Universidad CEU San Pablo
CEINDO – CEU Escuela Internacional de Doctorado

PROGRAMA en MEDICINA TRASLACIONAL

Ratios derivados del hemograma como predictores de ingreso en Unidades de Cuidados Intensivos en pacientes con COVID-19

TESIS DOCTORAL
Presentada por:
Sara Velázquez Díaz
Dirigida por: Dr. José María Castellano Vázquez
Dr. Alejandro López Escobar

Madrid, 2022

TESIS DOCTORAL

SARA

VELÁZQUEZ DÍAZ

2022

JOSÉ MÁRÍA CASTELLANO VAZQUEZ, DOCTOR EN MEDICINA, PROFESOR ASOCIADO DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD CEU SAN PABLO DE MADRID.

ALEJANDRO LÓPEZ ESCOBAR, DOCTOR EN MEDICINA, JEFE DE ESTUDIOS GRADO DE MEDICINA DE UNIVERSIDAD FRANCISCO DE VITORIA EN HOSPITAL VITHAS MADRID LA MILAGROSA.

CERTIFICAN:

Que Dª. Sara Velázquez Díaz ha realizado bajo nuestra dirección el proyecto de investigación “Ratios derivados del hemograma como predictores de ingreso en Unidades de Cuidados Intensivos en pacientes con COVID-19”, con el que pretende optar al grado de Doctor en Medicina.

José María Castellano Vázquez Alejandro López Escobar

AGRADECIMIENTOS

Mi primer y más profundo agradecimiento es para mis directores, el Dr. José María Castellano Vázquez, quien me abrió las puertas del extraordinario camino de la investigación y puso a mi disposición todos los medios necesarios para poder materializar este proyecto y el Dr. Alejando López Escobar, por su entusiasmo, su inagotable energía y haberme guiado pacientemente en cada paso de este trabajo. Esta tesis no habría sido posible sin vosotros.

Quiero dar las gracias a todos los que han aportado generosamente su tiempo y su conocimiento en este trabajo, al Dr. Rodrigo Madurga por su indispensable contribución, al Dr. José Rodríguez Pascual por ayudarme a dar mis primeros pasos como investigadora, al Dr. Santiago Ruiz de Aguiar, a la Dra. Sara Jimeno, al Dr. Juan Ignacio Montero y a la Dra. Paula Sol Ventura.

Gracias a HM Hospitales y la Universidad CEU San Pablo por haberme permitido realizar este trabajo.

No puedo olvidarme de todas las personas que me han enseñado mi *oficio*, la anestesiología y mis compañeros por enriquecerme personal y profesionalmente día a día.

A mis padres, por enseñarme el valor del esfuerzo, de la honestidad, del amor incondicional y seguir siendo siempre mis pilares imperturbables.

A Arturo, por romper todos mis techos.

A los más pequeños, a Celia y a Teo por pintar cada día de ilusión y ser mi motivación inagotable.

Por último, a todos los profesionales y los enfermos que luchamos en el mismo bando en esta guerra que nos ha tocado vivir.

ÍNDICE

1. ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS POR ORDEN ALFABÉTICO…..13
2. **LISTA DE FIGURAS Y TABLAS……..**19
2.1 Figuras
2.2 Tablas
3. RESUMEN……....25
4. INTRODUCCIÓN…… 29
4.1 Consideraciones generales
4.2 Estructura del virus
4.3 Enfermedades causadas por coronavirus
4.4 Origen y transmisión del virus
4.5 Cuadro clínico COVID-19
4.6 Mortalidad
4.7 Factores pronósticos
4.8 Papel del endotelio
4.9 Ratios derivados del hemograma
4.9.1 Ratio neutrófilo-linfocito
4.9.2 Ratio plaqueta-linfocito
4.9.3 Índice de inmunidad-inflamación sistémica
4.9.4 Ratio neutrófilo-plaqueta
5. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO……...67
6. HIPÓTESIS……..71
7. OBJETIVOS……75
8. MATERIAL Y MÉTODOS…… 79
8.1 Tipo de diseño
8.2 Población de estudio
8.3 Aspectos ético-legales
8.4 Lugar de estudio
8.5 Recogida de datos
8.6 Variables del estudio
8.7 Análisis estadístico

9. RESULTADOS……..……89
9.1 Datos generales
9.2 Variables demográficas
9.3 Comorbilidades
9.4 Estancia hospitalaria y mortalidad
9.5 Clínica en el Servicio de Urgencias
9.6 Resultados analíticos
9.6.1 Hemograma
9.6.2 Bioquímica
9.6.3 Coagulación
9.6.4 Índices derivados del hemograma
9.6.5 Análisis multivariable
9.6.6 Análisis estratificado
9.6.7 Análisis de correlación
10. DISCUSIÓN……..129
11. CONCLUSIONES……145
12. BIBLIOGRAFÍA……149

1. ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS POR ORDEN ALFABÉTICO

2019-nCoV: Novel coronavirus.

AC: Anticuerpo.

ACE2: Enzima Convertidora de Angiotensina 2.

ALT: Alanina aminotransferasa.

Ang: Angiotensina.

APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II.

ARN: Ácido ribonucleico.

ASC: Proteína tipo punto asociada a apoptosis.

AST: Aspartato aminotransferasa.

ATP: Adenosín trifosfato.

CHCM: Concentración de hemoglobina corpuscular media.

CID: Coagulación intravascular diseminada.

Cm de H_2O: Centímetros de agua.

COVID-19: Coronavirus disease 2019.

CoVs: Coronavirus.

CPAP: Continuous positive airway pressure/presión positiva continua en la vía aérea.

CXCL8: C-X-C Motif Chemokine Ligand 8.

CXCR1: Chemokine receptor CXCR1.

DAMP: Patrones moleculares asociados al daño.

DM: Diabetes Mellitus.

ECV: Enfermedad cardiovascular.

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

fB: Factor B.

fD: Factor D.

FT: Factor tisular.

FVW: Factor de Von Willebrand.

G-CSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos.

HM: Hospitales Madrid.

HTA: Hipertensión arterial.

IAM: Infarto agudo de miocardio.

IFN: Interferón.

Ig: Inmunoglobulina.

IIS: Índice de inmunidad-infamación sistémica.

IL: Interleucina.

IMC: Índice de masa corporal.

IP: Interferon gamma-induced protein.

LDH: Lactato deshidrogenasa.

LES: Lupus eritematoso sistémico.

LPM: latidos por minuto.

MAC: Complejo de ataque a la membrana.

MASP-2: MBL-associated serine preotease 2.

MBL: Lecitina de unión a manosa.

MCP1: Monocyte chemoattractant protein-1/proteína inflamatoria de los macrófagos.

MERS: Síndrome Respiratorio de Oriente Medio.

MERS-CoV: Middle East respiratory syndrome coronavirus. Coronavirus causante del Síndrome Respiratorio de Oriente Medio.

MIP1: Macrophage inflammatory proteins.

Mm Hg: milímetros de mercurio.

MPO: Mieloperoxidasa.

NETS: Trampas extracelulares de neutrófilos.

NLR: Ratio neutrófilo-linfocito.

OMS: Mundial de la Salud.

PAMP: Patrones moleculares asociados a patógenos.

PaO_2 /FiO_2: Presión arterial de oxígeno entre fracción inspirada de oxígeno.

PCR: Proteína C reactiva.

PEEP: Positive end-expiratory pressure/presión positiva al final de la espiración.

PLR: Ratio plaqueta-linfocito.

PRR: Receptores de reconocimiento de patrones.

PSGL1: P-selectina ligand-1.

ROS: Especies reactivas de oxígeno.

S: segundos.

SARS: Síndrome Respiratorio Agudo Severo.

SARS-CoV: Severe acute respiratory syndrome.

SARS-CoV-2: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 / coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo.

$SatO_2$: Saturación de oxígeno.

SDRA: Síndrome de Distrés respiratorio del Adulto.

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment.

TLRs: Toll-like receptors.

TMPRSS: Enzima transmembrana serinproteasa 2.

TNF: Factor de necrosis tumoral.

TP: Tiempo de protrombina.

TTPA: Tiempo de tromboplastina parcial activado.

VCM: Volumen corpuscular medio.

2. LISTA DE FIGURAS Y TABLAS

2.1 Figuras

Figura 1. Taxonomía del orden *nidovirales.*

Figura 2. Esquema de la estructura del SARS-CoV-2.

Figura 3. Imagen del SARS-CoV-2 con microscopía.

Figura 4. Imagen del virus por tomografías computerizadas ampliadas.

Figura 5. Características diferenciales SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV y gripe A.

Figura 6. Número acumulado de casos y muertes causados por el SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV y gripe A y tasa de letalidad de pacientes infectados por SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV y gripe A separados por edad.

Figura 7. Origen animal de los coronavirus que afectan a los humanos.

Figura 8. Radiografía de tórax con SDRA.

Figura 9. Infección, replicación viral, piroptosis y liberación de mediadores inflamatorios.

Figura 10. Respuesta inmunológica normal frente a una respuesta inmunológica alterada.

Figura 11. Vías de activación del complemento.

Figura. 12. Diagrama de flujo del estudio.

Figura 13. Distribución por sexo del total de los pacientes del estudio.

Figura 14. Distribución por sexo de los pacientes ingresados en UCI.

Figura15. Distribución por sexo de pacientes ingresados en planta de hospitalización convencional.

Figura 16. Distribución de comorbilidades en UCI y en hospitalización convencional.

Figura 17. Pacientes de UCI y de hospitalización convencional que presentaron en Urgencias temperatura superior a 38ºC y saturaciones por debajo del 90% o entre el 90 y el 94%.

Figura 18. Valores de poblaciones de glóbulos blancos en pacientes de hospitalización en planta y en UCI.

Figura 19. Valores de plaquetas en el grupo de UCI y de no UCI.

Figura 20. Valores de enzimas hepáticas en pacientes de UCI y de planta.

Figura 21. Valores de creatinina en el grupo de UCI y de hospitalización.

Figura 22. Valores de LDH en pacientes de UCI y de hospitalización.

Figura 23. Valores de PCR en pacientes de UCI y pacientes de hospitalización.

Figura 24. Valores de glucemia en pacientes de UCI y pacientes de hospitalización.

Figura 25. Valores de D-dímero en los enfermos de UCI y de ingreso en planta.

Figura 26. Valores del NLR en el grupo de UCI y de hospitalización convencional.

Figura 27. Valores del PLR en pacientes de UCI y de planta.

Figura 28. Valores del NPR en el grupo de UCI y en el de hospitalización en planta.

Figura 29. Valores del IIS en los pacientes de UCI y de hospitalización convencional.

Figura 30. Evolución de los ratios derivados del hemograma.

Figura 31. Curva ROC de los 4 ratios derivados del hemograma.

Figura 32. Análisis estratificado del ratio NLR.

Figura 33. Análisis estratificado del ratio PLR.

Figura 34. Análisis estratificado del ratio NPR.

Figura 35. Análisis estratificado del ratio del hemograma IIS.

Figura 37. Análisis de correlación del NLR y del NPR con la edad y parámetros analíticos.

Figura 38. Análisis de correlación del PLR y del IIS con la edad y parámetros analíticos.

2.2 Tablas

Tabla 1. Antecedentes personales asociados a mal pronóstico en enfermos con COVID-19.

Tabla 2. Modelos del análisis multivariable.

Tabla 3. Características demográficas y comorbilidades de los pacientes ingresados y no ingresados en UCI.

Tabla 4. Características clínicas de los pacientes al ingreso en el Servicio de Urgencias.

Tabla 5. Resultados de laboratorio obtenidos en Urgencias.

Tabla 6. Resultados de los ratios derivados del hemograma en Urgencias y de su evolución.

Tabla 7. Puntos de corte óptimos para los ratios derivados del hemograma con sensibilidad y especificidad.

Tabla 8. Análisis multivariable de los ratios derivados del hemograma.

3. RESUMEN

Antecedentes

Desde que los primeros casos de SARS-Cov-2 fueron identificados, el número de personas afectadas y fallecidas debido a la enfermedad nos obliga a identificar aquellos factores que se asocian a peor pronóstico. El daño endotelial ha sido propuesto como el principal mecanismo fisiopatológico en el desarrollo de la enfermedad, provocando una situación hiperinflamatoria y un estado protrombótico. Los leucocitos y las plaquetas juegan un papel primordial en la inflamación, así como en la trombogénesis, por lo que proponemos estudiar si los cocientes neutrófilo-linfocito ratio (NLR), plaqueta-linfocito ratio (PLR), el índice de inflamación-inmunidad sistémica (IIS) y el novedoso neutrófilo-plaqueta ratio (NPR) pueden ser útiles para identificar pacientes que precisarán ingreso en Unidades de Cuidados Críticos.

Diseño

Se trata de un estudio observacional retrospectivo, que incluye a 2245 pacientes ingresados por COVID-19 desde el 1 de marzo al 10 de junio de 2020. Los pacientes fueron divididos en dos grupos, los que fueron ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) y los que no fueron ingresados en UCI.

Resultados

Los pacientes que fueron ingresados en UCI en el momento del ingreso hospitalario presentaban valores más altos del NLR (6.9 [4–11.7] vs 4.1 [2.6–7.6], p<0.0001), PLR (2 [1.4–3.3] vs 1.9 [1.3–2.9], p=0.023) NPR (3 [2.1–4.2] vs 2.3 [1.6–3.2], p<0.0001) e IIS (13 [6.5–25.7] vs 9 [4.9–17.5], p<0.0001) que aquellos que no fueron ingresados en UCI. Tras un análisis de regresión logística multivariable, el cociente derivado del hemograma que mejor se mantiene como predictor de ingreso en UCI, cuando se ajusta para el modelo más complejo, fue el NPR, OR 1.11 (95% CI: 0.98-1.22, p=0.055).

Conclusiones

Los cuatro ratios derivados del hemograma obtenidos en el momento del ingreso hospitalario, especialmente el NPR, han demostrado ser útiles como predictores de evolución clínica desfavorable.

4. INTRODUCCIÓN

4.1 Consideraciones generales

A finales del mes de diciembre del año 2019, La Comisión Municipal de Salud de Wuhan (provincia de Hubei, China) notificó 27 casos de pacientes con diagnóstico de neumonía de causa desconocida (1). Siete de estos casos (25,9 %) padecían una enfermedad grave.

Durante la primera semana de enero se identificó un nuevo betacoronavirus (2) en el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades en China como agente causante de las neumonías, que inicialmente se denominó 2019-nCoV (novel coronavirus). Pocos días después, China compartió la secuencia genética de este virus que permitió generar test diagnósticos. El 13 de enero se notificó el primer caso fuera de China, en Tailandia y 11 días después se reportaron los primeros casos en Europa, concretamente en Francia. El 31 de enero, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró que el brote constituía una emergencia de salud pública de importancia internacional, y ese mismo día se diagnosticó el primer caso detectado en nuestro país, en la Isla de la Gomera.

Posteriormente, el nuevo coronavirus se denominó definitivamente SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus 2) y la enfermedad provocada por este coronavirus la COVID-19 (coronavirus disease 2019) (3).

El 11 de marzo de 2020, con 108.000 casos declarados en 114 países del mundo y un total de 4.291 personas fallecidas, la OMS consideró el brote epidémico como una pandemia (4).

A fecha 19 de diciembre de 2021, que es cuando se finalizó la revisión bibliográfica de esta tesis, el número de personas diagnosticadas en el mundo era de 273.395.731 y el número de fallecimientos 5.346.322 (5).

Los coronavirus (CoVs) son miembros de la subfamilia *Orthocoronavirinae* dentro de la familia *Coronaviridae* (orden *Nidovirales*) (6). Son una extensa familia de virus RNA que pueden producir infecciones en animales y en humanos, ocasionando, principalmente síntomas respiratorios y digestivos. Este tipo de

virus se clasifica en 4 grupos: alfacoronavirus, betacoronavirus, gammacoronavirus y deltacoronavirus (6).

El SARS-CoV-2 pertenece al grupo de betacoronavirus. Antes del SARS-CoV-2, habían sido identificados 6 coronavirus como responsables de infecciones en humanos: HCoVs-NL63 y HCoVs-229E, que pertenecen al grupo de los alfacoronavirus y HCoVs-OC43, HCoVs-HKU1, Severe Acute Respiratory Syndrome-CoV (SARS-CoV) (7) y Middle East respiratory syndrome-CoV (MERS-CoV) (8), que pertenecen al grupo de los betacoronavirus.

El 80% del genoma del SARS-CoV-2 es idéntico al genoma del SARS-CoV. En el caso del coronavirus BatCoV-RaTG13, un coronavirus que afecta a los murciélagos, la coincidencia llega hasta el 96% (9).

En la figura 1 se muestra el árbol taxonómico del orden *nidovirales*, orden al que pertenece la familia de los coronavirus.

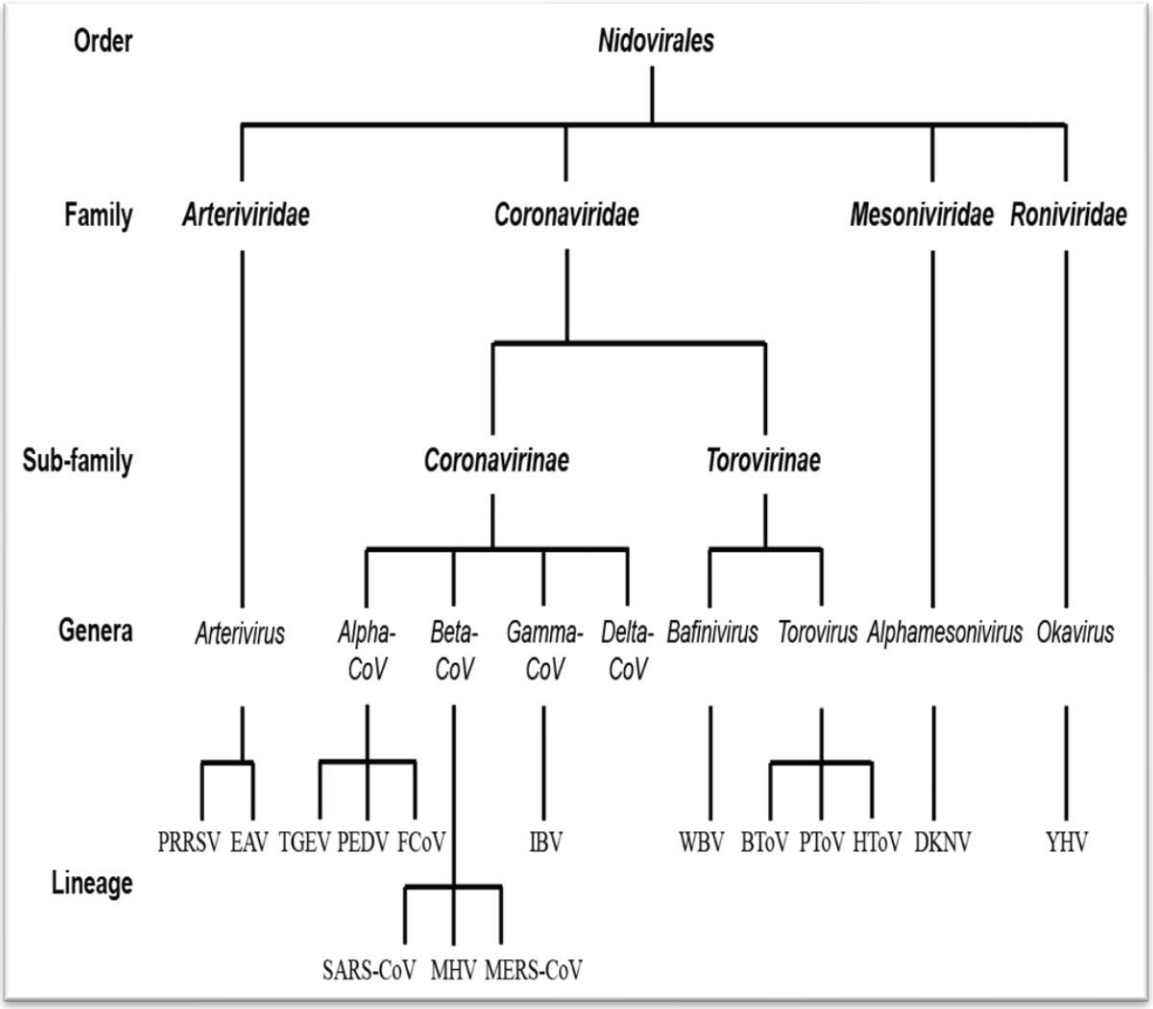

Figura 1. Taxonomía del orden *nidovirales* (10).

4.2 Estructura del virus

El SARS-CoV-2 es un virus con forma esférica, tiene un tamaño entre 100 y 169 nm de diámetro y presenta una envoltura que contiene ARN monocatenario.

El ARN codifica 4 tipos de proteínas estructurales: proteína E (*envelope*), proteína M (*membrane*), proteína N (nucleocápside) y proteína S (*spike protein*).

La proteína N es una estructura helicoidal que ancla el material genético y la proteína S forma las espículas que dan la apariencia característica al virus y es

la que se une al receptor celular permitiendo la fusión con la membrana plasmática celular y la liberación del ARN en la célula que infecta (11).

En la figura 2 puede observarse un esquema de la estructura viral (12) y en la Figura 3 y 4 imágenes reales del virus con microscopía (13).

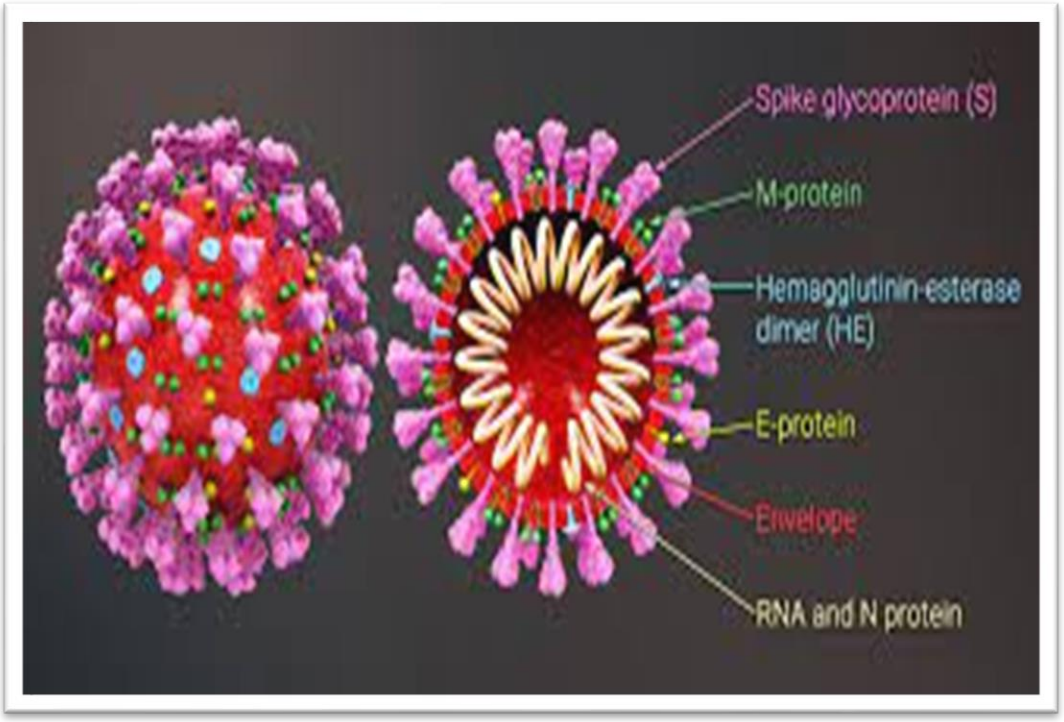

Figura 2. Esquema de la estructura del SARS-CoV-2.

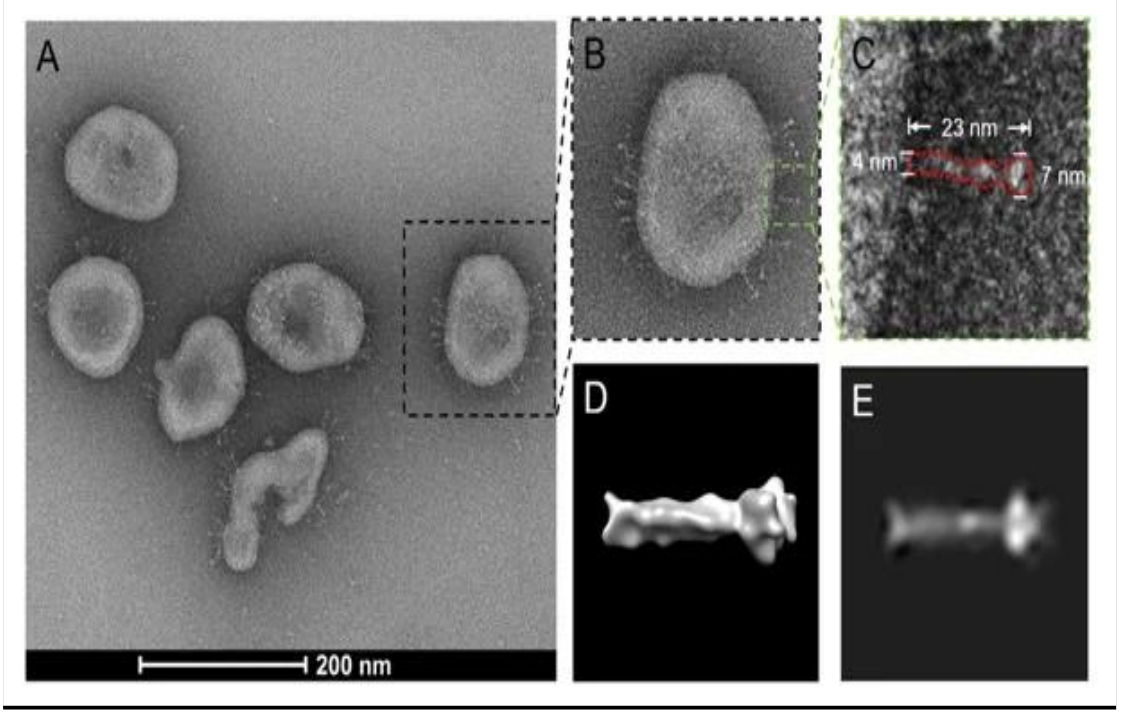

Figura 3. Imagen del SARS-CoV-2 con microscopía. Figura 3A. Imagen de varios SARS-CoV-2. Figura 3B. Vista ampliada del SARS-CoV-2. Figura 3C. Espícula del SARS-CoV-2. La longitud, el diámetro del tallo y la cabeza de la espícula son 23nm, 4nm y 7nm, respectivamente. Figuras 3D y 3E. Superficie tridimensional de la proteína S2 en estado posterior a la fusión.

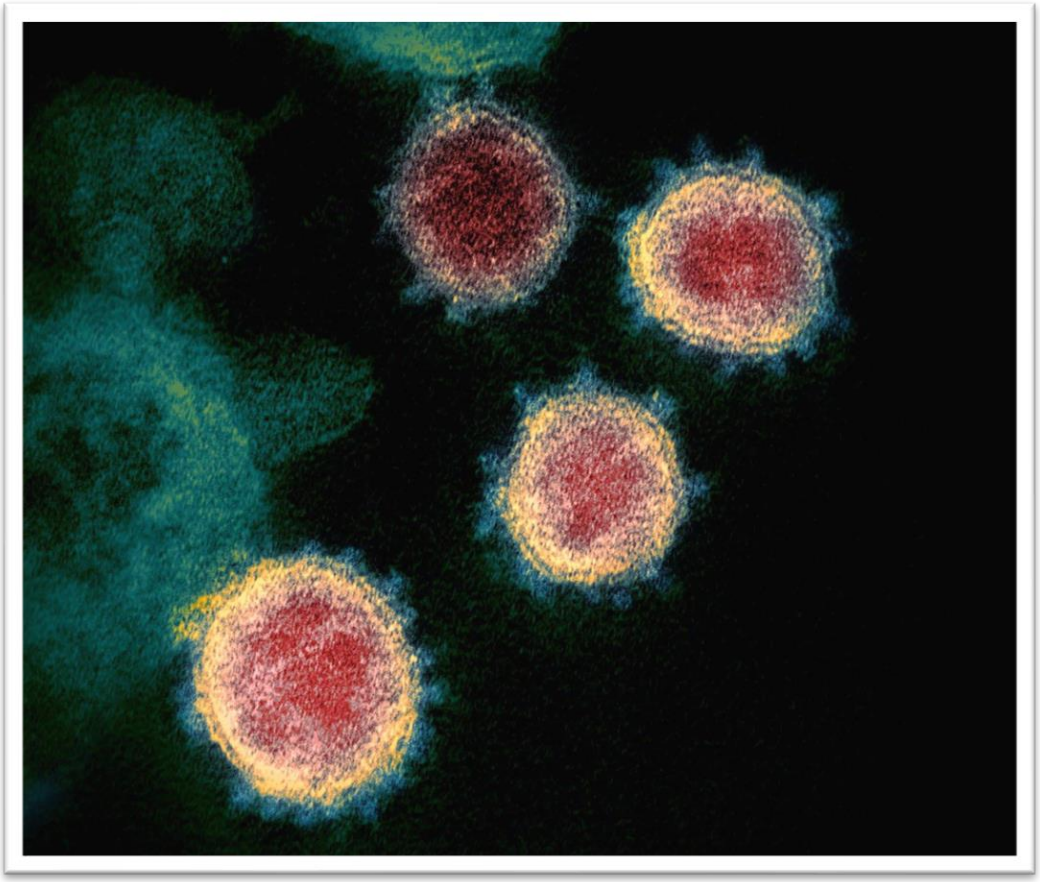

Figura 4. Imagen del SARS-CoV-2 por tomografías computerizadas ampliadas (14).

4.3 Enfermedades causadas por coronavirus

Los alfacoronavirus y betacoronavirus infectan sólo a mamíferos y están implicados principalmente en cuadros de gastroenteritis en animales.

Estos virus no se consideraban muy patógenos para los humanos hasta que en 2002 surgió el Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS) en China (7), y diez años después, el Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS) en Arabia Saudí (6). El resto de los coronavirus se asocian a cuadros infecciosos de vías aéreas superiores con clara estacionalidad invernal, la mayoría de ellos leves, si bien han sido descritos casos severos en niños y en ancianos (15).

En noviembre de 2002 se detectó en el Sur de China un brote infeccioso provocado por el SARS-CoV. El cuadro clínico desarrollado se denominó SARS, que se extendió a 29 países afectando a unas 8.000 personas y ocasionó 774 muertes. La tasa de mortalidad se situó en torno al 9,6%, llegando hasta el 50% en los pacientes con edades superiores a 65 años (16). El último caso declarado de esta enfermedad fue en 2004.

El SARS afectó ligeramente más a mujeres que a varones, y los síntomas más frecuentemente descritos fueron la fiebre, mialgias, tos, disnea y síntomas digestivos como la diarrea. Entre el 20 y el 30% de los pacientes requieren ingreso en UCI. Las causas más frecuentes de fallecimiento fueron el fallo respiratorio grave, la sepsis, el fallo multiorgánico y otras enfermedades como el infarto agudo de miocardio (IAM) (16).

El MERS-CoV fue aislado por primera vez en el mes de junio de 2012 en un hospital de Yeda, en Arabia Saudí, en un paciente de 60 años que falleció por fallo renal y respiratorio (17). Hasta el mes de octubre de 2021 se han reportado un total de 2578 casos confirmados y 888 fallecimientos, lo que implica una tasa de mortalidad del 34.4% (18). Más de 27 países han declarado casos de esta infección en Oriente Medio, Europa, África y Asia. En los últimos 6 meses se han notificado 4 casos, todos ellos en Arabia Saudí (19).

El MERS afecta en mayor grado a varones (65% de los casos son hombres). La presentación clínica varía, desde personas asintomáticas a pacientes con una rápida progresión a Síndrome de Distrés Respiratorio del Adulto (SDRA), shock séptico, fallo multiorgánico y muerte (20). Más de la mitad de los pacientes sintomáticos requieren ingreso en UCI, precisando un alto porcentaje ventilación mecánica y técnicas de reemplazo renal (21). Las formas más graves son más frecuentes en pacientes de edad avanzada, inmunodeprimidos, pacientes con diabetes mellitus (DM) y patología pulmonar previa (22). La infección es mucho menos frecuente en niños, en los que únicamente se han descrito algunos casos severos en pacientes con patología previa importante (23).

La figura 5 muestra las características diferenciales entre el SARS-CoV-2, el SARS, el MERS y el virus Influenza A, responsable de la gripe (24). En la figura 6 se compara el número de afectados de cada enfermedad con el de fallecimientos provocados por cada tipo de infección y las tasas de letalidad por edad (24).

TABLE 1 | General characteristics of SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV, and influenza A viruses.

Characteristic	SARS-CoV-2	SARS-CoV	MERS-CoV	Influenza A
Year of the first reported case	2019	2002	2012	1918
Country/Region of the first reported case	China	China	Middle East	United States
Natural reservoir	Unclear (possibly bats)	Chinese horseshoe bats	Camels (possibly bats)	Birds
Intermediate host	Debatable (possibly pangolins) (10)	Civet cats	Dromedary camels	Pigs
Primary modes of transmission	Droplet, aerosol, and contact	Droplet, aerosol, and contact	Droplet, aerosol, and contact	Droplet, aerosol, and contact
Incubation period	2–14 days	2–7 days	2–14 days	2 days
Reproduction number (R_0)	$R_0 = 3.1$ (coefficient of determination, $r^2 = 0.99$)	Median: 0.58; IQR: 0.24–1.18	Mean: 0.69 (95% CI 0.50–0.92)	Median: 1.27; IQR: 1.19–1.37
Host receptor	ACE2	ACE2	DPP4	Sialic acid-containing molecules
Dominant cell entry pathway	Unclear	Clathrin- and caveolae-independent endocytic pathway (11)	Cell membrane fusion (12)	Receptor-mediated endocytosis (13)
Blood test results	Lymphopenia, thrombocytopenia, leukopenia, leucocytosis, monocytosis, and low CRP (14)	Lymphopenia, thrombocytopenia, and leukopenia (15)	Leucocytosis, monocytosis, and low CRP (16)	Lymphopenia, eosinopenia, hypoferremia, decreased levels of serum CO_2-CP, increased levels of serum CRP and serum CH50 (17)
Case fatality rate	1–3%	~15%	34.4%	0.1%

IQR, interquartile range; CRP, C-reactive protein; CI, confidence interval; ACE2, Angiotensin-converting Enzyme 2; DPP4, Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; CO2-CP, carbon dioxide; CH50, Total Complement Activity.

Figura 5. Características diferenciales SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV y gripe A.

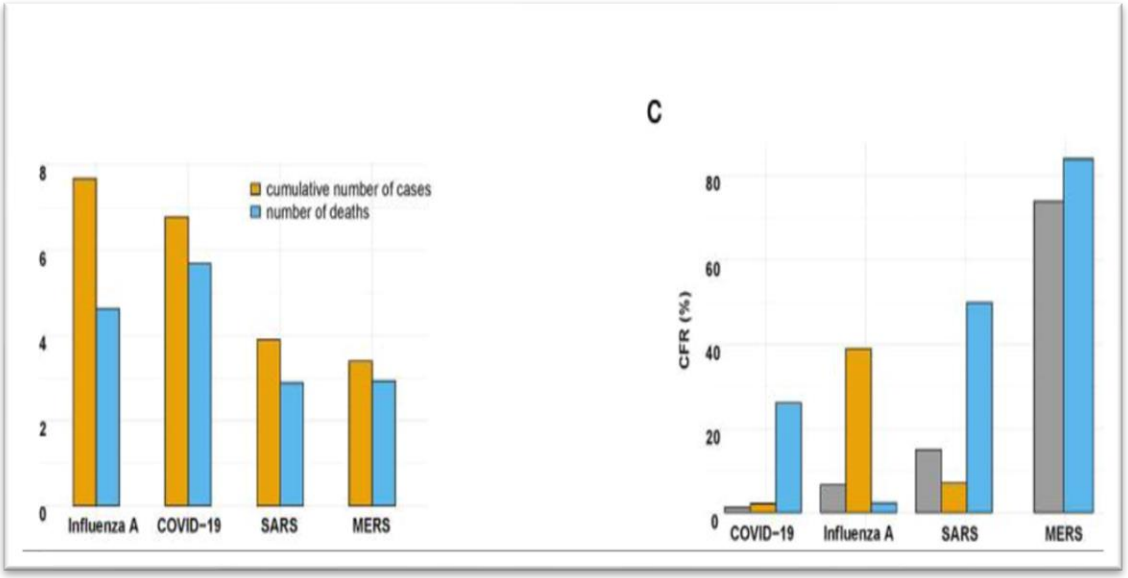

Figura 6. Número acumulado de casos y muertes causados por el SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV y gripe A y tasa de letalidad de pacientes infectados por SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV y gripe A separados por edad.

4.4 Origen y transmisión del virus

Los coronavirus son zoonóticos, pero el modo en el que se produjo la transmisión del SARS-CoV-2 desde el animal de origen a los humanos no está todavía aclarado. Se cree que el paso a los humanos del SARS-CoV-2 se produjo por contacto directo con animales infectados o sus secreciones respiratorias y/o digestivas, ya que los primeros casos se diagnosticaron en individuos que tuvieron contacto con el mercado de pescado de Wuhan.

Con respecto a los coronavirus descritos previamente, se sospecha que los huéspedes intermediarios del SARS son las civetas (mamífero carnívoro) y del MERS los dromedarios (25,26).

Se cree que el reservorio natural del SARS-CoV 2 son los murciélagos, dada la similitud que presenta este virus con el Bat CoV RATG13, y los pangolines actuarían como probables huéspedes intermediarios del virus (27). En la figura 7 se representan los reservorios y los animales intermediarios de los coronavirus que afectan a humanos (28).

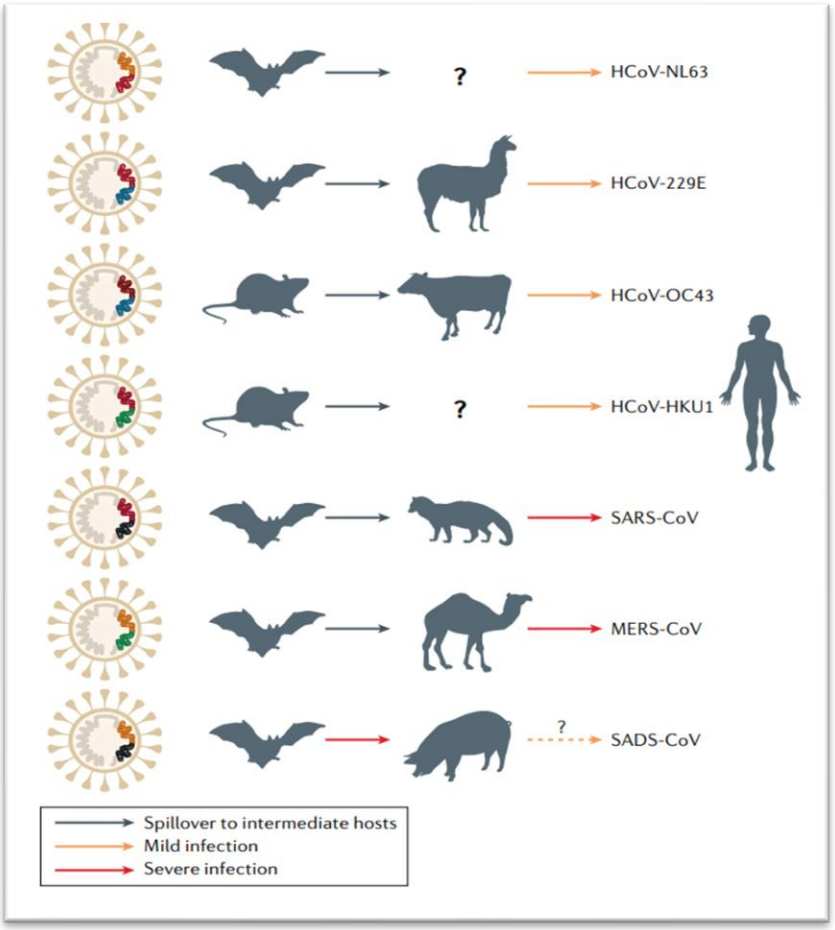

Figura 7. Origen animal de los coronavirus que afectan a los humanos.

El SARS-CoV-2 se transmite principalmente mediante el contacto y la inhalación de gotas y aerosoles respiratorios emitidos por una persona infectada. Las gotas respiratorias tienen un diámetro de 5-10 micras, mientras que los aerosoles presentan partículas de diámetro inferior a 5 micras. El contacto por gotitas respiratorias requiere un contacto cercano. En el caso de los aerosoles, pueden permanecer en el aire durante períodos prolongados y llegar a personas que se encuentran a distancias superiores de 2 metros (29). El riesgo de transmisión está incrementado en distancias cortas, en lugares cerrados, concurridos y mal ventilados y si se realizan actividades que generan más aerosoles como la actividad física, gritar o cantar (30).

Las partículas entre 5-15 micras pueden llegar a la tráquea y a los bronquios principales, mientras que aquellas con tamaño por debajo de 5 micras pueden alcanzar los alveolos.

En condiciones experimentales, se ha demostrado la viabilidad del virus en el aire, durante al menos 16 horas, en las que se mantendría la carga viral (31).

También se ha descrito como vía de transmisión el contacto con superficies contaminadas. Se ha demostrado la persistencia del virus durante períodos de tiempo de hasta 72 horas sobre estructuras de cobre, cartón, acero inoxidable, plástico, dinero y mascarillas quirúrgicas (32,33).

La transmisión vertical también ha sido aceptada, aunque la mayoría de los casos diagnosticados en recién nacidos se deben al contacto estrecho con la madre tras el nacimiento. Se ha descrito la expresión de las proteínas S y N del virus en la placenta y en las células fetales mononucleares, lo que refuerza la teoría de la transmisión intraútero (34). También se ha descrito la presencia de receptores Enzima Convertidora de Angiotensina 2 (ACE2) y de la enzima transmembrana serinproteasa 2 (TMPRSS) en placenta (35,36), estructuras imprescindibles para la entrada del virus en las células, como se explicará posteriormente. En la leche materna no se han aislado virus viables, únicamente RNA viral (37).

Se ha identificado el virus en heces, orina y semen de personas enfermas, pero no existe evidencia de transmisión oral-fecal ni de transmisión sexual hasta la fecha (38,39).

La carga viral en sangre de la persona infectada es muy baja, razón por la que se postula que el riesgo de transmisión a través de sangre o hemoderivados también lo es (40).

4.5 Cuadro clínico COVID-19

El período medio de incubación de la enfermedad se sitúa entre 5 y 7 días, pudiendo prolongarse este período al incrementarse la edad de los pacientes (41). Los días previos a la aparición de síntomas el individuo infectado es capaz de transmitir la enfermedad (42). Se estima que entre el 48 y el 62% de las transmisiones proceden de pacientes presintomáticos (43) por lo que se cree que la infección a partir de individuos asintomáticos es la principal fuente de propagación del virus.

La carga viral en el tracto respiratorio superior suele alcanzar sus niveles máximos los mismos días en los que aparecen los síntomas. Una vez que el paciente entra en la fase sintomática la carga viral disminuye, reduciéndose de forma significativa la capacidad infectiva del paciente a partir del 8º día del comienzo de los síntomas (42).

El tiempo medio de recuperación desde el comienzo de la sintomatología es aproximadamente 2 semanas en pacientes con formas leves de la enfermedad. Sin embargo, en las formas severas, el tiempo de enfermedad oscila entre 3 y 6 semanas. El tiempo medio desde el inicio de la clínica hasta la hospitalización son 7 días y la sintomatología grave suele aparecer una semana después del inicio de los síntomas. Se ha descrito un gran número de personas con síntomas prolongados, lo que se ha denominado COVID-19 persistente (44).

Diferentes estudios han descrito los síntomas más frecuentes en los pacientes que precisaron hospitalización: fiebre (71-90%), tos seca (60-86%) y disnea (53-80%). Otros síntomas habituales en estos pacientes fueron la astenia (38%), síntomas digestivos (náuseas, vómitos y/o diarrea) (15-39%), mialgias (15-44%), odinofagia (13,9%) y congestión nasal (4,8%) (43, 45-48).

Se han descrito otras manifestaciones clínicas en pacientes afectados por COVID-19, como las alteraciones en el olfato o en el gusto en un porcentaje importante de pacientes (64-80%), siendo la anosmia o la ageusia el único

síntoma descrito en el 3% de los pacientes (49). La pérdida de gusto y olfato, hasta la fecha, son los síntomas que mayor sensibilidad han demostrado en el diagnóstico de la enfermedad (50).

Los pacientes afectados también presentan manifestaciones neurológicas (mareo, alteración del nivel de conciencia, accidentes cerebrovasculares, ataxia, epilepsia, neuralgias) (51); cardiológicas (fallo cardíaco, miocarditis, daño miocárdico agudo) (52) y oftalmológicas (ojo seco, visión borrosa, sensación de cuerpo extraño) (53). Además, se han descrito lesiones dermatológicas como erupciones tipo rash (principalmente en el tronco), erupciones urticariformes vesiculosas similares a varicela o púrpura y perniosis en los dedos de manos y pies, lesiones acro-cianóticas parcheadas, de pequeño tamaño, a veces confluentes y en ocasiones con ampollas (54). Desde el punto de vista hematológico se ha descrito una mayor incidencia de fenómenos trombóticos (infarto cerebral, isquemia cardiaca, muerte súbita, embolismos, trombosis venosa profunda) y una mayor incidencia de sangrados (55).

En las presentaciones clínicas más severas aparece una insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica que puede precisar ingreso en UCI y necesidad de soporte respiratorio. La causa de la insuficiencia respiratoria es una neumonía vírica que ocasiona una lesión inflamatoria difusa pulmonar que conduce a un aumento en la permeabilidad vascular pulmonar y a un deterioro del intercambio gaseoso cuyo desenlace es un SDRA (56).

Antes de la aparición del SARS-CoV-2, aproximadamente el 10% de los pacientes que precisaban ingreso en UCI padecían un SDRA (57). Para poder diagnosticarse este síndrome, el paciente debe cumplir todos los criterios que determinan el SDRA en la definición de Berlín de 2012 (56):

1. Criterios temporales: debe desarrollarse en la semana posterior a un agente desencadenante o al empeoramiento de los síntomas respiratorios.

2. Pruebas de imagen: opacidades bilaterales no explicadas totalmente por derrame, atelectasias o nódulos.

3. Origen del edema: fallo respiratorio no explicado totalmente por fallo cardiológico o sobrecarga de líquidos.

4. Oxigenación: este criterio permite la clasificación de la gravedad del SDRA en leve, moderado o severo.

- Leve: PaO_2 /FiO_2 entre 200 y 300 con presión positiva al final de la espiración (PEEP) o presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) mayor o igual de 5 cm de H_2O.

- Moderado: PaO_2 /FiO_2 entre 100 y 200 con PEEP mayor o igual a 5 cm de H_2O.

- Grave PaO_2 /FiO_2 menor o igual a 100 con PEEP mayor o igual a 5 cm de H_2O.

En la figura 8 se muestra una radiografía de tórax de un paciente con SDRA (58).

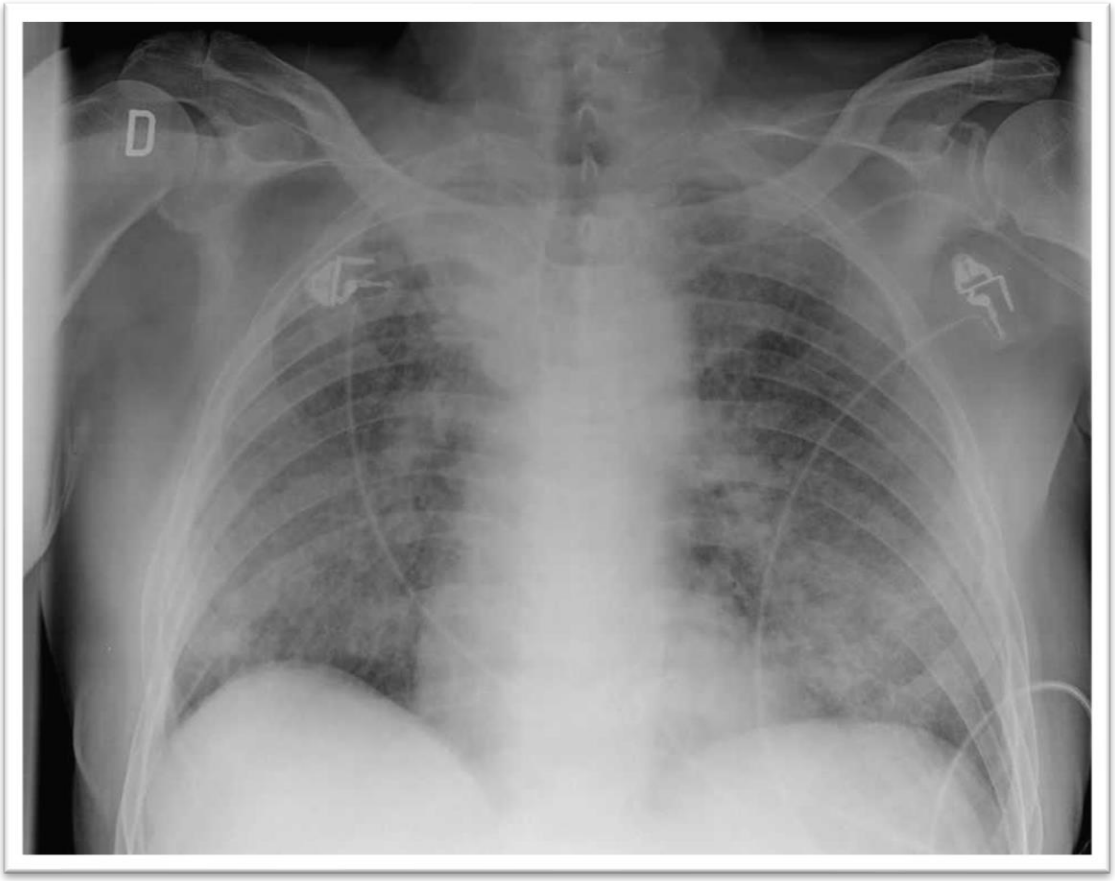

Figura 8. Radiografía de tórax con SDRA.

El porcentaje de pacientes hospitalizados por COVID-19 que precisa ingreso en UCI oscila, según las series, entre el 14 y el 33% (59-61), siendo el diagnóstico de SDRA, el motivo de ingreso más frecuente.

También se ha descrito otras complicaciones graves en estos pacientes como la sobreinfección bacteriana, el shock, las arritmias y el tromboembolismo pulmonar (62).

4.6 Mortalidad

La tasa de letalidad de la enfermedad se estima en un 2,3%, aumentando esta cifra hasta el 14,8% en pacientes con 80 años o más. Esta tasa de letalidad presenta cifras diferentes por sexo, siendo mayor en los varones (2,8%) que en

las mujeres (1,7%). La letalidad se sitúa en torno al 0,9% en el grupo de pacientes sin comorbilidades, ascendiendo hasta el 10,5% en pacientes con enfermedad cardiovascular, 7,3% en pacientes diabéticos, 6,3% en aquellos con enfermedad pulmonar crónica, 6% en pacientes con antecedente de hipertensión arterial y 5,6% en pacientes con procesos oncológicos (63).

Aunque las cifras de fallecimientos en UCI varían mucho según las series, hay trabajos que estiman la mortalidad en un 49% e incluso cifras superiores (64). La Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) publicó, basándose en el estudio de los primeros 2200 pacientes ingresados en España en UCI por COVID-19, una mortalidad de la enfermedad del 34% (65).

En el caso de los pacientes ingresados en UCI que precisaron ventilación mecánica invasiva, las cifras de fallecimientos oscilan entre el 50 y el 97% (46-68), valores más altos que la mortalidad debida a la neumonía por H1N1 y otras causas de distrés respiratorio agudo.

4.7 Factores pronósticos

Muchos estudios han intentado establecer los factores de riesgo que ayuden a reconocer los pacientes con peor pronóstico y mayor riesgo de mortalidad.

La mayoría de los estudios concluyen que el principal factor de riesgo es la edad de los pacientes (61,69-75) y hay trabajos que establecen ese aumento del riesgo a partir de los 64-65 años (74-76). El segundo factor de riesgo identificado es el sexo masculino (70,72,77) ya que hay más varones afectados por esta infección, desarrollan con mayor frecuencia formas más graves de la enfermedad y precisan en más ocasiones ingreso en UCI (78).

Respecto a las comorbilidades de los pacientes, la hipertensión arterial (HTA) fue el antecedente médico encontrado con mayor frecuencia en los enfermos de

COVID-19 (70,71,79-82) ya que en algunas series el 39.9% de los pacientes afectados de COVID-19 eran hipertensos, aumentando esta prevalencia hasta el 56,8% en el grupo de los pacientes fallecidos por SARS-CoV-2. Se ha asociado un aumento del riesgo de muerte por COVID-19 hasta 2.5 veces superior en los pacientes hipertensos (83).

La segunda enfermedad más prevalente observada en pacientes con COVID-19 es la DM, que aparece hasta en un 25% de los infectados y se ha asociado con una tasa 2 veces mayor de probabilidad de muerte por COVID-19 (83).

La comorbilidad que sigue en frecuencia a la DM en estos enfermos es la patología cardiovascular. El 12% de los pacientes hospitalizados debido a la infección por este coronavirus, presentaban antecedentes de enfermedad cardiovascular, que se ha asociado a un incremento de 3.8 veces las probabilidades de muerte (83). Los datos sugieren que aquellos pacientes con infección por COVID-19 y enfermedad cardiovascular (ECV) preexistente son más propensos a presentar evoluciones severas de la enfermedad (84,85), probablemente porque ya tenían una lesión endotelial establecida.

También se ha estudiado la relación con las enfermedades pulmonares previas, el hábito tabáquico y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), describiéndose todos ellos como factores de riesgo tanto para el desarrollo de enfermedad severa como de fallecimiento por COVID-19 (86,87).

Otros factores de riesgo identificados son la enfermedad cerebrovascular, la dislipemia, la enfermedad oncológica, la demencia y la enfermedad renal crónica (86).

La tabla 1 resume los antecedentes personales asociados a mal pronóstico, publicados por instituciones de reconocido prestigio (89).

Robert Koch I. (24) US	CDC (25)	Johns Hopkins Medicine (26)	NHS UK (27)
Edad (>50-60 años)	Edad (>65 años)	Edad (>65 años)	Edad (>70 años)
ECV	Vivir en instituciones	DM	Receptores de trasplantes de órganos
DM	EPOC	Género masculino	Enfermedades pulmonares
Enfermedades respiratorias	Asma	Obesidad (IMC <30)	Enfermedad onco-hematológica
Enfermedad hepática	ECV	Origen afroamericano	ECV
Enfermedad renal	Inmunodeprimidos	Comorbilidades	Embarazo
Obesidad mórbida (IMC >40)	Obesidad mórbida (IMC >40)		Obesidad mórbida (IMC >40)
Hábito tabáquico	DM		Enfermedad crónica renal
Múltiples comorbilidades	Enfermedad crónica renal con diálisis		Enfermedad neurológica
Inmunodeprimidos	Enfermedad hepática		Enfermedad hepática

Tabla 1. Antecedentes personales asociados a mal pronóstico en enfermos con COVID-19.

También han sido estudiados los datos de laboratorio asociados con mayor riesgo de desarrollo de enfermedad grave y muerte como son la linfopenia, la leucocitosis (90-93), la neutrofilia (94,95), la plaquetopenia (96,97), las cifras bajas de hemoglobina (98-100), los valores elevados de marcadores inflamatorios como la PCR, procalcitonina, la VSG y la IL-6 (99-103), la elevación de las enzimas hepáticas y de los marcadores de función renal (99) y de los ratios obtenidos a partir del hemograma como el ratio neutrófilo-linfocito (NLR) (104,105).

4.8 Papel del endotelio

Las células endoteliales tapizan el interior del sistema vascular y están directamente implicadas en la homeostasis vascular, regulando el tono vascular, el transporte de células, de nutrientes y de metabolitos entre el sistema circulatorio y los tejidos subyacentes y tiene funciones anticoagulantes. Además, sintetizan óxido nítrico a través de la conversión de L-arginina a L- citrulina mediante la enzima óxido nítrico sintetasa. El óxido nítrico evita la adhesión a la pared vascular de los leucocitos y las plaquetas, favorece la movilización de células inflamatorias y la proliferación de células musculares lisas e inhibe los fenómenos de apoptosis. El endotelio también desarrolla función de barrera y participa en la reología sanguínea. Todas estas funciones, sin duda alguna, confieren dinamismo al endotelio (106,107).

La disfunción endotelial se ha asociado a múltiples patologías tan prevalentes como la DM, la obesidad, la dislipemia y el hábito tabáquico. La pérdida de la integridad de las células endoteliales provoca un aumento de la permeabilidad, induce la síntesis de citoquinas y favorece la adhesión de moléculas que facilitan la salida de células inflamatorias desde el sistema circulatorio. Este proceso disfuncional conlleva también cambios metabólicos y un contexto protrombótico (108).

Estudios anatomopatológicos post mortem de pulmones de pacientes fallecidos por COVID-19 muestran una lesión endotelial severa, con la presencia intracelular de virus (94). El papel determinante del endotelio en la fisiopatología de la COVID-19 explicaría la afectación multisistémica de la enfermedad y contribuiría al estado hiperinflamatorio y protrombótico descrito en estos pacientes (109).

El SARS-CoV-2 infecta principalmente a las células epiteliales del tracto respiratorio y de los alveolos, a las células endoteliales y a los macrófagos pulmonares a través del ACE2 y de la TMPRSS2**,** la cual es una proteína de la superficie celular que facilita la unión del virus con el receptor ACE2.

Mediante la Proteína S, el SARS CoV-2 se ancla a las células. Esta proteína es la responsable de las espículas que aparecen en su superficie y está constituida por dos subunidades S1 y S2. La S1 es la encargada de la unión con la ACE2 y la S2 permite la fusión con la membrana celular y la liberación del paquete viral en el citoplasma de la célula huésped.

El ACE2 es una glicoproteína de membrana que aparece en las células epiteliales pulmonares, en el corazón, riñones y otras superficies (110,111), cuya función consiste en la conversión de angiotensina-II (Ang-II) a Ang (1-7). La Ang (1-7) es una molécula con funciones vasodilatadoras, antiinflamatorias, antiproliferativas y antifibróticas (112).

El SARS CoV-2, al unirse a ACE2, penetra en la célula, disminuyendo la expresión del receptor en la superficie celular, provocando un aumento de los niveles de Ang-II, lo que conlleva un aumento de la permeabilidad vascular, edema pulmonar y reclutamiento e infiltración por neutrófilos (113). La disminución de la actividad de la ACE2 libera quimioquinas que favorecen la infiltración por neutrófilos que son en parte responsables de la lesión pulmonar (114).

Una vez infectada la célula, se inicia una replicación activa, generando nuevos virus que son liberados al exterior de la célula y dando lugar a un proceso de piroptosis. Este proceso se caracteriza por edema celular, rotura del material genético, formación de poros transmembrana, ruptura de la membrana plasmática, y expulsión de mediadores inflamatorios (115), en definitiva, se trata de una muerte celular programada inflamatoria. Además, se acompaña de la liberación de moléculas como ATP, ácidos nucleicos y oligómeros ASC o inflamosomas, los cuales son complejos proteicos citoplasmáticos de las células que actúan como mediadores del desarrollo de la inflamación. Estas moléculas son reconocidas por las células epiteliales, las células endoteliales y los macrófagos alveolares estimulando la síntesis de citoquinas proinflamatorias y quimioquinas (IL-6, IP-10, *macrophage inflammatory protein 1α* (MIP1α), *macrophage inflammatory protein 1* (MIP1β) y *monocyte chemoattractant protein*

1 (MCP1), que promueven la llegada de monocitos, macrófagos y linfocitos T al lugar de la infección, perpetuando un círculo inflamatorio (116). Este reclutamiento de linfocitos puede ser en parte responsable de la linfopenia descrita en pacientes graves, así como del incremento del ratio derivado NLR (117).

En la figura 9 se esquematiza cómo el virus infecta la célula, se replica en su interior, provocando la piroptosis y la consiguiente liberación de citoquinas y quimioquinas (116). En la figura 10 se compara una respuesta inmunológica normal frente a una respuesta inmunológica alterada (116).

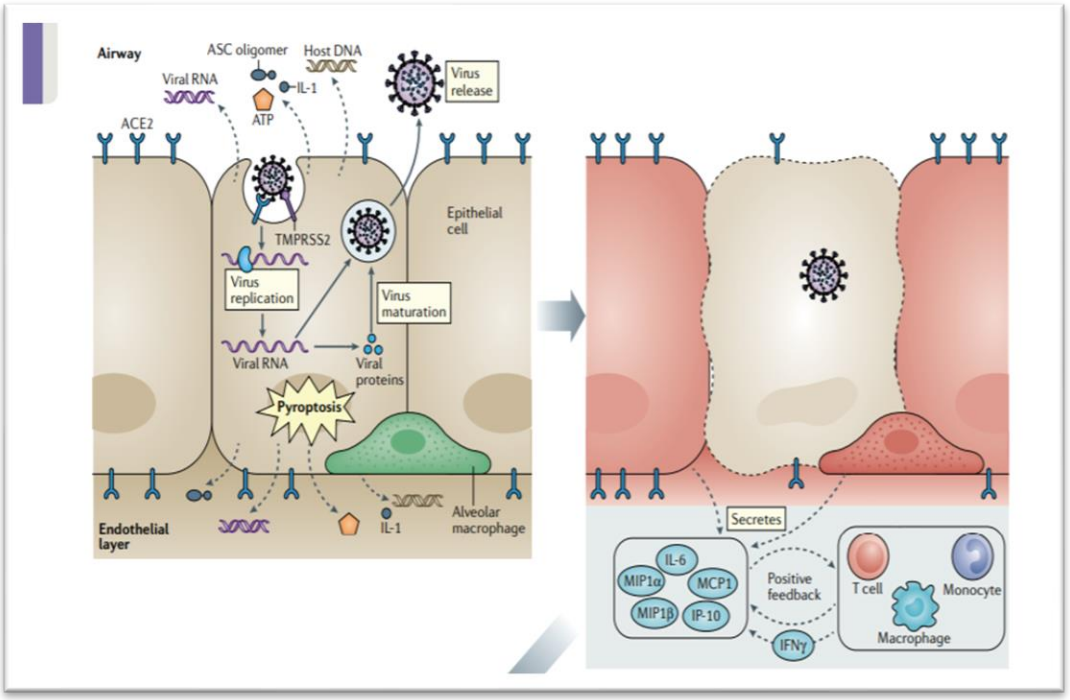

Figura 9. Infección, replicación viral, piroptosis y liberación de mediadores inflamatorios tras la infección por SARS-CoV-2.

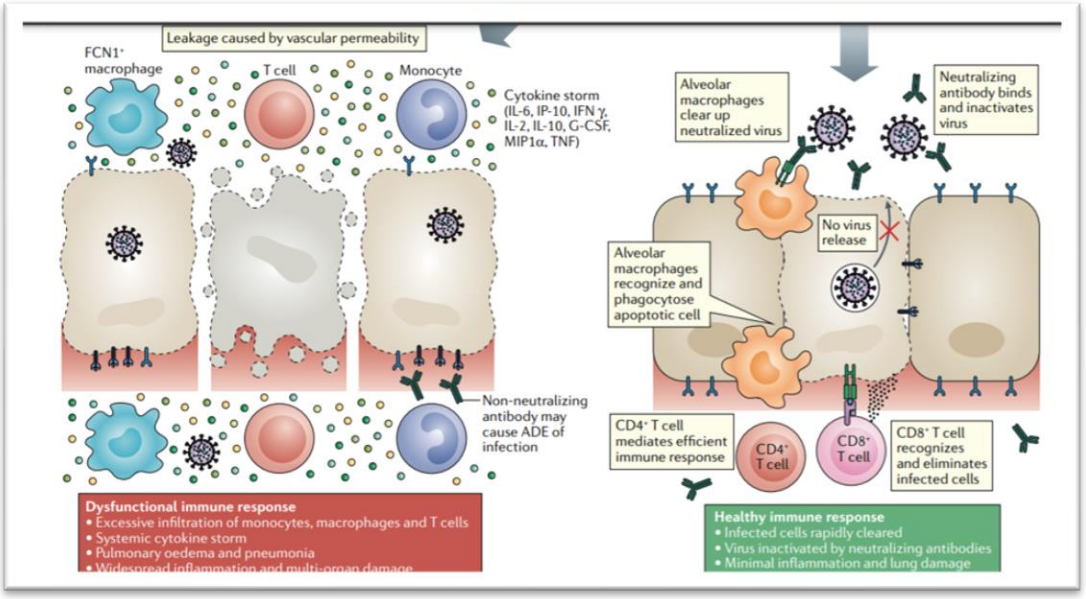

Figura 10. Respuesta inmunológica normal frente a una respuesta inmunológica alterada tras la infección por SARS-CoV-2.

En una respuesta inmunológica normal, el proceso inflamatorio inicial atrae linfocitos T que neutralizan las células infectadas antes que de que el virus se extienda. Los anticuerpos invalidan directamente el virus y los macrófagos alveolares, gracias al proceso de fagocitosis, limpian los virus inactivados y las células apoptóticas. En una respuesta inmunológica alterada, se produce una importante acumulación de células inmunológicas, dando lugar a una sobreproducción de moléculas proinflamatorias, la denominada tormenta de citoquinas, que genera lesión pulmonar y afectación sistémica.

La primera línea de defensa frente al virus la proporciona la inmunidad innata en la que están implicados neutrófilos, linfocitos natural killer (NK), macrófagos y células dendríticas así como el complemento. La activación del complemento es, por tanto, uno de los mecanismos de defensa involucrados de forma más temprana y su desregulación puede llevar a daño tisular y disfunción orgánica.

En la mayoría de los casos, esta respuesta defensiva es capaz de detener la infección. Sin embargo, son aquellos casos en los que aparece una respuesta inmunológica alterada los que cursan con enfermedad pulmonar y/o sistémica

grave. Esta respuesta inmunológica alterada se desencadena con una tormenta de citoquinas, ya que hay estudios que describen niveles más altos de IL-2, IL-6, IL-7, IL-10, factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), IMP-1α, TNF en los pacientes más graves (110). El mecanismo por el que se desencadena esta respuesta anómala es aún desconocido.

Las citoquinas actúan sobre las células endoteliales, iniciando fenómenos de transcripción que a su vez inducen la adhesión de moléculas y quimioquinas, provocando el reclutamiento de leucocitos perpetuando así el proceso inflamatorio. En este bucle inflamatorio también participa el endotelio como fuente de citoquinas proinflamatorias, como la interleucina IL-1 y la IL-6, que caracterizan la tormenta de citoquinas de la COVID-19.

Esto conlleva un aumento de la permeabilidad vascular y el fallo de múltiples órganos (108).

Cuando el virus entra en contacto con el organismo hay una activación de los linfocitos T CD8+, cuya función es destruir aquellas células infectadas por el virus, así como de los linfocitos T CD4+, que producen citoquinas (IFNγ, TNF e IL-2) activando a los CD8+ y a los linfocitos B y favoreciendo el reclutamiento de células inflamatorias.

El sistema del complemento forma parte de la inmunidad innata y además interactúa con las vías de la coagulación, contribuyendo al mantenimiento de la homeostasis entre la coagulación y la fibrinolisis (118). Es, por tanto, una pieza clave en la interacción entre la respuesta inmunológica y la coagulación. El exceso en la activación del complemento contribuye a una respuesta inflamatoria exagerada cuyo escenario final es la coagulación intravascular diseminada (CID) y el fallo multiorgánico (119). En el análisis inmunohistoquímico realizado en pulmones de pacientes fallecidos por COVID-19 se ha encontrado presencia de C4, C3 y el complejo de ataque de membrana C5b-9 en células epiteliales alveolares junto con concentración sérica alta de C5a en estos pacientes (120).

La figura 11 ilustra las 3 vías de activación del complemento (121).

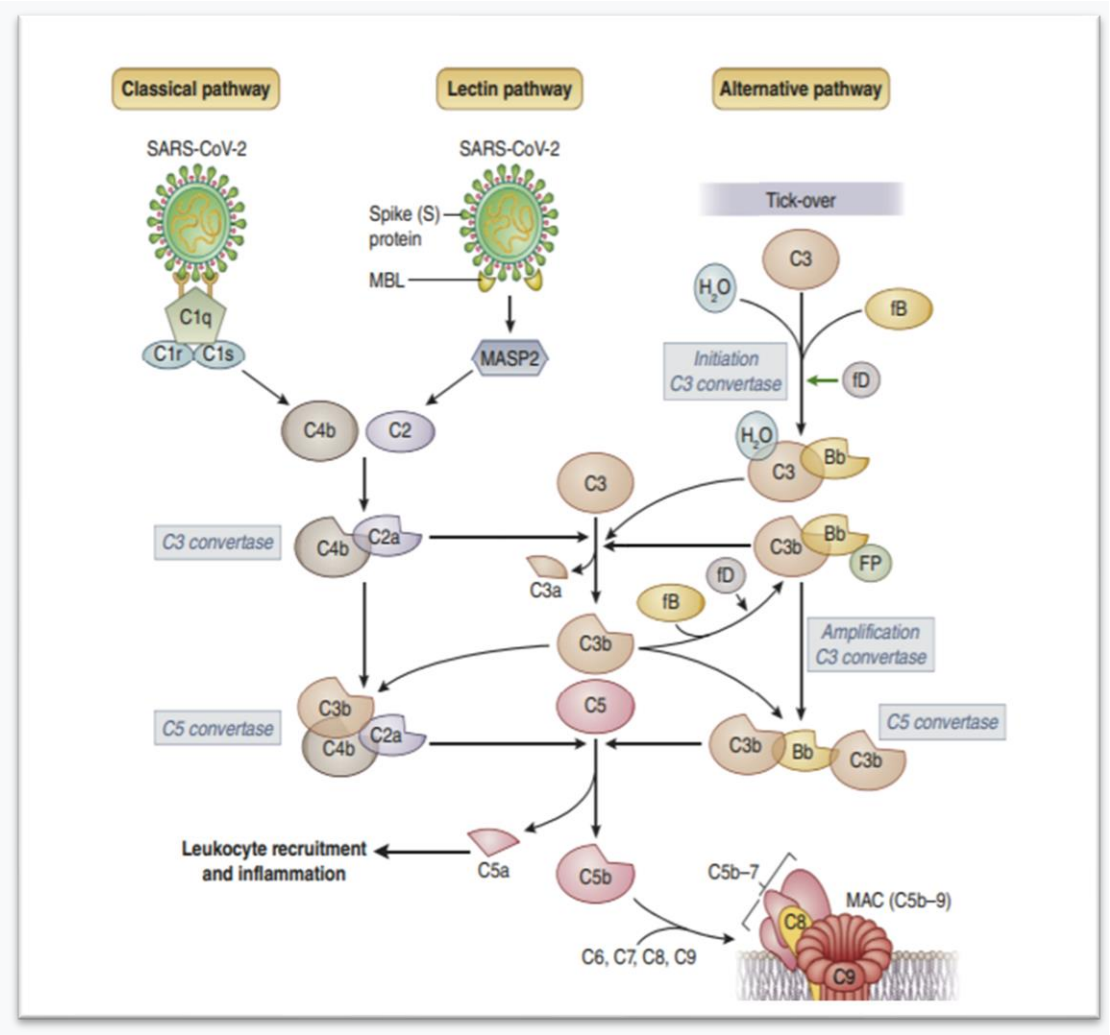

Figura 11. Vías de activación del complemento.

La vía clásica de activación se inicia cuando AC IgM o IgG se unen con antígenos virales. En el centro de la figura se encuentra la vía de la lecitina, que se activa cuando se produce la unión de la lecitina de unión a manosa (MBL) con la proteína S del SARS-CoV-2. Esta unión activa la MBL-associated serine protease 2 (MASP-2). La vía clásica y la vía de la lecitina convergen en la escisión de C4 y C2 y conduce a la formación de C3 convertasa. La vía alternativa, representada en el lado derecho de la figura es una vía activa de forma continua por la hidrólisis de C3, que da lugar a C3 y que se une al factor B (fB), que a su vez es escindido por el factor D (fD) para formar la convertasa C3. La convertasa C3 permite el paso de C3 a C3a y C3b. La molécula C3b potencia

la acción de la C3 convertasa que amplifica la respuesta y participa en la formación de C5 convertasa que se adhiere a C5.

Las tres vías de activación del complemento convergen en la síntesis de C3, que facilita la escisión de C5 en C5a y C5b (121). C5a es una anafilotoxina que amplifica la reacción inflamatoria y C5b, que participa en la formación de C5b-9, que se inserta directamente en las membranas celulares, provocando lesión y disfunción endotelial (121).

Cuando C5a se une a su receptor (C5aR), produce una activación de las células T y B y de los neutrófilos (122). La activación de los linfocitos T es una activación directa, mientras que la activación de otras células se produce a través de una "upregulation" mediante moléculas de adhesión en las superficies celulares. La activación de los neutrófilos y de los mastocitos por el C5a favorece la liberación de citoquinas como la IL-12, que participa activamente en la activación de los CD8, y TNF, que facilita el paso de los linfocitos T a través del endotelio vascular (123). El C5a también estimula en los neutrófilos la producción de radicales libres que, a su vez, tienen efectos proflamatorios, incluyendo liberación de citoquinas que favorecen la apoptosis celular (124) y la formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NETs), que a su vez cumplen un importante papel tanto en los fenómenos inflamatorios, como en los trombóticos.

Con respecto a los fenómenos trombóticos, existen factores de la coagulación que participan en la conversión de C3 y C5 en C3a y C5a, como la trombina (125). C5a activa al factor tisular producido por las células endoteliales, que se une a une al FVII, generando FXa, trombina y fibrina favoreciendo la formación de trombos. Además, C5a también incrementa la secreción del factor de Von Willebrand, del factor V plaquetario y favorece la unión del complejo FXa/FVa (126). Este mecanismo se exacerba mediante otras glicoproteínas circulantes como el factor de Von Willebrand o el fibrinógeno, que se unen a los NETs, induciendo la producción y liberación de más C5a (118).

Recientemente se ha establecido el término inmunotrombosis, ya que se produce un proceso protrombótico en el que participan la inmunidad innata, las plaquetas y los factores de coagulación. Este mecanismo tendría una función protectora

frente a patógenos, si bien este fenómeno también es responsable de fenómenos trombóticos y de daño tisular (127).

Las plaquetas expresan en su superficie una gran cantidad de receptores transmembrana, la mayoría relacionados con la función hemostática que desarrollan. Entre estos receptores se encuentran los receptores de reconocimiento de patrones (PRR), que aparecen en las células implicadas en la respuesta inmune innata y su función es el reconocimiento de moléculas asociadas a patógenos denominándose patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP). Dentro de los PRR se encuentran el receptor TLR, Nod-like receptor y C-type lectin (128,129). Los receptores TLR tienen un papel fundamental en el desencadenamiento de la respuesta inmunológica ya que su activación facilita la síntesis de citoquinas proinflamatorias (130,131). La estimulación de los receptores TLR produce la activación plaquetaria, liberándose gránulos con P-selectina (132). La P-selectina es una proteína que actúa como una molécula de adhesión celular y es producida por las células endoteliales y los megacariocitos. Esta proteína favorece la unión de neutrófilos y monocitos (133), a través de su ligando P-selectina ligand-1 (PSGL1) que aparece en la mayoría de los leucocitos (134). Además, estimula la producción de factor tisular por los monocitos, principal estímulo de la vía extrínseca de la coagulación (135). El resultado final es facilitar la formación de agregados de leucocitos y plaquetas. En resumen, las plaquetas también desarrollan un papel inmunomodulador a través de las interacciones que establecen con las células endoteliales y con los leucocitos, por lo que están directamente implicadas en la respuesta inflamatoria y trombótica desencadenada por la infección viral.

A pesar de que aún no se conocen todas las causas ni todos los mecanismos que conducen a un estado hiperinflamatorio y procoagulante en los pacientes con presentaciones graves de COVID-19 sí está demostrado el papel crucial de las plaquetas y los leucocitos.

Los recuentos diferenciales de células sanguíneas pueden medirse de forma sencilla, son rentables y fiables. En este contexto, los glóbulos blancos y las

plaquetas pueden emplearse como biomarcadores circulantes implicados en la reacción inflamatoria y trombótica y podrían predecir potencialmente los resultados clínicos de los pacientes con COVID-19.

4.9 Ratios derivados del hemograma

Los ratios derivados del hemograma son parámetros que amplían el valor de los neutrófilos, las plaquetas y los linfocitos y permiten estudiar las relaciones entre las diferentes estirp es celulares.

4.9.1 Ratio neutrófilo-linfocito

El ratio neutrófilo-linfocito (NLR) es la relación entre el recuento absoluto de neutrófilos (x 10^9 células/L) y el recuento absoluto de linfocitos (x 10^9 células/L).

Hay muchos trabajos que describen el valor pronóstico del NLR en diferentes patologías como procesos oncológicos, shock séptico, SDRA, enfermedades infecciosas, hemorragia intracraneal y enfermedades cardiovasculares. Existen enfermedades etiquetadas tradicionalmente como no inflamatorias, como es el caso de la aterosclerosis o el cáncer, en las que se ha demostrado que la inflamación desempeña una función fundamental (136,137).

El microambiente del tumor es muy relevante en el desarrollo y la progresión de la patología tumoral. En este contexto, la inflamación juega un papel primordial en la malignización, la angiogénesis y la inestabilidad del genoma (137). Durante el desarrollo de los tumores se produce una situación de inflamación sistémica (138), que eleva los valores de PCR, de algunas citoquinas, y de distintas estirpes leucocitarias (139,140). Por este motivo, se han incorporado marcadores inflamatorios como factores pronósticos de procesos oncológicos entre los que

se encuentra el NLR. Varios estudios han relacionado valores altos del ratio NLR con peor pronóstico de la enfermedad tumoral (141).

EL NLR se ha propuesto como marcador pronóstico en múltiples tipos de neoplasias como el carcinoma hepatocelular (142), el carcinoma gástrico (143) o el cáncer de mama (144). Los tumores en los que mayor evidencia de su utilidad ha sido constatada son el adenocarcinoma de próstata, los tumores de vejiga, y el cáncer nasofaríngeo (145).

También se ha descrito la utilidad del NLR como factor pronóstico de mortalidad en pacientes con sepsis severa y shock séptico (146,147) manteniendo una buena correlación con las escalas Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II) y Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) (148-150). En el SDRA también ha demostrado ser útil ya que el seguimiento de la evolución en sus valores durante los primeros días de ingreso permite identificar aquellos pacientes con peor pronóstico (151) y es un buen indicador de la severidad del cuadro clínico y, por tanto, del riesgo de fallecimiento (152-154).

Este ratio del hemograma también se ha empleado como factor pronóstico en las enfermedades cardiovasculares, ya que no es sólo un indicador de procesos inflamatorios, sino que también es un indicador de disfunción endotelial. Valores de NLR elevados se asocian a peor pronóstico en todas las presentaciones clínicas de la cardiopatía coronaria (155-157), y en el fallo cardíaco (158). Incluso se ha estudiado en pacientes asintomáticos, consolidándose como un sólido factor pronóstico de mortalidad cardiovascular, superando en su capacidad predictiva a otros parámetros como la PCR ultrasensible, el fragmento N-terminal del péptido natriurético tipo B, la homocisteína y la hemoglobina glicosilada (159).

Los valores normales de este cociente en población adulta, excluyendo la población geriátrica, se sitúan en torno a 0,78 y 3,5 (160).

Se han publicados trabajos sobre el NLR que relacionan el valor de este cociente con el pronóstico de la COVID-19, se ha descrito mayor severidad de la enfermedad con valores más altos del NLR y, en consecuencia, mayor

mortalidad (104,105,117, 161-169), presentando un poder predictivo superior a otros marcadores inflamatorios como la PCR (170). En algunos de estos estudios se han propuesto puntos de corte que junto con la edad supondrían un mayor riesgo de presentación grave de la enfermedad. Se ha publicado un estudio que propone que en pacientes con edades superiores a 50 años y valores de NLR por encima de 3.13 se recomienda directamente el ingreso en UCI y si el paciente tiene menos de 50 años debe ser ingresado en unidades de hospitalización con capacidad de monitorización respiratoria (165). En otros trabajos se ha establecido como predictor de enfermedad grave un valor del NLR superior a 4.94 (169).

El NLR no es un valor estático, sino que varía conforme evoluciona la enfermedad, por lo que el estudio de su evolución aporta también datos importantes sobre el desenlace de la misma. Cifras altas del valor pico del NLR se han asociado a mayor riesgo de muerte (171,172) y de necesidad de ventilación mecánica invasiva (173). También se ha publicado que la evolución del NLR durante los 5 primeros días de ingreso tiene una buena correlación con la duración de la estancia hospitalaria (174).

3.9.2 Ratio plaqueta-linfocito

Otro índice del hemograma que ha sido muy estudiado es el ratio plaqueta-linfocito (PLR), obteniéndose al dividir la cifra total de plaquetas entre el número de linfocitos. Se ha propuesto como indicador de inflamación y trombosis y como marcador fiable de enfermedades inmunomediadas, metabólicas, protrombóticas y neoplásicas.

En enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide ha demostrado su utilidad como marcador pronóstico (175), así como en lupus eritematoso sistémico (LES) (176).

En la DM se ha observado que tanto los valores de NLR como los de PLR están más elevados que en la población general, asociándose el PLR con la cantidad de tejido adiposo epicárdico, el cual se encuentra directamente relacionado con la situación hiperinflamatoria que existe en los pacientes diabéticos (177).

Dentro del grupo de las enfermedades cardiovasculares, este cociente ha sido estudiado en la enfermedad tromboembólica pulmonar, encontrándose una correlación entre sus valores y la severidad del cuadro clínico (178,179), en la enfermedad coronaria, en la que también se ha encontrado asociación entre sus valores y el pronóstico de los pacientes con IAM (180) y se ha publicado su utilidad en la enfermedad arterial periférica (181)

Como en el caso del NLR, el PLR ha sido ampliamente estudiado en los pacientes con procesos oncológicos. En el carcinoma hepatocelular se ha demostrado que cuanto más altos son los valores del PLR, mayor es la tasa de recurrencia tumoral y menor supervivencia (142). En el cáncer colorrectal y los tumores cervicales, el PLR ha resultado ser un factor pronóstico de extensión linfática del tumor (182,183).

Este marcador inflamatorio también ha sido investigado en los pacientes críticos, en los que se ha observado mayor mortalidad en pacientes sépticos con fracaso renal tanto con valores altos como con valores bajos de PLR (184). Otros estudios en pacientes críticos sólo han relacionado una mayor mortalidad con valores de PLR superiores a 210 (185) ó 250 (186).

Se ha postulado que el PLR podría reflejar el grado de liberación de citoquinas, lo que lo convertiría en un indicador útil de la evolución clínica de los pacientes con COVID-19. Los valores más altos del PLR reflejarían una mayor liberación de citoquinas, lo que conllevaría mayor estancia hospitalaria y peor pronóstico (187). Otras publicaciones coinciden en la utilidad de este cociente como factor pronóstico de la enfermedad (166, 189-192). Al igual que lo que ocurre con el NLR, el cambio en los valores del PLR durante los días de ingreso hospitalario también permite discriminar entre los casos con mejor y peor evolución (193).

4.9.3 Índice de Inmunidad-inflamación sistémico

El índice de inmunidad-inflamación sistémica (IIS) es otro cociente derivado del hemograma estudiado en diversas enfermedades y se obtiene tras multiplicar el recuento de neutrófilos por el número de plaquetas y dividir el resultado por el número de linfocitos.

Su valor pronóstico ha sido muy estudiado en pacientes oncológicos, demostrando que su valor preoperatorio se relaciona con supervivencia del carcinoma colorrectal (194) y del carcinoma de cérvix uterino (195). Valores elevados de este ratio también se han relacionado con peor pronóstico en el hepatocarcinoma (196), el cáncer de pulmón (197) y tumores gastrointestinales (198).

Al igual que los ratios NLR y PLR, ha sido estudiado como marcador inflamatorio en patología coronaria, demostrando su valor como predictor de eventos cardiovasculares mayores (199). Sus valores en el momento del ingreso debido a una hemorragia cerebral se han correlacionado con el pronóstico de la enfermedad (200).

En el campo de las enfermedades infecciosas se ha investigado su utilidad para predecir la mortalidad en las neumonías adquiridas en la comunidad (201).

Este índice también ha sido analizado en pacientes con COVID-19, hallándose relación entre sus valores y la gravedad de la enfermedad (202-205). Al igual que los cocientes explicados previamente, el estudio de la evolución de este parámetro aporta información valiosa como predictor de la necesidad de ventilación mecánica, así como predictor de la mortalidad, siendo en ambos casos la capacidad predictiva del ratio NLR superior a la del índice SII (173).

4.9.4 Ratio neutrófilo-plaqueta

Esta ratio, no descrito previamente, unifica el fenómeno inflamatorio y el fenómeno trombótico.

Los neutrófilos o polimorfonucleares suponen el 60% de los leucocitos y forman la primera línea de defensa frente a la agresión por patógenos. La tasa de recambio de estas células es de 10^{11} al día (206) y su vida media en condiciones normales es de 5,4 días (207). Inicialmente se implicó este tipo celular en la defensa frente a infecciones de origen bacteriano, sin embargo, cada vez se ha descrito más su papel frente a las infecciones víricas.

En las infecciones respiratorias la activación de los neutrófilos responde a la producción de citoquinas, quimioquinas, interferón y PAMPs (208). Una vez han llegado al lugar de la infección llevarán a cabo procesos de degranulación y de fagocitosis sobre las células infectadas o sobre los virus directamente (209). Los neutrófilos presentan en su interior gránulos primarios o azurófilos, gránulos secundarios o específicos y gránulos terciarios, los componentes de estos gránulos tienen propiedades antivirales. Se ha publicado que los pacientes afectados de COVID-19 tienen en muestras obtenidas de la nasofaringe unos niveles más altos de gránulos primarios que contienen mieloperoxidasa (MPO), elastasa y catepsina G (210).

Esta estirpe de leucocitos participa también en la amplificación de la respuesta defensiva a través de la producción de citoquinas inflamatorias como el TNF-α, Il-6, Il-8 e IFN que reclutarán más neutrófilos e inhibirán la replicación viral (211).

Otro mecanismo de actuación frente a la infección vírica es mediante la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) que dan lugar a una explosión oxidativa (212), produciéndose y liberándose moléculas que destruyen componentes virales e impidiendo la replicación viral (213).

Por último, hay otro sistema defensivo por parte de los neutrófilos que consiste en la producción de NETs, estructuras similares a redes formadas por proteínas de gránulos de neutrófilos, ADN y cromatinas que atrapan los virus y los eliminan con altas concentraciones de MPO y defensinas (péptidos ricos en cisteínas) (214). Aún no está probado el mecanismo que desencadena la producción de NETs, existiendo una hipótesis que explica su síntesis a partir de la NETosis, una muerte celular programada de los neutrófilos (215). Sin embargo, se ha descrito la producción de estas estructuras sin que exista muerte celular (216, 217).

Todos los mecanismos defensivos de los neutrófilos descritos pueden provocar daño tisular si se produce una respuesta excesiva. Los gránulos que liberan contienen enzimas como la elastasa y la catepsina G que podrían favorecer la lesión endotelial, el edema pulmonar y la hipoxemia (218). La producción de ROS, la MPO y las histonas de los NETs provocarían destrucción de tejido pulmonar contribuyendo a la lesión pulmonar (219). Estas estructuras pueden actuar también como antígenos de enfermedades autoinmunes, desencadenando la síntesis de anticuerpos y, además, pueden provocar la obstrucción de pequeños vasos (218).

El contaje de neutrófilos como la producción de NETS se ha asociado al pronóstico de la COVID-19 (220, 221, 222). Los neutrófilos activados, y especialmente los NETs, favorecen un entorno protrombótico (223, 224). El ADN que constituye los NETs formaría una base sobre la que se pueden agregar plaquetas y factores de coagulación, favoreciendo además la exposición del factor tisular (FT), que es un receptor de membrana con alta afinidad por el fVII, factor que desencadena la cascada de la coagulación (225). Un grupo español de cardiólogos comparó la composición de los trombos responsables de infartos de miocardio con elevación del ST en pacientes con COVID-19 frente a pacientes sin COVID-19. No encontraron placas arterioescleróticas en los trombos de los pacientes con COVID-19, y sí una mayor densidad de NETs al compararlos con los trombos en pacientes no enfermos de COVID-19 (226).

Las plaquetas presentan en condiciones normales una vida media entre 7 y 10 días hasta que son eliminadas por los macrófagos hepáticos. Estas células tienen en su interior tres tipos de gránulos (gránulos α, gránulos δ y lisosomas) que contienen proteínas solubles y receptores. Estas células están implicadas no sólo en funciones hemostáticas, sino en la respuesta inflamatoria e inmunológica (227).

El daño endotelial, la tormenta de citoquinas, las vesículas extracelulares (producidas por neutrófilos, plaquetas y el endotelio), la producción de trombina, la activación del complemento, el incremento en la viscosidad sanguínea y la hipoxia inducen la activación plaquetaria (228, 229, 230). Esta activación estimula la síntesis y la liberación de gránulos que contienen moléculas como el ADP, la serotonina y el calcio que activarán nuevas plaquetas y proteínas como el Factor de Von Willebrand (FVW), trombospondina y fibrinógeno que favorecen su adhesión. Su activación también provoca la liberación de citoquinas que participarán en la respuesta inmune (231).

Se han publicado trabajos que demuestran que durante la infección por SARS-CoV-2 se generan plaquetas con un fenotipo hiperactivo que producen una mayor liberación de gránulos, mayor exposición a P-selectina, mayor agregación plaqueta-neutrófilo y cambios en las vías de señalización, sin que se conozca el origen de estos cambios (232, 233).

En esta situación protrombótica, hay una gran producción de trombina, el activador plaquetario más potente, que también ha demostrado ser un marcador pronóstico en los pacientes con COVID-19 (234), y que está directamente implicada en la instauración de un estado procoagulante que provoca más generación de trombina, activación plaquetaria e inflamación.

Se han descrito múltiples mecanismos que estarían implicados en el descenso del número de plaquetas observado en la infección por SARS-CoV-2:

- Afectación de las células madre hematopoyéticas: estas células indiferenciadas dan lugar a los progenitores del eritrocito y megacariocito que finalizan su proceso madurativo formando plaquetas y hematíes

maduros, de tal forma que cada megacariocito generará entre 1000 y 3000 plaquetas (235). El receptor ACE2 se expresa en el tejido hematopoyético y linfoideo (236), por lo que podría ser atacado directamente por el virus.

- La respuesta inmunológica frente a la infección viral implica la producción de anticuerpos, pudiendo existir reacciones cruzadas, de forma que estos anticuerpos actúen frente a proteínas plaquetarias. Las plaquetas incluidas en estos complejos inmunológicos serían destruidas por el sistema reticuloendotelial (236,237).
- El hígado es el principal órgano productor de la trombopoyetina, molécula directamente implicada en la formación de plaquetas (235). Las células hepáticas también expresan el receptor ECA-2, por lo que el virus podría infectarlas y disminuir la síntesis de trombopoyetina. La formación de plaquetas también podría verse alterada por los cambios en el sistema renina-angiotensina que modificaría el microambiente de la médula ósea, ya que se favorecerían los fenómenos inflamatorios con altas concentraciones de factores de crecimiento y quimiocinas. Esta alteración en el microambiente de la médula ósea disminuiría también la producción de trombopoyetina y alteraría los procesos de diferenciación y maduración de los precursores plaquetarios (238).
- El interferón-alfa es una molécula inhibidora de la megacariocitopoyesis, y es producida por células infectadas por virus, por lo que también se cree que estaría implicada entre las causas responsables de la trombocitopenia (239,240).
- La lesión pulmonar provocada por el SARS-CoV-2 induce la liberación de citoquinas proinflamatorias, quimiocinas e induce fenómenos de apoptosis en las células endoteliales. Estos fenómenos estimularían la activación y agregación plaquetaria, dando lugar a un aumento en el consumo de plaquetas y, por tanto, contribuirían a la trombopenia.
- En los vasos pulmonares hay precursores plaquetarios (241). La afectación por el virus de los pulmones influiría en el proceso de

fragmentación que los megacariocitos experimentan en el lecho capilar pulmonar favoreciendo, también, la trombocitopenia (242).

- En el tratamiento del virus se han empleado fármacos como las quinolonas y antivirales que pueden inhibir la hematopoyesis o actuar sobre el hígado afectando la síntesis de megacariopoyetina (243).

Entre los neutrófilos y las plaquetas existen muchas vías de interacción ya que ambos tipos celulares presentan receptores comunes de superficie como los TLR que detectan DAMPs y PAMPs. La activación de los receptores TLR en las plaquetas induce la agregación plaquetaria y también una respuesta proinflamatoria (244), liberando citoquinas proinflamatorias, favoreciendo la formación de agregados entre plaquetas y neutrófilos y la formación de NETs (245).

Una vía de interacción importante es la que se establece a través de la P-selectina presente en los gránulos α de las plaquetas y el PSGL1 que presentan los neutrófilos, las células endoteliales y las plaquetas (246). La unión de este receptor y su ligando provoca la migración de neutrófilos a lugares donde se están produciendo trombos (247). Otros muchos receptores y ligandos se han descrito entre estos dos tipos celulares como la glicoproteina (GP) Ib α de las plaquetas y la integrina αMβ2, conocida como Mac-1 (CD11b/CD18) (248). También las citoquinas presentes en los gránulos α participan en la activación de los neutrófilos (249).

Algunas de las interacciones neutrófilo-plaqueta tienen lugar como consecuencia de la lesión del endotelio que activa ambos tipos celulares y la cascada de la coagulación. Las células endoteliales dañadas liberan FVW que potencia la interrelación entre plaquetas y neutrófilos (250).

Dada la importancia de estas dos estirpes celulares y sus interrelaciones en la fisiopatología de esta enfermedad se propone este nuevo ratio como factor pronóstico de los pacientes con infección por SARS-CoV-2.

5.JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

El número de afectados por el SARS-CoV-2, las cifras de pacientes que precisaron ingreso en UCI, así como los datos de mortalidad explicados previamente, permiten establecer la dimensión de esta enfermedad que ha generado una importante crisis sanitaria mundial, provocando el colapso de muchos sistemas que, en ocasiones, se han mostrado insuficientes para cubrir las demandas asistenciales generadas por la infección.

Esta situación sin precedentes obliga a identificar de forma precoz, aquellos pacientes que por su edad, sexo, comorbilidades o sintomatología tienen mayor probabilidad de desarrollar formas graves de la enfermedad y, por tanto, necesidad de ingreso en UCI. De esta forma, estos pacientes recibirían atención de forma prioritaria optimizando los recursos disponibles.

6.HIPÓTESIS

Diversos estudios han tratado de establecer los factores de riesgo relacionados con peor pronóstico y mayor riesgo de mortalidad por COVID-19 (251-253), siendo muy pocos los que han estudiado específicamente el riesgo de ingreso en UCI y los factores implicados (78).

La infección por SARS-CoV-2 es una enfermedad sistémica que provoca una disfunción endotelial. Esta disfunción conlleva la liberación masiva de citoquinas que conducen a una gran respuesta inflamatoria y a una situación protrombótica. Las poblaciones de glóbulos blancos (monocitos, linfocitos y neutrófilos) desempeñan un papel crucial en la respuesta inflamatoria sistémica, así como las plaquetas tienen una función directa en la respuesta trombótica e inflamatoria. En este contexto, los glóbulos blancos y las plaquetas podrían considerarse como biomarcadores circulantes implicados en la reacción inflamatoria y trombótica y predecir la evolución clínica de los pacientes con COVID-19.

Para amplificar la información de estos biomarcadores se emplean los ratios derivados del hemograma, estos cocientes se han empleado como factores pronósticos en otras patologías donde la inflamación juega un papel primordial.

En este contexto, los índices del hemograma podrían ser marcadores pronósticos de utilidad para predecir el riesgo de ingreso en UCI de los pacientes con COVID-19.

7.OBJETIVOS

Objetivo principal:

Estudiar la utilidad de los ratios derivados del hemograma obtenidos en el momento de la llegada al Servicio de Urgencias del paciente afectado de COVID-19 para predecir su riesgo de ingreso en UCI.

Objetivo secundario:

Identificación de los factores de riesgo de ingreso en UCI de los pacientes afectados de COVID-19.

8. MATERIAL Y MÉTODOS

8.1 Tipo de diseño

Se realizó un estudio observacional y retrospectivo analizando la base de datos COVID Data Save Lives 2.0. En esta base de datos estaban incluidos todos los pacientes que habían precisado hospitalización debido a COVID-19 en el Grupo HM Hospitales en el período comprendido entre el 1 de marzo y el 10 de junio de 2020, siendo por tanto un estudio multicéntrico.

8.2 Población de estudio

Se incluyeron en el estudio todos los pacientes que habían acudido al Servicio de Urgencias de alguno de los hospitales del grupo HM Hospitales y que habían precisado ingreso hospitalario debido a COVID-19.

Un total de 2453 pacientes con COVID-19 fueron ingresados durante el período del estudio. Se seleccionaron para el análisis los sujetos que cumplían todos los criterios de inclusión:

- Edad superior a 18 años.
- Diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 con necesidad de ingreso hospitalario. Debe tenerse en cuenta, que este estudio se realizó en una cohorte de pacientes afectos de COVID-19 durante la primera ola de la pandemia donde hubo multitud de pacientes ingresados y escasez de pruebas diagnósticas de Reacción en Cadena de Polimerasa para SARS-CoV-2, razón por la cual hubo modificaciones en el protocolo de diagnóstico y tratamiento propuesto por el Ministerio de Sanidad español. Durante varias semanas de la primera ola, el diagnóstico de COVID-19 se basó únicamente en criterios clínicos y radiológicos.

En el análisis final no se incluyeron aquellos pacientes que cumplían alguno de los criterios de exclusión:

- Edad inferior a18 años.
- Pacientes a los que no se les realizó analítica en el Servicio de Urgencias.
- Pacientes que fallecieron en el Servicio de Urgencias.

8.3 Aspectos ético-legales

El estudio se llevó a cabo de acuerdo con los principios éticos básicos y el desarrollo siguió las normas de Buena Práctica Clínica y los principios enunciados en la última Declaración de Helsinki (2013) y el Convenio de Oviedo (1997). El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética de HM Hospitales el 25 de marzo de 2020 (número de aprobación 20.03.1573-GHM).

8.4 Lugar del estudio

Se trata de un estudio multicéntrico en el que se analizaron los datos de pacientes ingresados en 10 hospitales del grupo HM Hospitales localizados en Madrid, Barcelona y Galicia.

8.5 Recogida de datos

Se analizó la base de datos COVID Data Save Lives 2.0 creada a partir de los datos de la historia clínica electrónica de los pacientes ingresados en el Grupo

HM Hospitales por COVID-19. El último acceso a los datos clínicos de los pacientes incluidos se llevó a cabo el 24 de junio de 2020.

8.6 Variables del estudio

Se recopilaron datos demográficos, clínicos y analíticos de los pacientes en el primer momento de la atención tras la llegada del paciente al Servicio de Urgencias.

Las variables independientes recogidas fueron:

- Variables demográficas:
    - Edad: variable cuantitativa continua.
    - Sexo: variable cualitativa dicotómica.
- Antecedentes de patologías previas:
    - HTA: variable cualitativa dicotómica.
    - DM: variable cualitativa dicotómica.
    - EPOC: variable cualitativa dicotómica.
    - ECV: variable cualitativa dicotómica.
- Datos clínicos al ingreso en Urgencias:
    - Temperatura: variable cualitativa dicotómica, considerando fiebre si la temperatura era superior a 38ºC o paciente afebril si era inferior a 38ºC.
    - Frecuencia cardíaca (FC): variable cuantitativa continua.
    - Presión arterial sistólica (PAS): variable cuantitativa continua.
    - Presión arterial diastólica (PAD): variable cuantitativa continua.
    - Saturación de oxígeno ($SatO_2$): variable cualitativa ordinal. Los pacientes se agruparon en tres categorías dependiendo de si la

$SatO_2$ estaba por encima del 94%, entre el 90 y el 94% o por debajo del 90%.

- Parámetros obtenidos a partir de un análisis de sangre en Urgencias:

Datos del hemograma:

- Leucocitos (10^9/L): variable cuantitativa continua.
- Hematíes (10^{12}/L): variable cuantitativa continua.
- Neutrófilos (10^9/L): variable cuantitativa continua.
- Linfocitos (10^9/L): variable cuantitativa continua.
- Monocitos (10^9/L): variable cuantitativa continua.
- Plaquetas (10^9/L): variable cuantitativa continua.
- Hemoglobina (g/dL): variable cuantitativa continua.
- Concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM) (g/dL): variable cuantitativa continua.

Parámetros de coagulación:

- Tiempo de tromboplastina parcial (TTPA) en segundos (s): variable cuantitativa continua.
- D-dímero (mg/L): variable cuantitativa continua.
- Tiempo de protrombina (TP) (s): variable cuantitativa continua.

Parámetros obtenidos de la bioquímica:

- Aspartato aminotransferasa (AST) (U/L): variable cuantitativa continua.
- Alanina aminotransferasa (ALT) (U/L): variable cuantitativa continua.
- Creatinina (mg/dL): variable cuantitativa continua.
- Lactato deshidrogenasa (LDH) (U/L): variable cuantitativa continua.
- Proteína C-reactiva (PCR) (mg/L): variable cuantitativa continua.

- Urea (mg/dL): variable cuantitativa continua.
- Glucosa (mg/dL): variable cuantitativa continua.

Ratios derivados del hemograma:

- NLR: número de neutrófilos (10^9/L) dividido entre número de linfocitos (10^9/L): variable cuantitativa continua.
- PLR: número de plaquetas (10^9/L) dividido entre número de linfocitos (10^9/L): variable cuantitativa continua.
- IIS: número de neutrófilos (10^9/L) multiplicado por el número de plaquetas (10^9/L) y dividido entre el número de linfocitos (10^9/L): variable cuantitativa continua.
- NPR: número de neutrófilos (10^9/L) dividido entre número de plaquetas (10^9/L) y multiplicado por 100: variable cuantitativa continua.

Se recogieron los parámetros analíticos de los 4 análisis consecutivos a partir de su ingreso en Urgencias calculando los ratios del hemograma en los mismos, para valorar su velocidad de cambio. Se definió como la pendiente del ajuste lineal de los ratios frente a los días de ingreso. Se consideró una pendiente positiva si el valor de la relación se incrementó más del 10% por día, se consideró una pendiente negativa si el valor disminuyó más de un 10% al día y los cambios entre el -10% y el 10% se clasificaron como nulos. Se trata de una variable cualitativa ordinal.

Otras variables que también se recogieron fueron:

- Necesidad de ingreso en UCI: variable cualitativa dicotómica.
- Estancia hospitalaria, cuantificada en días: variable cuantitativa continua.
- Desenlace del episodio, alta o éxitus: variable cualitativa dicotómica.

8.7 Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo inicial sobre toda la cohorte de pacientes incluidos y posteriormente se agruparon en base a su necesidad de ingreso en UCI o no.

Las variables continuas se expresaron como mediana y rango intercuartílico y las variables categóricas como frecuencias y porcentajes.

Las diferencias entre el grupo de pacientes ingresados en plantas de hospitalización convencional y el grupo de pacientes ingresados en UCI fueron estudiadas con el test de Mann-Whitney U para aquellas variables cuantitativas y el test de X^2 test o Fisher's para las variables discretas. El test de Spearman rho´s se empleó para evaluar la correlación entre las variables continuas.

Se realizó un primer análisis que permitió discriminar qué variables mostraban una tendencia de asociación con ingreso en UCI con un p-valor <0.2 entre los pacientes del grupo de UCI y los que no fueron ingresados en UCI. Aquellas variables que demostraron tendencia de asociación entre ambos grupos fueron incluidas en la regresión logística univariable. Además, se crearon las curvas ROC para los 4 cocientes.

Posteriormente se llevó a cabo el análisis multivariable en el que se estudió el comportamiento de los ratios derivados del hemograma en cuatro modelos diferentes. Las variables seleccionadas para formar parte de los modelos fueron aquellas que en un análisis bivariable modificaban la OR de cada cociente en relación con el ingreso en UCI al menos un 10%.

En el modelo A, menos exigente, se incluyeron las siguientes variables: edad, frecuencia cardíaca al ingreso, temperatura por encima de 38ºC, PAS y PAD en Urgencias, tasa de cambio del valor del NLR superior al 10%, AST, D-dímero y glucosa.

MODELO A	MODELO B	MODELO C	MODELO D
Edad	Edad	Edad	Edad
FC al ingreso	FC al ingreso	FC al ingreso	FC al ingreso
Tª > 38ºC	Tª > 38ºC	Tª > 38ºC	Tª> 38ºC
PAS	PAS	PAS	PAS
PAD	PAD	PAD	PAD
Tasa de cambio del NLR superior al 10%	Tasa de cambio del NLR superior al 10%	Tasa de cambio del NLR superior al 10%	Tasa de cambio del NLR superior al 10%
AST	AST	AST	AST
D-dímero	D-dímero	D-dímero	D-dímero
Glucosa	Glucosa	Glucosa	Glucosa
	$SatO_2$	$SatO_2$	$SatO_2$
		LDH	LDH
			PCR

Tabla 2. Modelos del análisis multivariable.

En el modelo B se incluyeron las mismas variables que en el Modelo A y la $SatO_2$ en sangre en el momento del ingreso (si era superior a 94%, si se situaba entre 90% y 94% o bien si era inferior a 90%).

En el modelo C las variables incluidas fueron las del modelo anterior añadiendo la LDH.

El modelo D, más complejo, incluyó las variables descritas en los modelos previos y además la PCR.

Se realizó un análisis estratificado para establecer si el valor predictivo de los 4 ratios derivados del hemograma se modificaba dependiendo del valor de las variables que habían mostrado mayor asociación con la necesidad de ingreso en UCI: edad (mayor o menor de 70 años), sexo (hombre, mujer), HTA (ser hipertenso o no serlo), $SatO_2$ ($SatO_2$ menor a 90% en el ingreso en Urgencias o $SatO_2$ superiores al 90%), LDH (cifras inferiores a 677 U/L o superiores a este valor) y PCR (valores por debajo de 131 mg/L o superiores).

Se analizó la dependencia entre las variables empleadas en la estratificación mediante un test de Chi-cuadrado.

El estudio estadístico se completó con un análisis de correlación. En el primer análisis de correlación se investigó la relación entre los 4 ratios del hemograma. Posteriormente se analizó la correlación de cada ratio con diferentes variables cuantitativas (edad, frecuencia cardíaca, CHCM, volumen corpuscular medio (VCM), recuento leucocitario, número de neutrófilos, linfocitos, monocitos, eosinófilos, basófilos, plaquetas, cifras de AST, ALT, creatinina, LDH, PCR, TTPA, D-dímero, urea y glucosa).

La significación estadística del análisis se llevó a cabo con un test de dos colas y con un error tipo I de 0,05. Para el estudio estadístico se empleó el programa R (version 4.0.0).

9. RESULTADOS

9.1 Datos generales

Un total de 2543 pacientes fueron ingresados en los hospitales del grupo HM debido a COVID-19 durante el período de estudio. El análisis final se realizó con 2254 pacientes (88,6 %). En la figura 12 se muestra el diagrama de flujo del estudio, con los motivos de exclusión de los pacientes en función de los criterios de inclusión y exclusión.

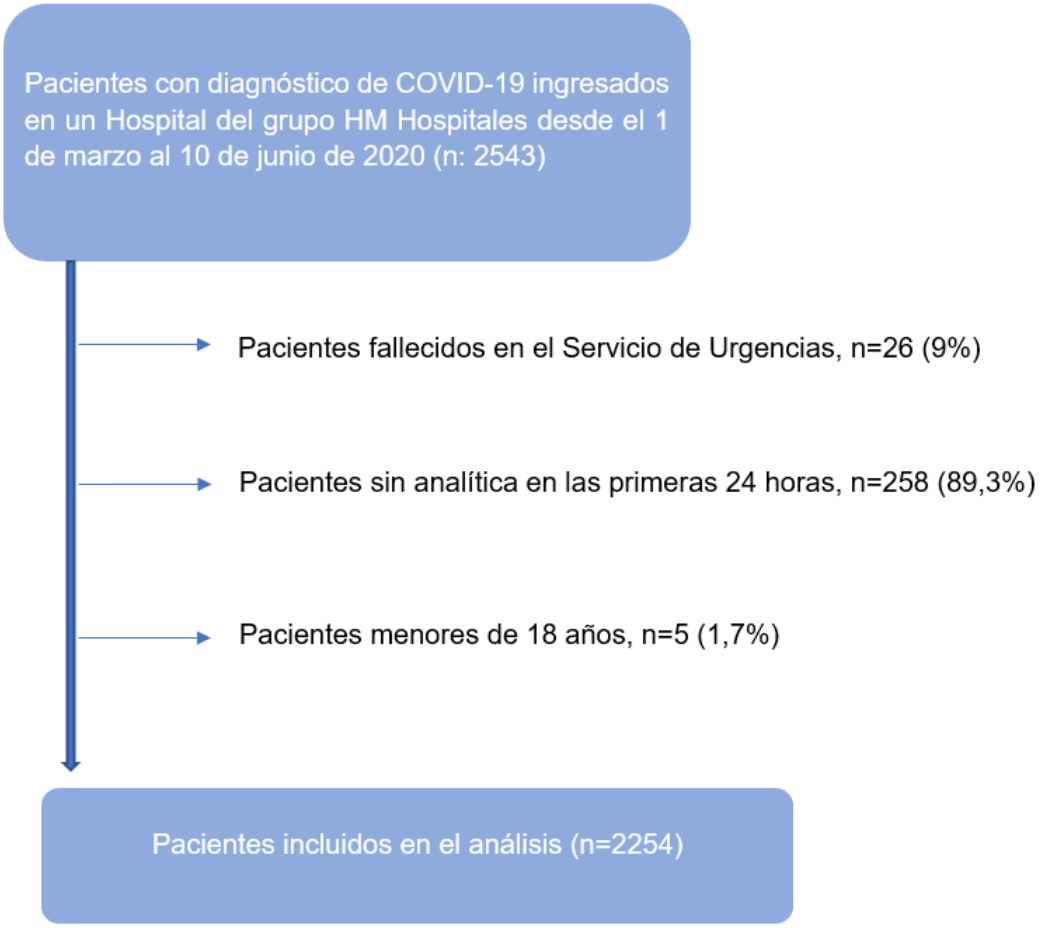

Figura 12. Diagrama de flujo del estudio.

El diagnóstico de infección por SARS- CoV-2 fue confirmado en 2114 pacientes (93,8%). En el resto, el diagnóstico de COVID-19 se basó en los protocolos vigentes en ese momento por el Ministerio de Sanidad que, debido al número de afectados y a la escasez de pruebas de reacción en cadena de la polimerasa

diagnósticas, consideró como casos de COVID-19 aquellos pacientes que cumplían criterios clínicos y radiológicos de neumonía bilateral intersticial compatible (254).

9.2 Variables demográficas

Del número total de pacientes, 1341 eran varones (59,5%) y 913 (40,5%) mujeres. Desglosando por sexo el grupo de pacientes que precisó ingresó en UCI, el 74,6% de los pacientes de UCI eran varones mientras que en el grupo que permanecieron en plantas de hospitalización convencional los varones resultaron un 58,1%, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p<0,0001). Ser varón se relacionó con un mayor riesgo de ingreso en UCI (odds ratio [OR]: 2,11; IC 95%: 1,51-3; p<0,0001).

La mediana de la edad de los pacientes ingresados fue 69 años (57-80). En el caso de los pacientes de UCI, la mediana de la edad fue 68 años frente a los 70 años de los que no requirieron ingreso en UCI, si bien esta diferencia no fue estadísticamente significativa (p=0,057). Los datos demográficos se muestran en la tabla 3.

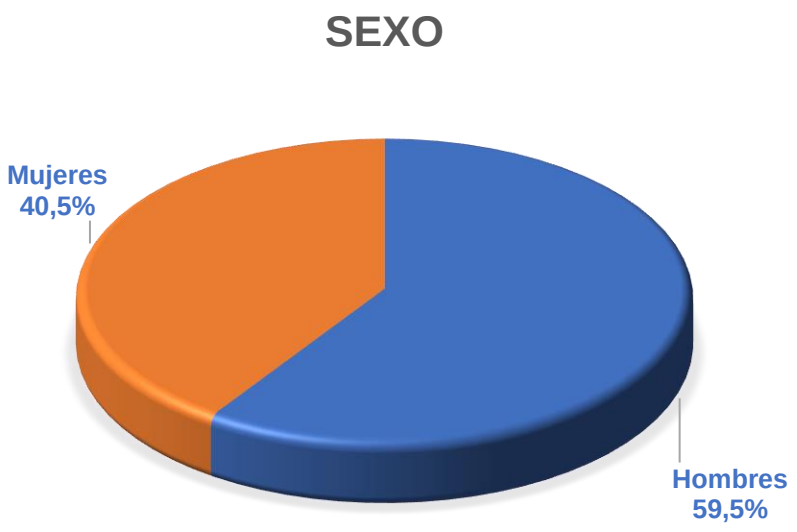

Figura 13. Distribución por sexo del total de los pacientes del estudio.

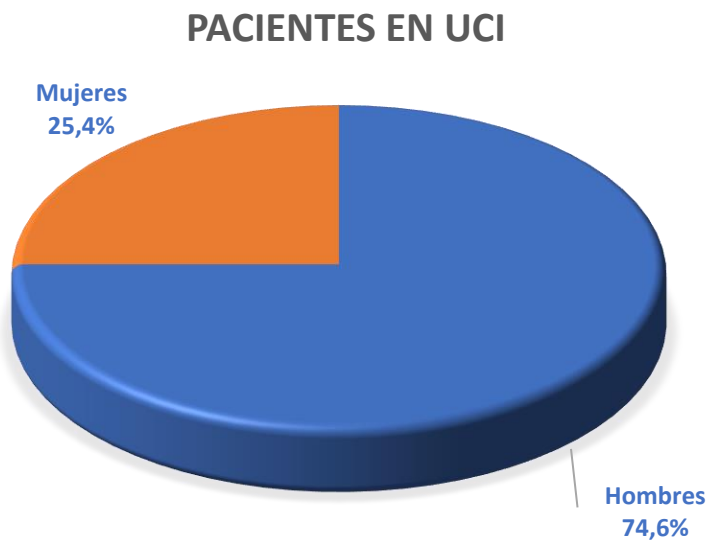

Figura 14. Distribución por sexo de los pacientes ingresados en UCI.

Figura15. Distribución por sexo de pacientes ingresados en planta de hospitalización convencional.

9.3 Comorbilidades

Respecto a las comorbilidades que padecían los pacientes incluidos en el estudio, la patología más frecuente fue la HTA (36,4%), seguida de la DM (18,1%), las ECV (11,5%) y el EPOC (5,7%). La información sobre las comorbilidades se recoge en la tabla 3 y en la figura 16.

El porcentaje de pacientes hipertensos del grupo que requirió ingreso en UCI fue 43,8%, a diferencia de los que no ingresaron en UCI en los que fue significativamente menor, 35,8% (p=0,032, odds ratio [OR]: 1,41; IC 95%: 1,04-1,91; p=0,026).

En cuanto a la DM, aunque esta enfermedad la padecieron más frecuentemente el grupo de pacientes ingresados en UCI (21,6% vs 17,7%), esta diferencia no fue estadísticamente significativa (p=0,21).

El EPOC fue descrito en 4,3% de los pacientes de UCI y en 5,8% de los pacientes de planta, no demostrándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (p=0,52). Lo mismo sucedió con las enfermedades

cardiovasculares que se hallaron en el 11,9% de los pacientes ingresados en UCI y en un 11,5% del resto de los pacientes, sin que se evidenciaran diferencias significativas (p=0.95).

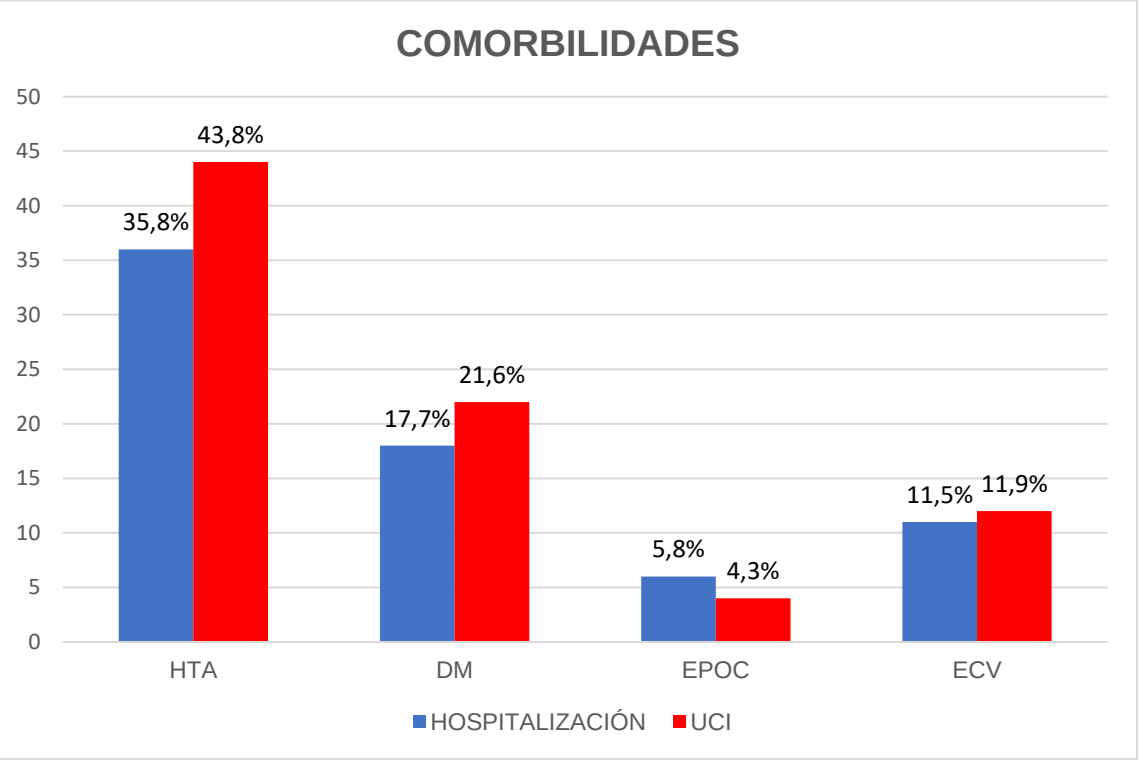

Figura 16. Distribución de comorbilidades en UCI y en hospitalización convencional.

9.4 Estancia hospitalaria y mortalidad

La mediana de la estancia hospitalaria de todos los pacientes fue 7 días (5-11). En el caso de los pacientes que requirieron ingreso en UCI la estancia fue 17 días (10-29), frente al resto de los pacientes que fue 7 días.

Con respecto a la mortalidad, el porcentaje de fallecidos en toda la muestra fue 14,7%. En los pacientes de UCI esta cifra fue significativamente más alta, (33% vs 13%, p<0,0001). Estos resultados se muestran en la tabla 3.

	Total (n = 2254)	UCI (n = 185)	No-UCI (n = 2069)	*P* valor	Análisis univariable	
					OR (95%CI)	*P* valor
Características demográficas						
Edad (años)	69 (57 – 80)	68 (61 - 74)	70 (57 - 81)	0.057	0.99 (0.98 - 1.00)	0.18
Hombres (%)	59.5%	74.6%	58.1%	**< 0.0001**	**2.11 (1.51 - 3.00)**	**< 0.0001**
Comorbilidades						
HTA	36.4%	43.8%	35.8%	**0.032**	**1.41 (1.04 - 1.91)**	**0.026**
DM	18.1%	21.6%	17.7%	0.21	NA	NA
EPOC	5.7%	4.3%	5.8%	0.52	NA	NA
ECV	11.5%	11.9%	11.5%	0.95	NA	NA
Exitus	14.7%	33%	13%	**< 0.0001**	NA	NA

Tabla 3. Características demográficas y comorbilidades de los pacientes ingresados y no ingresados en UCI.

9.5 Clínica de presentación en el Servicio de Urgencias

En cuanto a la sintomatología presentada a su ingreso en el Servicio de Urgencias, los datos se reflejan en la tabla 4. Sólo el 6,9% presentaron temperatura superior a 38ºC. En el grupo de los pacientes de UCI la fiebre estuvo presente en el 14,1% de los casos, frente al 6,3% de los pacientes de planta, siendo esta diferencia significativa entre los dos grupos (p<0,0001). El análisis

univariable mostró que presentar una temperatura superior a 38ºC era un factor de riesgo de ingreso en UCI (Odds ratio [OR]: 2,77; IC 95%: 1,72-4,34; p<0,0001).

La mediana de la frecuencia cardíaca en Urgencias fue 89 latidos por minuto (lpm) (78-101) en toda la población de estudio. La mediana de la frecuencia cardíaca media de los pacientes de UCI en el momento de acudir a Urgencias fue 91 lpm (84-101), y 89 (78-101) en el grupo de no UCI, no siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p=0,1).

La mediana de la PAS media en Urgencias fue 131 milímetros de mercurio (mm Hg) (117-146) para toda la muestra. En los pacientes hospitalizados en UCI fue 130 mm Hg (119-140) y en los pacientes de planta 131 mm Hg (117-146), sin evidenciarse diferencias significativas (p=0,36).

En lo referente a los datos sobre la PAD, el valor de la mediana para todos los enfermos fue 76 mm Hg, siendo el mismo valor obtenido en ambos grupos de estudio (p=0,56).

El 50,4% de los pacientes del estudio presentaron a su llegada a Urgencias una $SatO_2$ superior al 94%. Sin embargo, en el grupo de UCI sólo fueron el 29,2% de los enfermos los que saturaban por encima del 94%, frente al 52,2% de los hospitalizados en planta, siendo la diferencia entre ambos grupos estadísticamente significativa (p<0,0001). El porcentaje de pacientes con $SatO_2$ entre el 90 y el 94% fue 20,4%, 21,6% en el grupo de UCI y 20,3% en el resto de los pacientes, siendo también esta diferencia estadísticamente significativa (p<0,0001), relacionándose con el riesgo de ingreso en UCI (Odds ratio [OR]: 1,91; IC 95%: 1,24-2,91; p=0,0029). El 14,6% de los pacientes que llegaron a Urgencias con COVID-19 tenía una $SatO_2$ por debajo del 90%. Esta situación se describió en el 22,7% de los pacientes que posteriormente fueron ingresados en UCI y en el 13,8% de los que no lo fueron, siendo las diferencias fueron nuevamente significativas entre ambos grupos (p< 0,0001). Esta variable también mostró asociación con el ingreso en UCI (Odds ratio [OR]: 2,94; IC 95% 1,92-4,48; p<0,0001).

	Total (n = 2254)	UCI (n = 185)	No-UCI (n = 2069)	*P* valor	Análisis univariable	
					OR (95%CI)	*P* valor
Características clínicas						
Temperatura >38ºC (%)	6.9%	14.1%	6.3%	**< 0.0001**	**2.77 (1.72 - 4.34)**	**< 0.0001**
Frecuencia cardíaca (lpm)	89 (78 – 101)	91 (84 - 101)	89 (78 - 101)	0.10	NA	NA
PAS (mm Hg)	131 (117 - 146)	130 (119 - 140)	131 (117 - 146)	0.36	NA	NA
PAD (mm Hg)	76 (67 - 84)	76 (66 - 83)	76 (67 - 84)	0.56	NA	NA
Sat O2 > 94%	50.4%	29.2%	52.2%	**< 0.0001**	1 (REF)	NA
Sat O2 90- 94%	20.4%	21.6%	20.3%	**< 0.0001**	**1.91 (1.24 - 2.91)**	**0.0029**
Sat O2< 90%	14.6%	22.7%	13.8%	**< 0.0001**	**2.94 (1.92 - 4.48)**	**< 0.0001**
Exitus	14.7%	33%	13%	**< 0.0001**	NA	NA

Tabla 4 Características clínicas de los pacientes al ingreso en el Servicio de Urgencias.

La figura 17 muestra las variables clínicas que, en Urgencias, presentaron asociación con el ingreso en UCI.

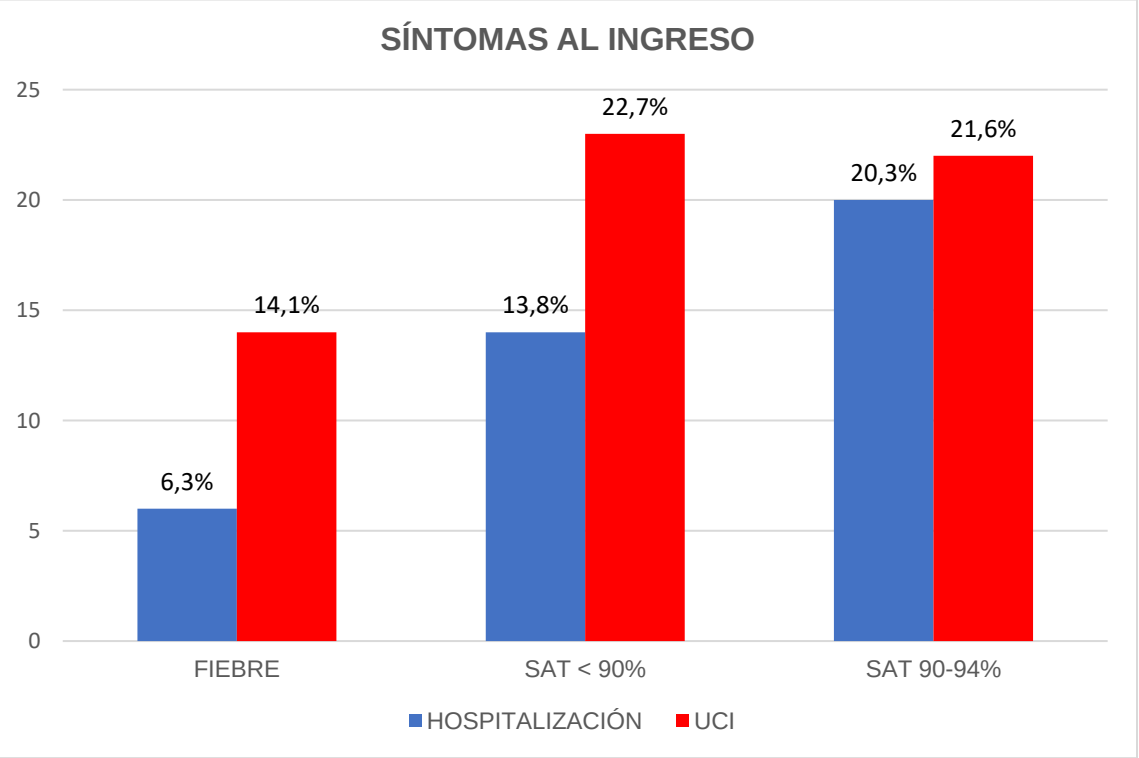

Figura 17. Pacientes de UCI y de hospitalización convencional que presentaron en Urgencias temperatura superior a 38ºC y $SatO_2$ por debajo del 90% o entre el 90 y el 94%.

9.6 Resultados analíticos

A su ingreso en el Servicio de Urgencias a todos los pacientes se les extrajo una analítica cuyos resultados aparecen reflejados en la tabla 5.

	Total (n = 2254)	ICU (n = 185)	No-ICU (n = 2069)	p valor	Análisis univariable	
					OR (95%CI)	*P* valor
Resultados de laboratorio						
Leucocitos (10^9/L)	6.6 (5.0 - 8.9)	7.2 (5.4 - 10.3)	6.6 (5.0 - 8.8)	**0.0034**	**1.04 (1.01 - 1.08)***	**0.012**
Hematíes (10^{12}/L)	4.7 (4.2 - 5.0)	4.7 (4.2 - 5.0)	4.7 (4.2 - 5.0)	0.85	NA	NA
Neutrófilos (10^9/L)	4.8 (3.3 - 6.9)	5.7 (4.0 - 8.6)	4.7 (3.3 - 6.7)	**< 0.0001**	**1.07 (1.03 - 1.10)***	**0.00014**
Linfocitos (10^9/L)	1.1 (0.8 -1.5)	0.9 (0.6 - 1.2)	1.1 (0.8 - 1.5)	**< 0.0001**	**0.59 (0.44 - 0.78)***	**0.00036**
Monocitos (10^9/L)	0.5 (0.3 - 0.7)	0.4 (0.3 - 0.6)	0.5 (0.3 - 0.7)	**< 0.0001**	**0.27 (0.14 - 0.48)***	**< 0.0001**
Plaquetas (10^9/L)	205 (159 – 266)	186 (150 - 240)	208 (161 - 268)	**0.0034**	1.00 (1.00 - 1.00)	0.072
Hemoglobina (g/dL)	13.8 (12.5 – 14.9)	13.9 (12.5 - 15.1)	13.8 (12.5 - 14.9)	0.37	NA	NA
CHCM (g/dL)	33.7 (32.8 – 34.5)	34.0 (33.3 - 34.8)	33.6 (32.7 - 34.4)	**< 0.0001**	**1.27 (1.14 - 1.42)***	**< 0.0001**
AST (U/L)	31.6 (22.3 – 49.2)	43.1 (29.0 - 70.7)	31.0 (21.8 - 47.5)	**< 0.0001**	**1.01 (1.01 - 1.01)***	**< 0.0001**
ALT (U/L)	25.5 (16.1 – 42.4)	32.0 (20.3 - 49.0)	25.0 (15.7 - 41.4)	**< 0.0001**	1.00 (1.00 - 1.00)	0.095
Creatinina (mg/dL)	0.9 (0.7 – 1.1)	1.0 (0.8 - 1.2)	0.9 (0.7 - 1.1)	**0.0042**	1.10 (0.88 - 1.31)	0.30
LDH (U/L)	521 (397 – 677)	675 (532 - 931)	510 (390 - 655)	**< 0.0001**	**1.00 (1.00 - 1.00)***	**< 0.0001**
Proteína C-reactiva (mg/dL)	64 (24 – 131)	117 (59 - 225)	61 (22 - 122)	**< 0.0001**	**1.01 (1.00 - 1.01)***	**< 0.0001**
Urea (mg/dL)	34.7 (26.0 – 49.4)	36.3 (27.8 - 50.6)	34.5 (26.0 - 49.3)	0.18	NA	NA
Glucosa (mg/dL)	114 (100 – 37)	125 (111 - 150)	113 (100 - 135)	**< 0.0001**	**1.01 (1.00 - 1.01)***	**< 0.0001**
Tiempo de tromboplastina parcial (s)	32 (30 -35)	32 (30 - 34)	32 (30 - 35)	0.18	NA	NA
D-dímero (mg/L)	1 (0 - 1)	0.9 (0.5-1.7)	0.7 (0.4-1.4)	**0.0032**	**1.03 (1.01 - 1.04)***	**0.00030**
Tiempo de protrombina (s)	13.3 (12.3 – 14.5)	13.4 (12.6 - 14.7)	13.2 (12.3 - 14.5)	0.24	NA	NA

Tabla 5. Resultados de laboratorio obtenidos en Urgencias.

9.6.1 Hemograma

La mediana del número de leucocitos de toda la muestra fue 6,6 x 10^9/L (5,0-8,9), en el grupo de UCI fue 7,2 x 10^9/L (5,4-10,3) y en el grupo no UCI 6,6 x 10^9/L (5,0-8,8), existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (p=0,0034) y mostrando asociación con el ingreso en la UCI (Odds ratio [OR]: 1,04; IC 95%: 1,01-1,08; p=0,012).

La mediana del recuento de hematíes en el total de los pacientes fue 4,7 x 10^{12}/L (4,2-5,0), 4,7 x 10^{12}/L (4,2-5) para el grupo de UCI y exactamente los mismos valores para el otro grupo, sin que existieran diferencia significativa entre ambos (p=0,85).

La mediana del contaje de neutrófilos fue 4,8 x 10^9/L (3,3-6,9). En el grupo de UCI resultó ser 5,7 x 10^9/L (4,0-8,6) versus 4,7 x 10^9/L (3,3-6,7) en el grupo de hospitalización en planta, detectándose diferencias estadísticamente significativas (p<0,0001) y estableciéndose relación con el ingreso en UCI (Odds ratio [OR]: 1,07; IC 95%: 1,03-1,10; p=0.00014).

Con respecto al número total de linfocitos, el valor de la mediana para toda la muestra fue 1,1 x 10^9/L (0,8-1,5). En los pacientes de UCI fue 0,9 x 10^9/L (0,6-1,2) frente a 1,1 x 10^9/L (0,8-1,5) en los pacientes que no fueron a UCI. Esta diferencia resultó significativa (p<0,0001), como también lo fue su asociación de este parámetro con el ingreso en UCI (Odds ratio [OR]: 0,59; IC 95%: 0,44-0,78; p=0,00036).

En el caso de los monocitos, la mediana de esta estirpe celular fue 0,5 x 10^9/L (0,3-0,7) para el total de los pacientes, 0,4 x 10^9/L (0,3-0,6) en los enfermos de UCI y 0,5 x 10^9/L (0,3-0,7) para los pacientes de planta. La diferencia en el recuento de monocitos resultó ser estadísticamente significativa (p<0,0001) y mostró una asociación igualmente significativa con el riesgo de entrada en UCI (Odds ratio [OR]: 0,27; IC 95%: 0,14-0,48; p<0,0001).

Las medianas del contaje de los leucocitos y de las subpoblaciones de glóbulos blancos que mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos se muestran en la figura 18.

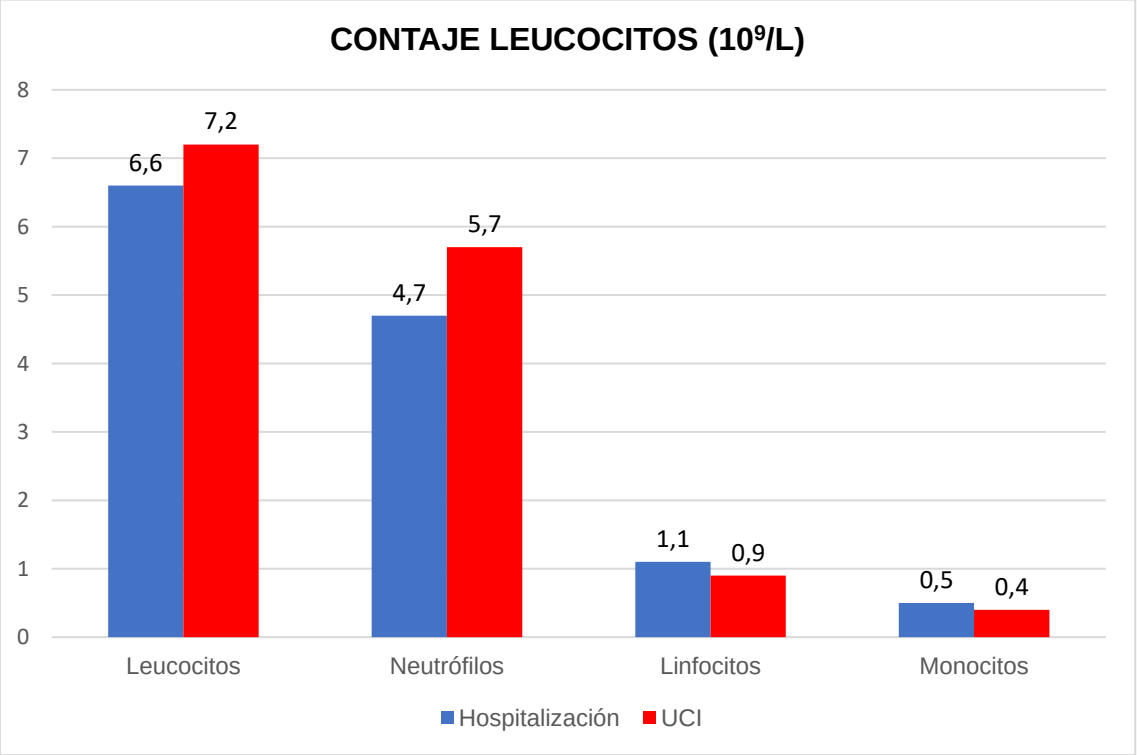

Figura 18. Valores de las poblaciones de glóbulos blancos en pacientes de hospitalización en planta y en UCI.

La mediana del número medio de plaquetas en la totalidad de los pacientes fue de 205 x 10^9/L (159-266). En el grupo de UCI fue 186 x 10^9/L (150-240), en el resto fue 208 x 10^9/L (161-268). Esta disparidad fue estadísticamente significativa (p=0,0034) y presentó asociación con el ingreso en UCI, aunque ésta no mantuvo la significación estadística (Odds ratio [OR]: 1,00; IC 95%: 1,00-1,00; p=0,072). Estos resultados se muestran en la figura 19.

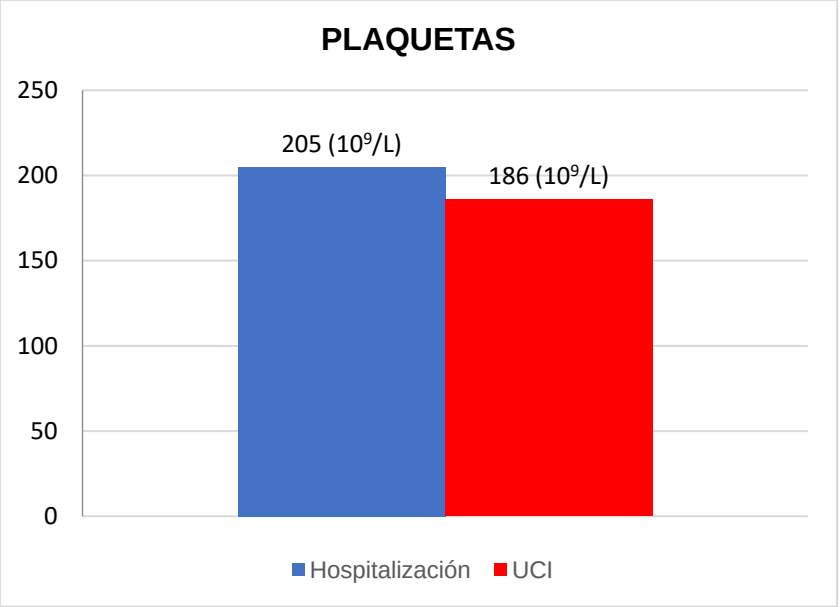

Figura 19. Valores de plaquetas en el grupo de UCI y de no UCI.

La mediana de la hemoglobina media fue 13,8 g/dL (12,5-14,9). En los pacientes que ingresaron en la UCI fue 13,9 g/dL (12,5-15,1) versus 13,8 g/dL (12,5-14,9) en los pacientes hospitalizados en planta. En este parámetro no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de estudio (p=0,37).

La CHCM resultó ser 33,7 g/dL (32,8-34,5) en el número total de pacientes, para los ingresados en UCI fue 34,0 g/dL (33,3-34,8) y los de planta 33,6 g/dL (32,7-34,4). Esta diferencia mantuvo significación estadística (p<0,0001) y se asoció al ingreso en UCI (Odds ratio [OR]: 1,27; IC 95%: 1,14-1,42; p<0,0001).

9.6.2 Bioquímica

La mediana de la AST fue 31,6 U/L (22,3-49,2). En los ingresado en UCI fue 43,1 U/L (29,0-70,7) frente a 31,0 U/L (21,8-47,5) en los que estuvieron en planta convencional. La diferencia entre ambos grupos de pacientes fue estadísticamente significativa (p<0,0001). La asociación con el ingreso en UCI fue significativa (Odds ratio [OR]: 1,01; IC 95%: 1,01-1,01; p<0,0001).

En el caso de la ALT, la mediana obtenida fue 25,5 U/L (16,1-42,4), en los enfermos de UCI fue 32,0 U/L (20,3-49,0) y en el resto 25,0 U/L (15,7-41,4). Al igual que con la AST, la diferencia fue estadísticamente significativa entre ambos grupos (p<0,0001), sin embargo, no hubo asociación con el ingreso en UCI (Odds ratio [OR]: 1,00; IC 95%: 1,00-1,00; p=0.095).

La mediana de las enzimas hepáticas de esquematizan en el gráfico de la figura 20.

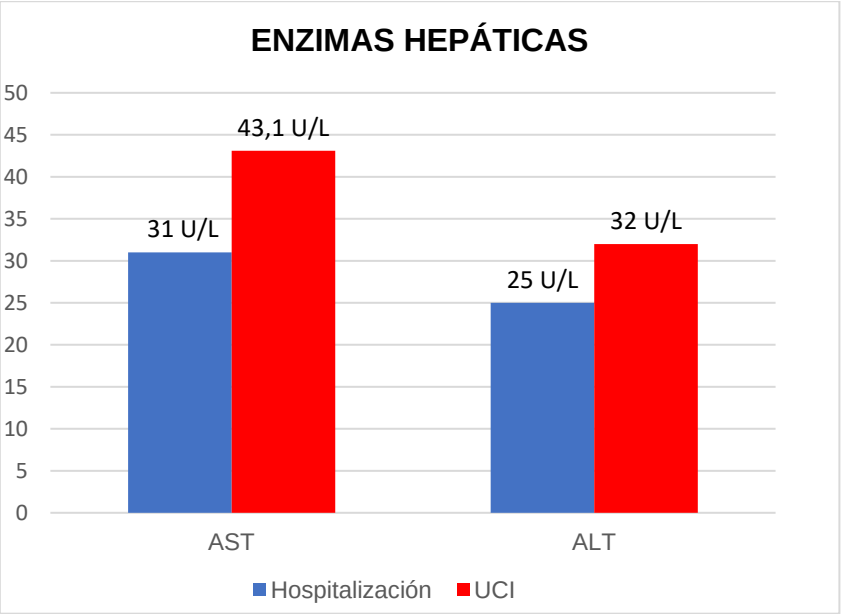

Figura 20. Valores de las enzimas hepáticas en pacientes de UCI y de planta.

La mediana de la creatinina fue 0,9 mg/dL (0,7-1,1). En los ingresados en UCI fue 1,0 mg/dL (0,8-1,2) y en los de planta 0,9 mg/dL (0,7-1,1), y al igual que sucede con la ALT, la diferencia fue significativa (p=0,0042) pero no así la asociación con la admisión en UCI (Odds ratio [OR]: 1,10; IC 95%: 0,88-1,31; p=0,30). Estos resultados se muestran en la figura 21.

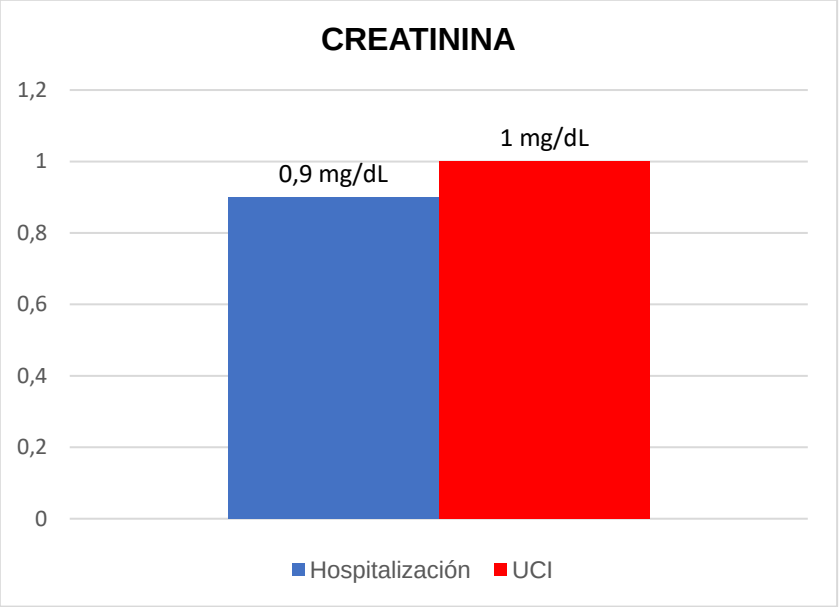

Figura 21. Valores de creatinina en el grupo de UCI y de hospitalización.

La mediana de la LDH de todos los pacientes fue de 521 U/L (397-677). Si analizamos el valor para los pacientes de UCI resultó de 675 U/L (532-931) y para los de planta 510 U/L (390-655), mostrando diferencias estadísticamente significativas (p<0,0001). Se demostró asociación con el ingreso en UCI (Odds ratio [OR]: 1,00; IC 95%: 1,00-1,00; p<0,0001). Estos resultados se muestran en la figura 22.

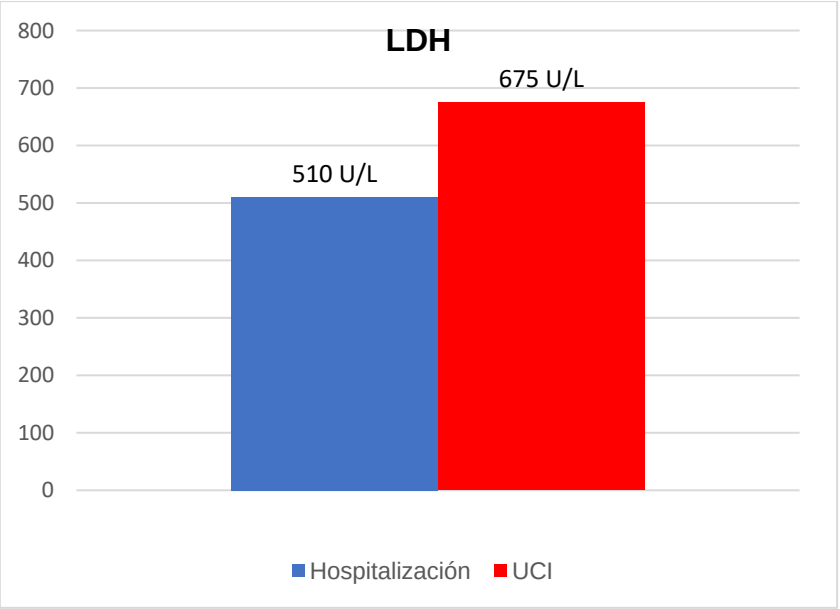

Figura 22. Valores de LDH en pacientes de UCI y de hospitalización.

La PCR fue otro parámetro incluido en el análisis y su mediana fue 64 mg/dL (24-131). En el grupo de los pacientes de UCI, la mediana fue 117 mg/dL (59-225) mientras en los pacientes de planta fue 61 mg/dL (22-122). Esta diferencia, así como su asociación con el ingreso en UCI, fueron estadísticamente significativas (p<0,0001), (Odds ratio [OR]: 1,01; IC 95%: 1,00-1,01; p<0,0001). La figura 23 esquematiza los resultados obtenidos de la PCR en ambos grupos.

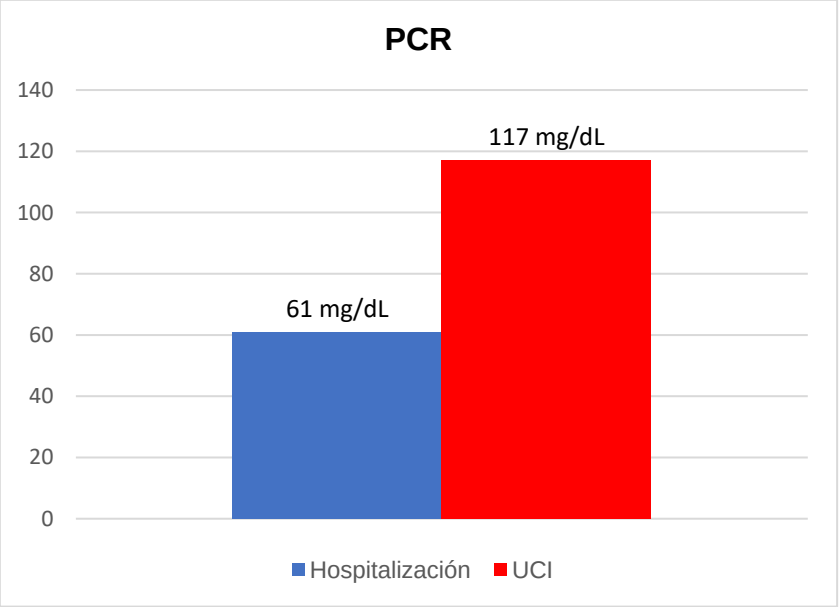

Figura 23. Valores de PCR en pacientes de UCI y pacientes de hospitalización.

La mediana para el parámetro de la urea fue 34,7 mg/dL (26,0-49,4) para el global de los pacientes, 36,3 mg/dL (27,8-50,6) para los de UCI y 34,5 mg/dL (26,0-49,3) para el resto. En este caso no se determinó que la diferencia entre ambos grupos fuera estadísticamente significativa (p=0,18).

La mediana de la glucemia de toda la muestra fue 114 mg/dL (100-37). En los pacientes que recibieron tratamiento en UCI fue 125 mg/dL (111-150) frente a 113 mg/dL (100-135) de los que no precisaron UCI. Hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos (p<0,0001) y asociación entre este parámetro y el ingreso en UCI (Odds ratio [OR]: 1,01; IC 95%: 1,00-1,01; p<0,0001). Estos resultados se muestran en la figura 24.

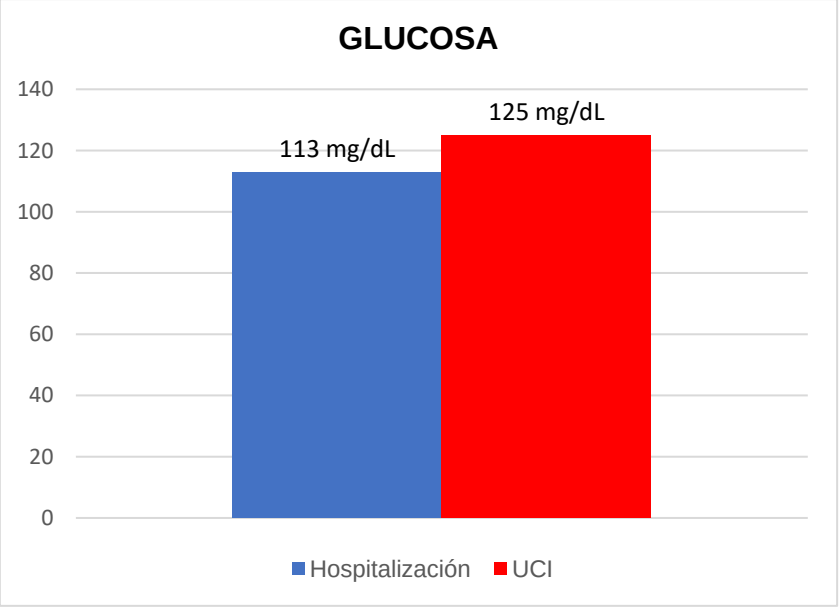

Figura 24. Valores de glucemia en pacientes de UCI y pacientes de hospitalización.

9.6.3 Coagulación

También fueron incluidos en el análisis parámetros implicados directamente en la coagulación como el TTPA, cuya mediana resultó ser de 32 s (30-35) en el total de los pacientes, el mismo valor obtenido en los dos grupos de estudio, no hallándose diferencia estadísticamente significativa entre ambos (p=0,18).

En el caso del Dímero-D, el valor de la mediana de toda la muestra fue 1 mg/L (0-1). Analizando los grupos, en el de UCI hallamos un valor de 0,9 mg/L (0,5-1,7) y de 0,7 mg/L (0,4-1,4) en el grupo de planta, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p=0,0032) y se asoció su valor con el ingreso en UCI (Odds ratio [OR]: 1,03; IC 95%: 1,01-1,04; p<0,0003). Los resultados se muestran en la figura 25.

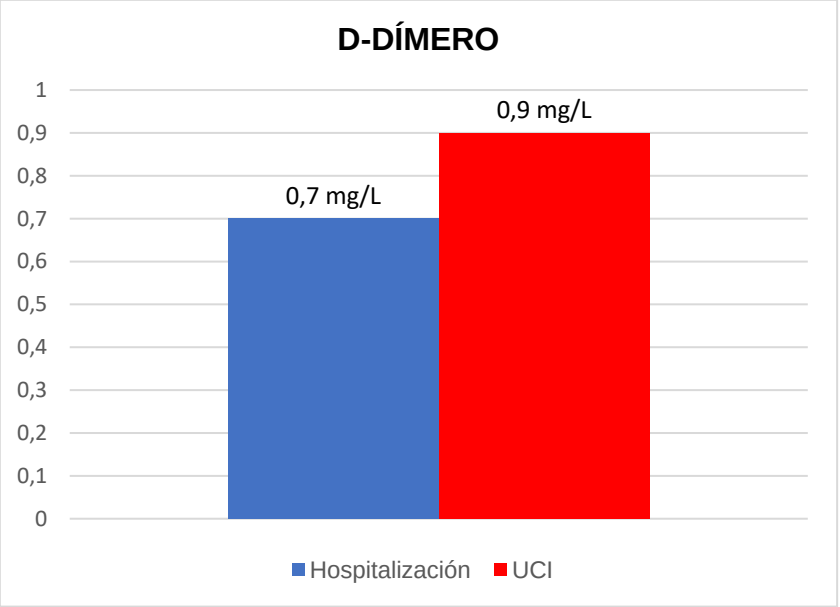

Figura 25. Valores del D-dímero en los enfermos de UCI y de ingreso en planta.

El último parámetro de la analítica que se incluyó en el estudio fue el TP, obteniéndose una mediana de 13,3 s (12,3-14,5). En los pacientes ingresados en UCI, el TP fue 13,4 s (12,6-14,7) frente a 13,2 s (12,3-14,5) de los ingresados en planta de hospitalización convencional. En este caso no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (p=0,24).

9.6.4 Ratios derivados del hemograma

Con los parámetros hematológicos de la analítica de sangre extraída en los Servicios de Urgencias al ingreso se obtuvieron los valores de los ratios del hemograma. A partir del contaje de los neutrófilos, de linfocitos, y de las plaquetas se calcularon los cocientes NLR, PLR, NPR y SII. Además, se recogieron los valores del hemograma de las cuatro analíticas sucesivas tras el ingreso para estudiar la evolución en el tiempo de los citados ratios. Los resultados se muestran en la tabla 6.

	Total (n = 2254)	ICU (n = 185)	Non-ICU (n = 2069)	p valor	Análisis univariable	
					OR (95%CI)	*P* valor
Ratios del hemograma en Urgencias						
NLR	4.3 (2.7 - 8.0)	6.9 (4.0 - 11.7)	4.1 (2.6 - 7.6)	**< 0.0001**	**1.03 (1.02 - 1.05)***	**< 0.0001**
PLR	1.9 (1.3 - 2.9)	2.0 (1.4 - 3.3)	1.9 (1.3 - 2.9)	**0.023**	**1.13 (1.05 - 1.21)***	**0.00057**
NPR	2.3 (1.6 - 3.3)	3.0 (2.1 - 4.2)	2.3 (1.6 - 3.2)	**< 0.0001**	**1.15 (1.09 - 1.22)***	**< 0.0001**
IIS	9.2 (5.0 - 18.2)	13.0 (6.5 - 25.7)	9.0 (4.9 - 17.5)	**< 0.0001**	**1.01 (1.01 - 1.02)***	**0.00028**
Tasa de cambio positiva (> 10 %/día)						
NLR	20.9%	37.8%	19.4%	**< 0.0001**	**1.87 (1.33 - 2.65)**	**0.00036**
PLR	27.2%	35.7%	26.5%	0.33	NA	NA
NPR	42.7%	60%	41.1%	**0.0029**	**1.74 (1.26 - 2.42)**	**0.00087**
IIS	30%	44.9%	28.7%	**0.003**	**1.55 (1.11 - 2.19)**	**0.011**

Tabla 6. Resultados de los ratios derivados del hemograma en Urgencias y su evolución.

El valor de la mediana del NLR en toda la población del estudio fue 4,3 (2,7-8,0). En los pacientes hospitalizados en UCI, este valor fue 6,9 (4,0-11,7) frente a 4,1 (2,6-7,6) en los pacientes que no requirieron ingreso en UCI. La diferencia entre ambos grupos fue estadísticamente significativa (p<0,0001) y se encontró

relación con el ingreso en UCI (Odds ratio [OR]: 1,03; IC 95%: 1,02-1,05; p<0,0001). Las diferencias entre ambos grupos de estudio se muestran en la figura 26.

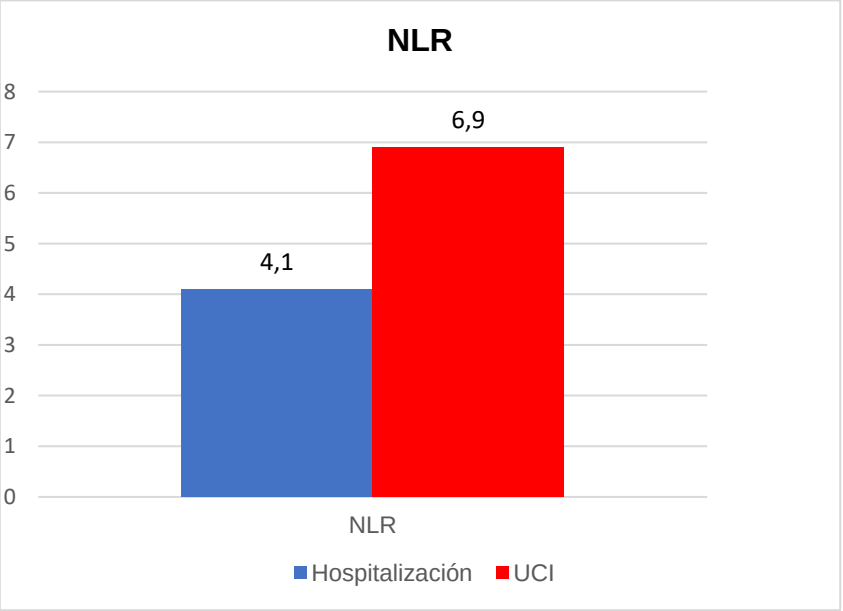

Figura 26. Valores del NLR en el grupo de UCI y de hospitalización convencional.

En el segundo ratio estudiado, el PLR, la mediana obtenida para todo el grupo de pacientes con COVID-19 fue 1,9 (1,3- 2,9). En la población de UCI fue 2,0 (1,4-3,3) versus 1,9 (1,3- 2,9) de la población de planta, como se muestra en la figura 27. Al comparar ambos grupos hubo diferencias estadísticamente significativas (p=0,023), así como asociación con el riesgo de ingreso en UCI (Odds ratio [OR]: 1,13; IC 95%: 1,05-1,21; p=0,00057).

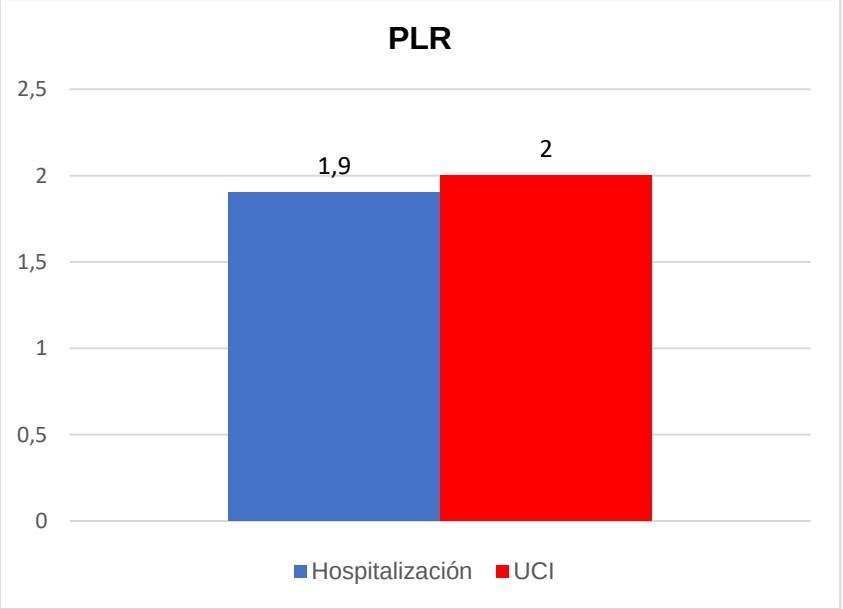

Figura 27. Valores del PLR en pacientes de UCI y de planta.

En cuanto al NPR, obtuvo una mediana de 2,3 (1,6 – 3,3). El valor fue 3,0 (2,1 - 4,2) para los pacientes de UCI y 2,3 (1,6 – 3,2) para el grupo que no precisó ingreso en UCI (figura 28). En este cociente la diferencia entre grupos también fue estadísticamente significativa (p<0,0001), manteniendo la asociación del parámetro con el ingreso en UCI (Odds ratio [OR]: 1,15; IC 95%: 1,09-1,22; p<0,0001).

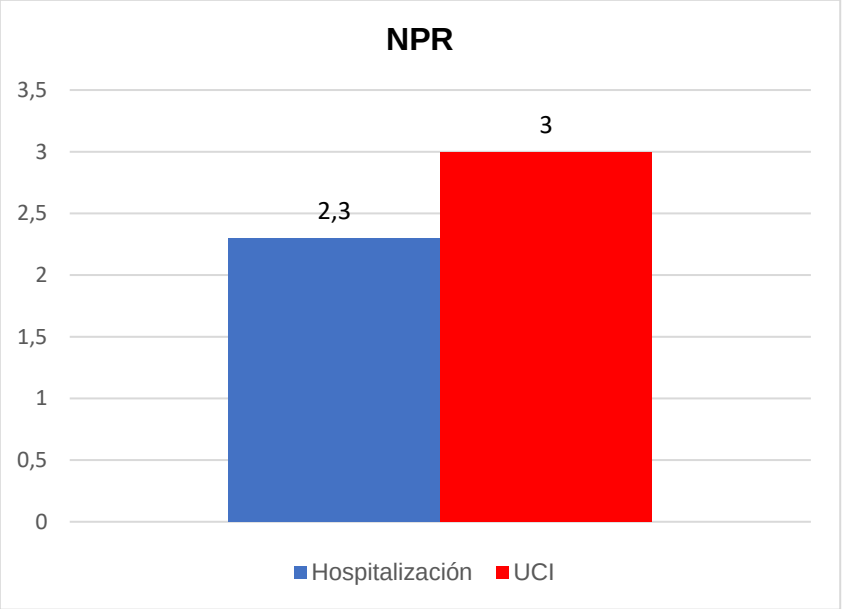

Figura 28. Valores del NPR en el grupo de UCI y en el de hospitalización en planta.

El último ratio del hemograma estudiado fue el IIS que obtuvo una mediana de 9,2 (5,0- 18,2) en todos los individuos del estudio. En los pacientes ingresados en UCI, el valor de la mediana al ingreso fue 13 (6,5– 25,7), y en el resto de los pacientes fue 9,0 (4,9 -17,5), existiendo diferencia estadísticamente significativa (p<0,0001) entre ambos, así como relación con el ingreso en UCI (Odds ratio [OR]: 1,01; IC 95%: 1,01-1,02; p<0,00028). Los valores de ambos grupos se muestran en la figura 29.

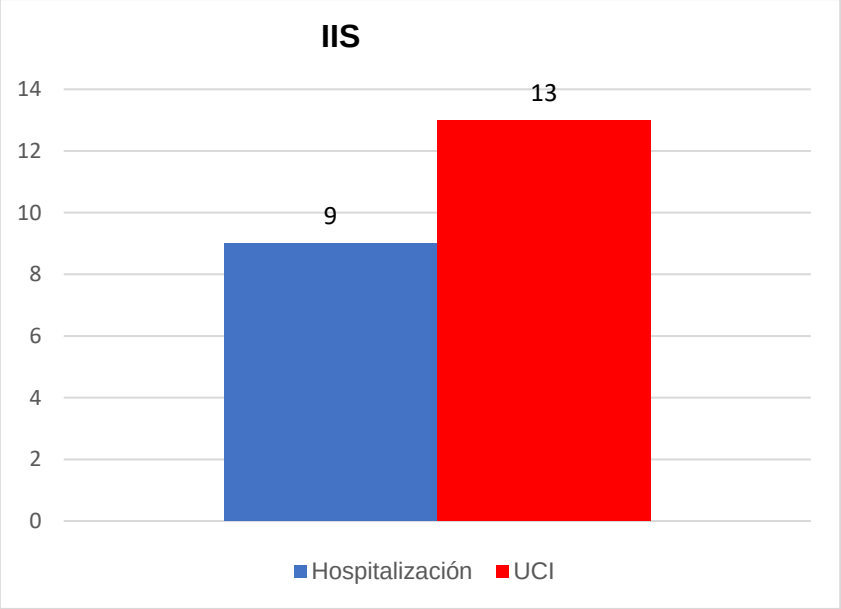

Figura 29. Valores del IIS en los pacientes de UCI y de hospitalización convencional.

También se estudió la evolución de los ratios del hemograma en las 4 primeras analíticas consecutivas del ingreso y se compararon estos valores con los obtenidos en Urgencias. Se consideró una tasa de cambio positiva si el valor de la relación se incrementó más del 10% por día.

El NLR experimentó un incremento cuya mediana fue del 20,9% en la población total del estudio, siendo de 37,8% en el grupo de UCI y de 19,4% en los de no UCI, resultando una diferencia significativa (p<0,0001). La evolución creciente de este parámetro también se asoció a un mayor riesgo de ingreso en UCI (Odds ratio [OR]: 1,87; IC 95%: 1,33-2,65; p<0,00036).

En el caso del PLR la mediana del incremento fue del 27,2% en todo el grupo de estudio, siendo del 35,7% en el grupo de los ingresados en UCI y del 26,5% en los no ingresados en UCI. En este cociente no se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (p=0,33).

El cociente NPR mostró una mediana de su del 42,7%. Analizando su comportamiento por grupos, en los pacientes de UCI fue mayor que los que no

ingresaron en UCI, 60% versus 41,1%. Esta diferencia entre los dos grupos de estudio fue significativa (p=0,0029) y se demostró relación entre esta variable y el ingreso en UCI (Odds ratio [OR]: 1,74; IC 95%: 1,26-2,42; p<0,00087).

Por último, el IIS presentó un incremento cuya mediana fue del 30% para el global de pacientes, 44,9% en el grupo de UCI y 28,7% en el de hospitalización. La diferencia fue estadísticamente significativa (p=0,003) y mostró vinculación con el riesgo de ingreso en UCI (Odds ratio [OR]: 1,55; IC 95%: 1,11-2,19; p=0,011).

La evolución de los cuatro ratios en cada grupo de estudio se muestra en la figura 30, donde se representan los incrementos de los ratios en el grupo total de pacientes, expresados en porcentajes, en pacientes de UCI y de hospitalización convencional.

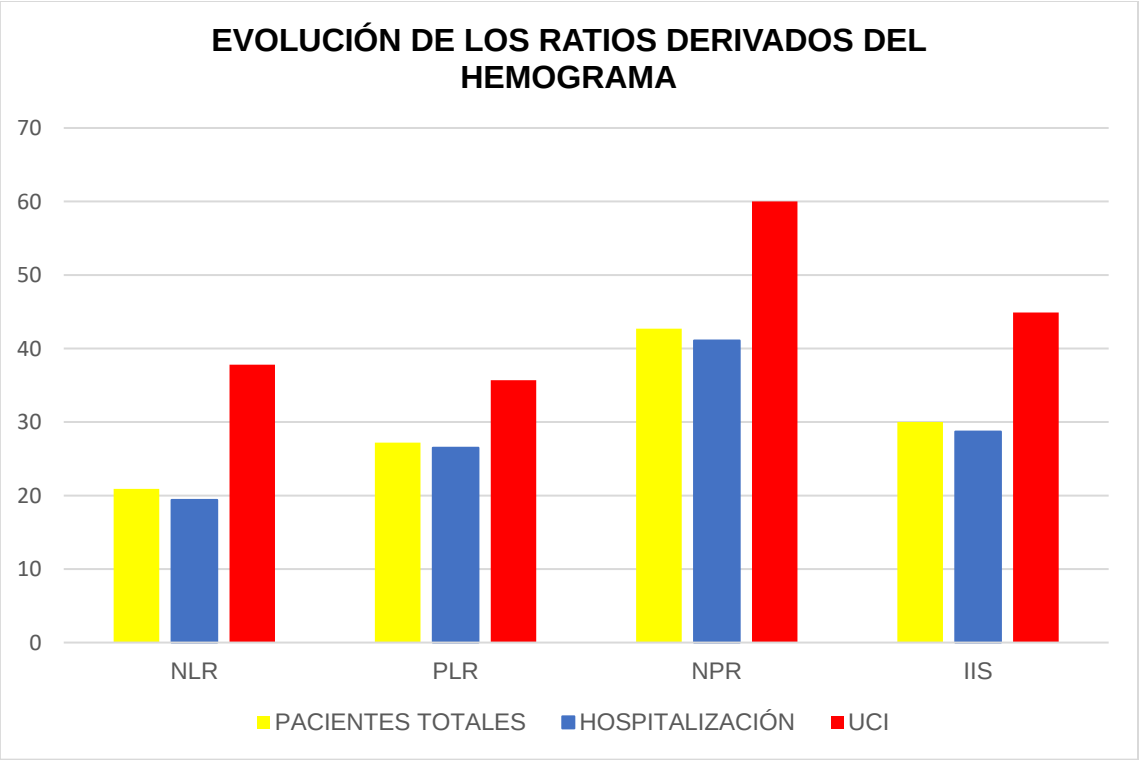

Figura 30. Evolución de los ratios derivados del hemograma.

Se determinaron los puntos de corte óptimos para cada ratio, siendo aquellos valores en los que se alcanzaba el mejor equilibrio entre sensibilidad y especificidad, con un intervalo de confianza del 95%, para predecir ingreso en UCI. Los resultados se muestran en la tabla 7.

Variable	Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad
NLR	4.93	0.68 (0.49 - 0.80)	0.58 (0.47 - 0.74)
PLR	2.50	0.47 (0.19 - 0.85)	0.66 (0.27 - 0.89)
NPR	2.44	0.68 (0.54 - 0.77)	0.58 (0.54 - 0.71)
IIS	12.26	0.55 (0.32 - 0.87)	0.64 (0.30 - 0.84)

Tabla 7. Puntos de corte óptimos para los ratios derivados del hemograma con sensibilidad y especificidad.

El punto de corte para el NLR fue 4,93, con una sensibilidad de 0,68 (0,49-0,80) y una especificidad de 0,58 (0,47-0,74). Para el PLR fue 2,50, con una sensibilidad de 0,47 (0,19-0,85) y una especificidad de 0,66 (0,27-0,89). En el caso del NPR fue 2,44, con una sensibilidad de 0,68 (0,54-0,77) y una especificidad de 0,58 (0,54-0,71). Por último, para el IIS el punto de corte establecido fue 12,26 con una sensibilidad y una especificidad de 0,55 (0,32-0,87) y 0,64 (0,30-0,84) respectivamente (tabla 7).

Se realizó una curva ROC para evaluar la capacidad de prever el ingreso en UCI de los 4 ratios derivados del hemograma. Los resultados de observan en la figura 31, donde se puede concluir que la sensibilidad y la especificidad del NLR y el NPR para predecir ingreso en UCI son muy similares.

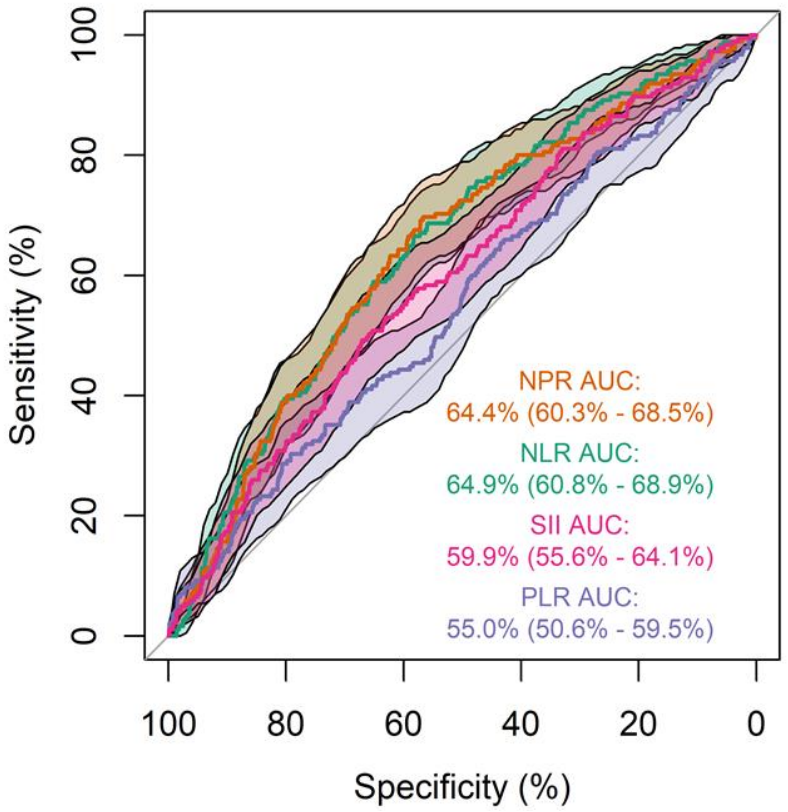

Figura 31. Curva ROC de los 4 ratios derivados del hemograma.

8.6.5 Análisis multivariable

En el análisis multivariable se estudió el comportamiento de cada ratio en 4 modelos diferentes para valorar su utilidad como predictores de ingreso en UCI. En el modelo A se incluyeron las siguientes variables: edad, frecuencia cardíaca al ingreso, temperatura por encima de 38ºC, PAS y PAD en Urgencias, tasa de cambio del valor del NLR superior al 10%, AST, D-dímero y glucosa, en el modelo B se incluyeron las mismas variables que en el Modelo A y la $SatO_2$ en el momento del ingreso (si era superior a 94%, si se situaba entre 90% y 94% o bien si era inferior a 90%), en el modelo C las variables incluidas fueron las del modelo anterior añadiendo la LDH y en el modelo D, incluyó las variables descritas en los modelos previos y la PCR.

El NLR no mantuvo significación estadística en ninguno de los 4 modelos: modelo A: Odds ratio [OR]: 1,02; IC 95%: 0,993-1,05; p=0,11; modelo B: Odds ratio [OR]: 1,02; IC 95%: 0,985-1,05; p=0,24; modelo C: Odds ratio [OR]: 1,02; IC 95%: 0,983-1,05; p=0,3; modelo D: Odds ratio [OR]: 0,998; IC 95%: 0,961-1,03; p=0,93.

El PLR tampoco mantuvo significación estadística en ningún modelo: modelo A: Odds ratio [OR]: 1,04; IC 95%: 0,903-1,17; p=0,58; modelo B: Odds ratio [OR]: 1,03; IC 95%: 0,888-1,18; p=0,65; modelo C: Odds ratio [OR]: 1,03; IC 95%: 0.885-1,17; p=0,68; modelo D: Odds ratio [OR]: 0,979; IC 95%: 0,831-1,13; p=0,78.

El NPR, a diferencia de los otros ratios, si mostró significación estadística en los 3 primeros modelos. En el modelo A: Odds ratio [OR]: 1,15; IC 95%: 1,05-1,25; p=0,0018; modelo B: Odds ratio [OR]: 1,14; IC 95%: 1,03-1,25; p=0,0044; modelo C: Odds ratio [OR]: 1,14; IC 95%: 1,03-1,24; p=0,0061; modelo D: no fue estadísticamente significativo Odds ratio [OR]: 1,11; IC 95%: 0,986-1,22; p=0,055.

El IIS, al igual que el NLR y el PLR, no obtuvo significación estadística en ninguno de los 4 modelos: modelo A Odds ratio [OR]: 1,01; IC 95%: 0,995-1,02; p=0,19; modelo B Odds ratio [OR]: 1,01; IC 95%: 0,993-1,02; p=0,31; modelo C Odds ratio [OR]: 1,01; IC 95%: 0,992-1,02; p=0,37; modelo D Odds ratio [OR]: 0,996; IC 95%: 0,98-1,01; p=0,64.

Los resultados del análisis multivariable de los cuatro ratios se muestran en la tabla 8.

Modelo		NLR	PLR	NPR	IIS
Sin ajuste	OR (95% CI)	1.03 (1.02 - 1.05)	1.13 (1.05 - 1.21)	1.15 (1.09 - 1.22)	1.01 (1.01 - 1.02)
	p valor	**< 0.0001**	**0.00057**	**< 0.0001**	**0.00028**
Modelo A	OR (95% CI)	1.02 (0.993 - 1.05)	1.04 (0.903 - 1.17)	1.15 (1.05 - 1.25)	1.01 (0.995 - 1.02)
	p valor	0.11	0.58	**0.0018**	0.19
Modelo B	OR (95% CI)	1.02 (0.985 - 1.05)	1.03 (0.888 - 1.18)	1.14 (1.03 - 1.25)	1.01 (0.993 - 1.02)
	p valor	0.24	0.65	**0.0044**	0.31
Modelo C	OR (95% CI)	1.02 (0.983 - 1.05)	1.03 (0.885 - 1.17)	1.14 (1.03 - 1.24)	1.01 (0.992 - 1.02)
	p valor	0.3	0.68	**0.0061**	0.37
Modelo D	OR (95% CI)	0.998 (0.961 - 1.03)	0.979 (0.831 - 1.13)	1.11 (0.986 - 1.22)	0.996 (0.98 - 1.01)
	p valor	0.93	0.78	0.055	0.64

Tabla 8. Análisis multivariable de los ratios derivados del hemograma**.**

9.6.6 Análisis de estratificación

En el análisis estratificado se observó que niveles más altos del NLR se asociaban significativamente con el ingreso en UCI en aquellos pacientes que presentaban en el Servicio de Urgencias una $SatO_2$ por encima del 90% (odds ratio [OR]: 1,04; 95% IC: 1,00–1,08, p=0.0298, en varones (odds ratio [OR]: 1,04; 95% IC: 1,01–1,07, p=0,0151) y en menores de 70 años (odds ratio [OR]: 1,09; 95% IC: 1,04–1,14, p<0,001). Estos resultados se representan en la figura 32.

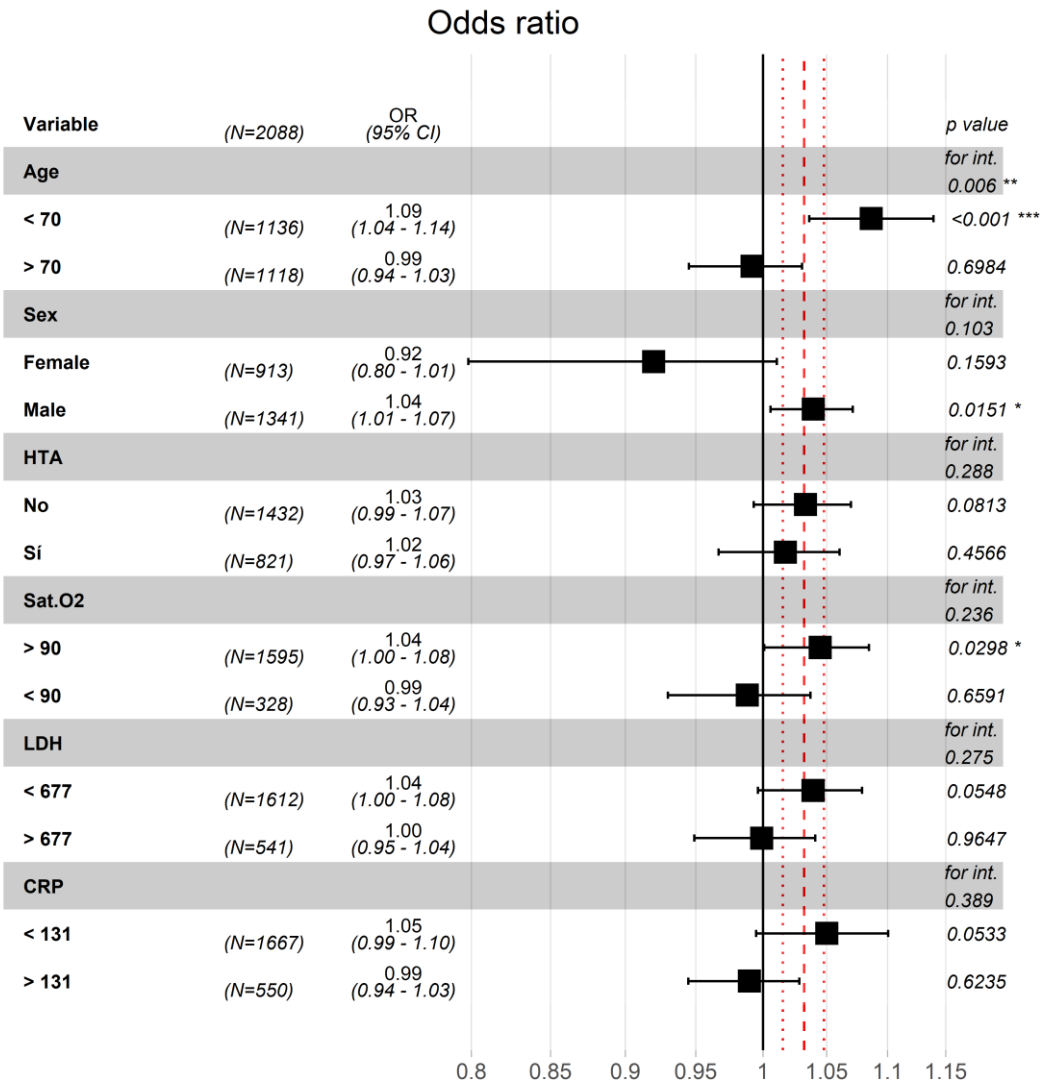

Figura 32. Análisis estratificado del ratio NLR.

El PLR no mostró relación significativa con el ingreso en UCI en ningún grupo del análisis de estratificación, como se muestra en la figura 33.

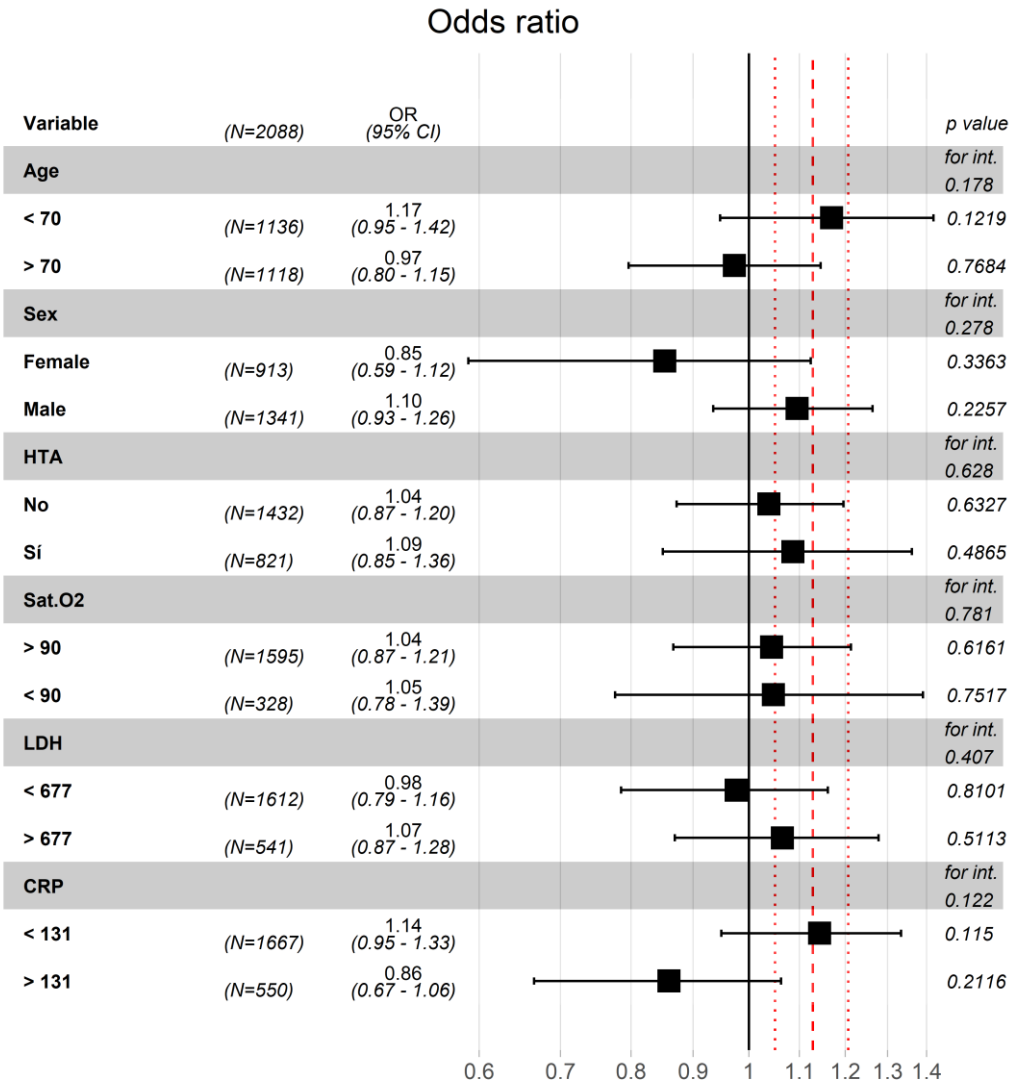

Figura 33. Análisis estratificado del ratio PLR.

El análisis estratificado realizado con el cociente NPR muestra que valores altos de NPR se asocian de forma significativa con un mayor riesgo de ingreso en UCI en el grupo de edad de menores de 70 años (odds ratio [OR]: 1,34; 95% IC: 1,17-1,56, p<0,001), en el grupo de los varones (odds ratio [OR]: 1,24; 95% IC: 1,10–1,41, p<0,001), en los individuos no hipertensos (odds ratio [OR]: 1,22; 95% IC: 1,07–1,39, p=0,0025), en aquellos con $SatO_2$ superiores al 90% (odds ratio [OR]: 1,23; 95% IC: 1,11–1,39, p<0,001), en pacientes con valores de LDH por debajo de 677 U/L (odds ratio [OR]: 1,2; 95% IC: 1,08–1,34, p<0,001) y con cifras de PCR bajas (inferiores a 131 mg/L) (odds ratio[OR]: 1,16; 95% IC: 1,02–1,31, p=0,0098), Sin embargo, la significación estadística únicamente se mantuvo en

la variable edad (p=0,009) y en la $SatO_2$ (p=0,024), como se aprecia en la figura 34.

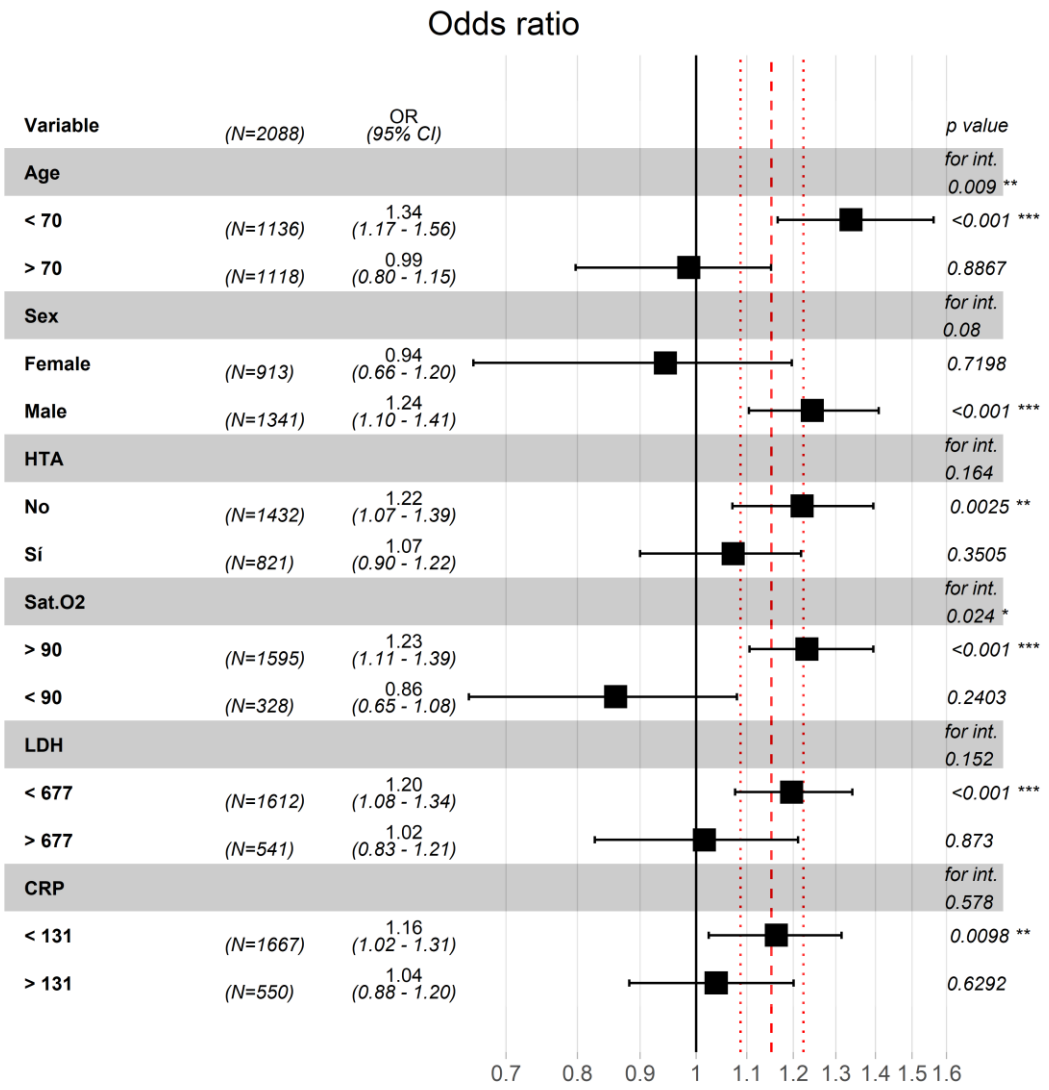

Figura 34. Análisis estratificado del ratio NPR.

En el análisis de estratificación del IIS, lo valores altos de este parámetro se vincularon con ingreso en UCI en aquellos pacientes que tenían valores de PCR por debajo de 131 mg/L (odds ratio [OR]: 1,02; 95% IC: 1.00–1,04, p=0.045) y en pacientes con menos de 70 años (odds ratio [OR]: 1,03; 95% IC: 1,01–1,05, p=0,0019), sin embargo, sólo alcanza la significación estadística para la edad (p=0,009) y no para la PCR (p=0,125), como se muestra en la figura 35.

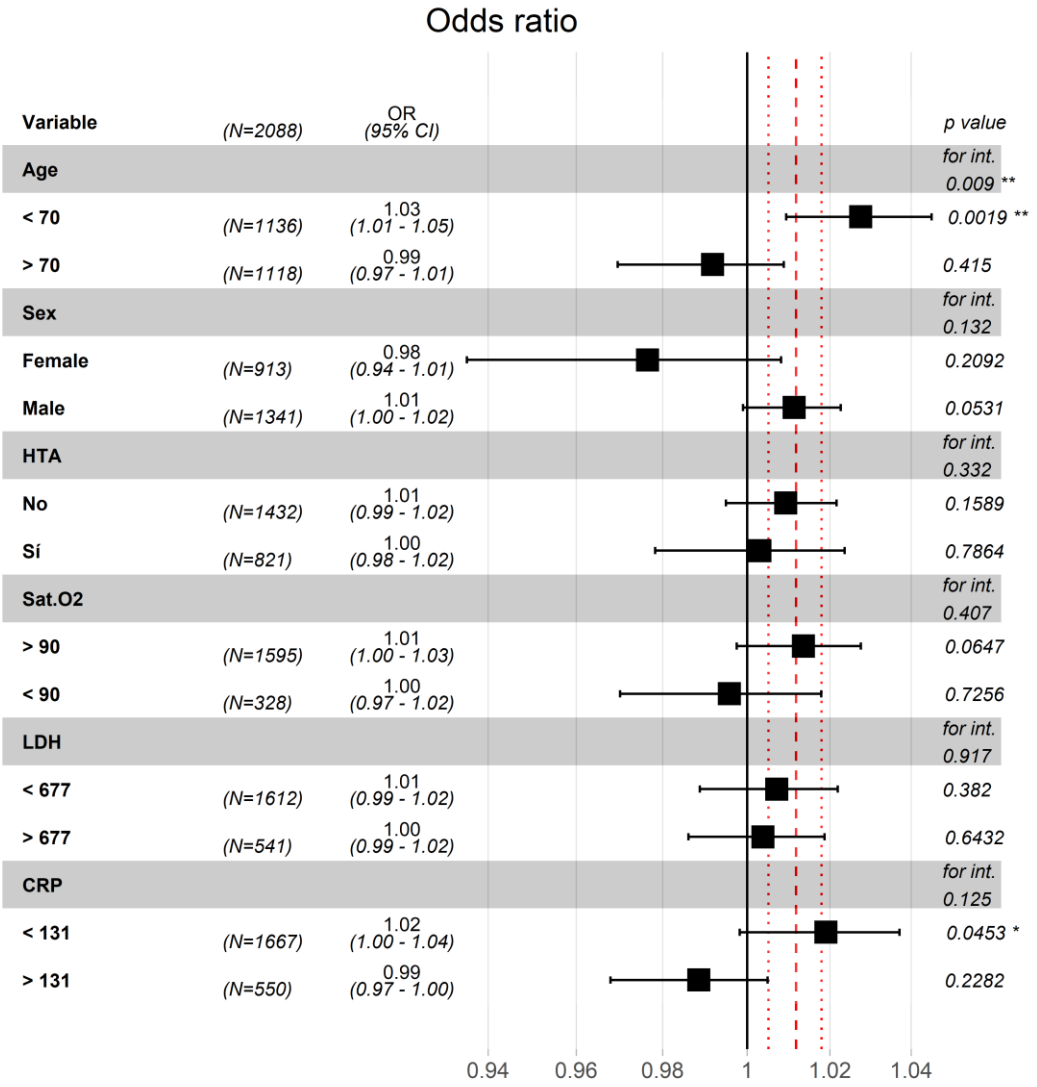

Figura 35. Análisis estratificado del ratio del hemograma IIS.

Se analizó la dependencia entre variables concluyendo que ser mayor o menor de 70 años se relaciona con el sexo (p<0,0001), con la HTA (p<0,0001), con la SaO_2 inferior a 90% (p<0,0001), con valores de LDH inferiores a 677 U/L (p=0,0004) y de PCR por debajo de 131 mg/L (p=0,0023).

8.6.7 Análisis de correlación

En último lugar, se llevó a cabo un análisis de correlación. El primer análisis de correlación se realizó entre los 4 ratios del hemograma, mostrándose los resultados en la figura 36. El NLR tiene una correlación lineal positiva con los otros tres ratios (NLR vs PLR, ρ=0,7, p< 0,001; NLR vs NPR, ρ=0,669, p<0,001; NLR vs IIS, ρ=0,894, p<0,001). En el caso del PLR guarda correlación con el IIS (ρ = 0.816, p<0,001) pero no lo hace con el NPR (ρ =0.013, p=0,53). En último lugar el NPR presenta una correlación débil pero significativa con el IIS (ρ=0,424, p<0,001).

En un segundo análisis de correlación se estudiaron los 4 ratios frente a la edad y a otros parámetros obtenidos a partir del análisis de sangre como se muestra en las figura 37 y 38. Los ratios sí demostraron correlación con el número de leucocitos (NLR: ρ=0,536, p 0,001; NPR, ρ=0,622, p<0,001; IIS, ρ=0.642, p< 0,001), con el contaje de neutrófilos (NLR: ρ=0,743, p<0,001; NPR, ρ=0,722, p<0,001; IIS, ρ=0,792, p<0,001), con los linfocitos, siendo en este caso la correlación negativa (NLR: ρ= 0,699, p<0,001; PLR, ρ = -0,727, p<0.001; IIS, ρ= -0,02, p<0,001) y con el número de plaquetas totales (IIS, ρ= 0,51, p<0,001). Todos los ratios se correlacionaron de forma significativa, aunque débil, con la mayoría de las variables estudiadas. La correlación más robusta resultó entre el NLR y la PCR (ρ= 0,552, p<0,001).

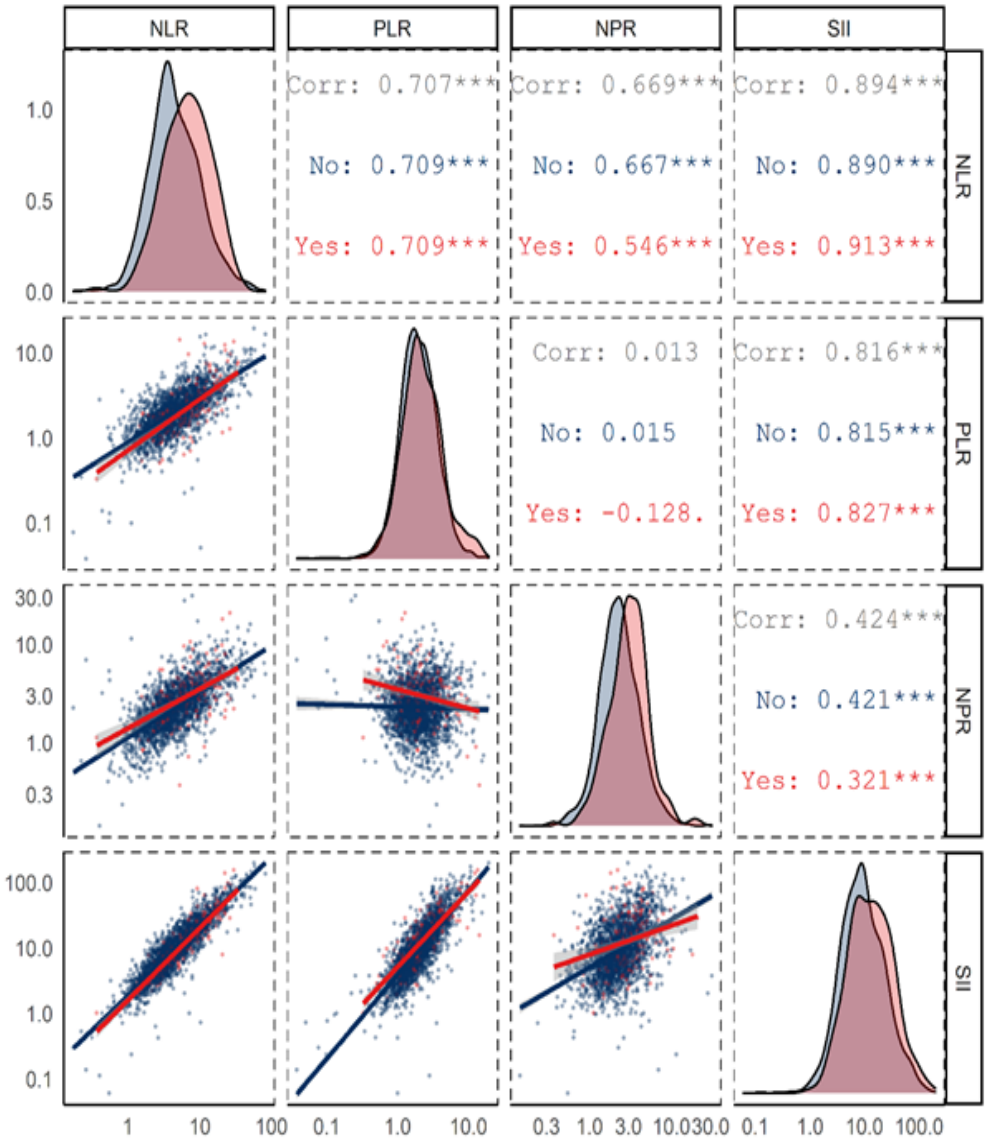

Figura 36. Análisis de correlación de los ratios del hemograma.

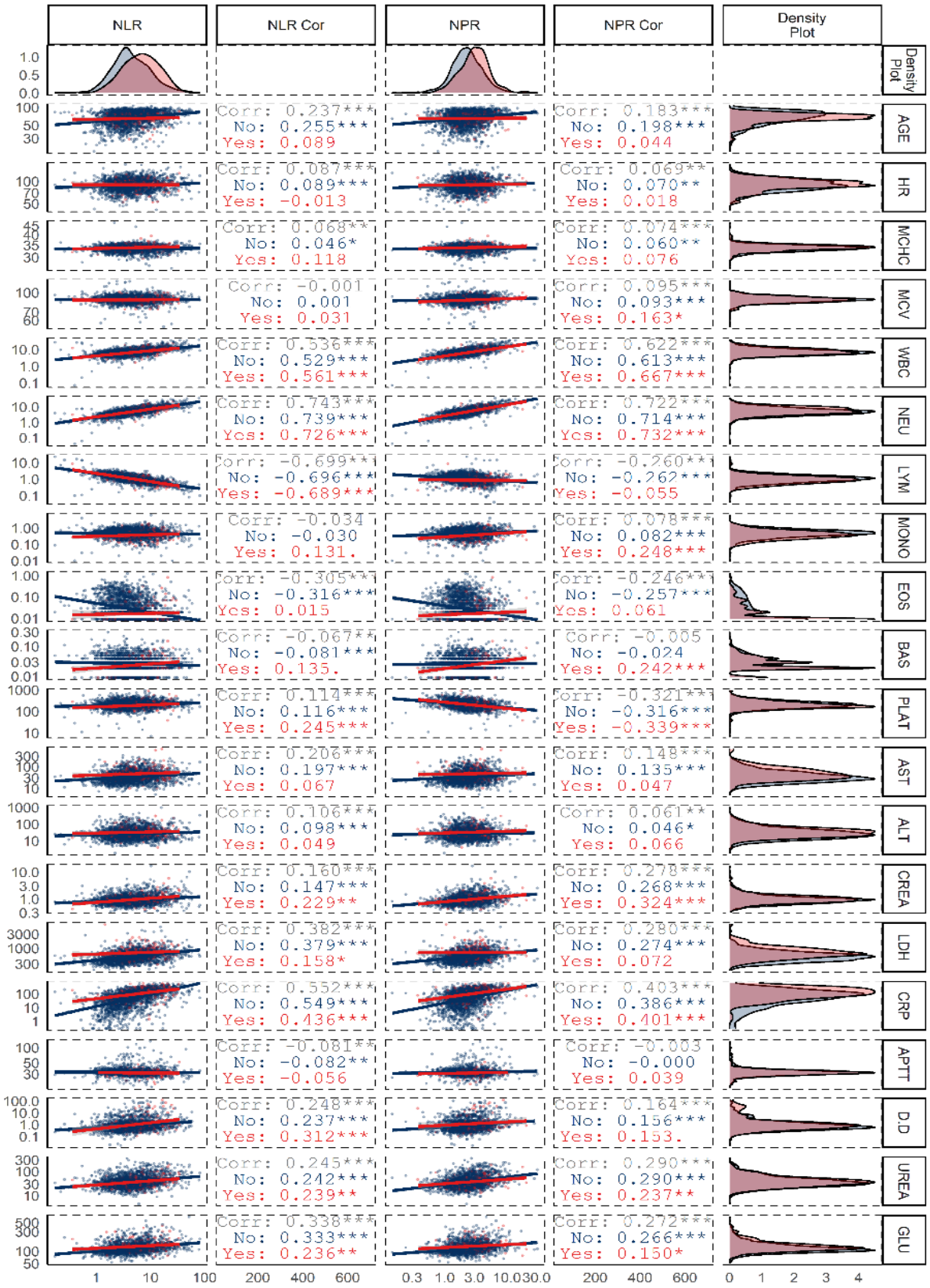

Figura 37. Análisis de correlación del NLR y del NPR con la edad y parámetros analíticos.

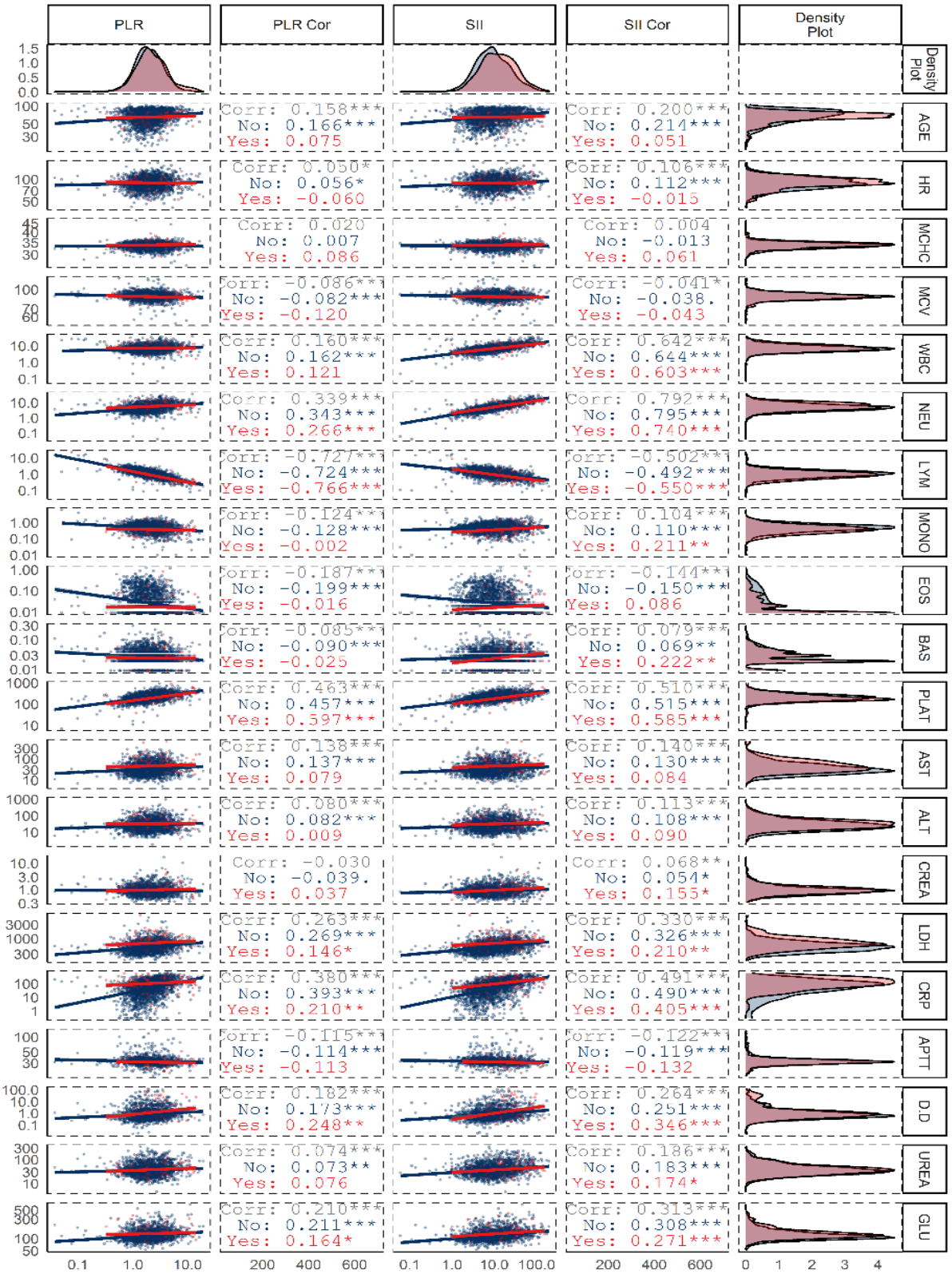

Figura 38. Análisis de correlación del PLR y del IIS con la edad y parámetros analíticos.

10. DISCUSIÓN

El gran número de pacientes afectados por la infección por SARS-CoV-2 desde diciembre de 2019 ha puesto en evidencia las limitaciones de los sistemas sanitarios para proveer de cuidados adecuados a todos los enfermos de la COVID-19.

El cuadro clínico provocado por esta infección varía entre pacientes completamente asintomáticos hasta aquellas personas que presentan las formas más graves de la enfermedad y requieren ingreso en UCI por fallo orgánico, shock, SDRA, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal e incluso fallecimiento (110).

Para optimizar los recursos disponibles y, sobre todo, para poder ofrecer la mejor atención sanitaria, es imprescindible buscar aquellos factores que permitan identificar a los sujetos que presentan mayor riesgo de desarrollar una forma grave de la enfermedad, ya que precisan un seguimiento y un tratamiento más intensivo. Se ha descrito que el reconocimiento y tratamiento precoz de las presentaciones más severas se asocia a mejores resultados (101).

Se han realizado muchas publicaciones sobre aquellos factores que implican un mayor riesgo de desarrollo de enfermedad grave y, por tanto, de fallecimiento.

La edad es considerada, por la mayoría de los estudios, como el principal factor asociado a mal pronóstico (61,69-75). Estos datos son parcialmente coincidentes con los obtenidos en nuestro estudio, ya que la mediana de la edad de los pacientes hospitalizados fue de 69 años. Sin embargo, no se pudo establecer la asociación de esta variable con el ingreso en UCI, dado que durante el período en el que se realizó este estudio, la primera ola de la pandemia, la admisión en estas unidades no dependió exclusivamente de la evolución de la enfermedad, sino de la disponibilidad de cama de UCI en esos momentos y de la probabilidad de supervivencia de los enfermos.

En cuanto al sexo, se ha descrito que los varones presentan con mayor frecuencia formas más graves y requieren ingreso más frecuentemente en UCI que las mujeres (78). Estas características demográficas coinciden con las obtenidas en nuestro estudio, donde el 59,5% de los pacientes hospitalizados

eran varones, ascendiendo este porcentaje hasta el 74,6% de los ingresos en UCI.

Con respecto a las comorbilidades, al igual que sucede en otras series publicadas (70,71,79-82), la HTA fue el antecedente médico más frecuente entre los pacientes del estudio, afectando al 36,4% del total de los pacientes y al 43,8% de los que precisaron ingreso en UCI. La HTA resultó ser la única comorbilidad en este trabajo que ha demostrado ser un factor de riesgo de ingreso en UCI en los pacientes con COVID-19. El resto de comorbilidades incluidas en el análisis (DM, ECV y EPOC) no han demostrado ser factores de riesgo para el ingreso en UCI en nuestra serie de pacientes con infección por SARS-CoV-2. La discrepancia de estos datos con otras publicaciones que sí hallaron relación entre estas enfermedades y el mal pronóstico por COVID-19 (83-87), puede deberse a que estas patologías sean más prevalentes en aquellos pacientes que, a pesar de tener evoluciones desfavorables, no cumplieron los criterios de ingreso en UCI.

Valorando los resultados analíticos, durante los primeros días de la enfermedad, la mayoría de los casos de infección por SARS-CoV-2 suceden de forma asintomática o con síntomas muy inespecíficos y el número de leucocitos y de linfocitos se mantiene en cifras normales o sutilmente disminuidas (90). En algunos casos, a partir del séptimo día de infección, la clínica puede empeorar, ya que se produce la tormenta de citoquinas y la liberación de mediadores inflamatorios. Es en ese momento, cuando aparecen las alteraciones analíticas más marcadas en el recuento global de los leucocitos y de las diferentes estirpes leucocitarias.

Las cifras normales de leucocitos oscilan entre 4.0 y 10.0 x 10^9/L. Se ha publicado que el contaje de estas células es más elevado en pacientes con COVID-19, especialmente en aquellos con presentaciones más severas, incluso se ha relacionado la presencia de mayor leucocitosis con un riesgo más elevado de ingreso en UCI (92,93). Sin embargo, tampoco es infrecuente la presencia de leucopenia (<4 x 10^9/L) en estos pacientes, variando el porcentaje de infectados

por SARS-CoV-2 que tienen leucopenia según los estudios entre un 9 y un 54% (47,93,110).

En nuestro estudio, la cifra de leucocitos en Urgencias fue significativamente más elevada en el grupo de los pacientes con enfermedad grave que fueron ingresados en UCI, estableciéndose la presencia de leucocitosis como un factor de riesgo de ingreso en UCI.

Se considera linfopenia una cifra inferior a 1.500 linfocitos por microlitro. La linfopenia es la alteración sanguínea que con mayor frecuencia se ha descrito en pacientes ingresados por COVID-19 y se produce a expensas del descenso de linfocitos B, como de linfocitos T, (NK y, sobre todo, células T CD4+ (117)).

En una serie publicada de 1099 pacientes en China, un 83,2% de los pacientes presentaban linfopenia y además este descenso en el contaje de linfocitos era más marcado en pacientes con enfermedad grave (47,91). Algunas publicaciones han relacionado la linfopenia directamente con el desarrollo del SDRA y el fallecimiento (61,68). También se ha descrito acompañando a pacientes con daño miocárdico, lesión que también implica mayor mortalidad (255,256).

El mecanismo por el cual se produce la linfopenia, es probablemente multifactorial. Por una parte, los linfocitos expresan en su superficie el receptor ECA2, por lo que pueden ser infectados directamente por el virus que provocaría la muerte de la célula (88). Por otra parte, la tormenta de citoquinas y el incremento en los niveles de interleucinas (Il-6, Il-2, Il-7, Interferón γ, TNF…) inducen una disminución en la actividad de los órganos linfoides como es el caso del bazo (257), afectando a la reposición de estas células y, además, facilitan los fenómenos de apoptosis linfocitaria (258).

En cuanto a la funcionalidad de los linfocitos, se ha propuesto que el virus podría modificar la actividad de los linfocitos T reguladores y de los CD4+ helper, cuya función radica en obtener una respuesta inmunológica equilibrada y efectiva. Esto provocaría una activación inicial muy marcada de las células citotóxicas CD8+ que reconocen células infectadas y las eliminan, y su consiguiente

agotamiento (259). Estas alteraciones en los linfocitos, observadas principalmente en pacientes con enfermedad severa, apuntan hacia una respuesta inmunológica alterada como punto crucial en la patogenia de la COVID-19 (117).

En nuestro trabajo se observó linfopenia en los pacientes que fueron hospitalizados, siendo el recuento linfocitario significativamente inferior en aquellos que precisaron ingreso en UCI. El estudio estadístico desveló que la presencia de linfopenia en Urgencias aumentaba 1,69 veces el riesgo de ingreso en UCI en comparación con los pacientes que presentaron un contaje de linfocitos normal.

El incremento en el número de neutrófilos por encima de 6 $\times 10^9$/L en los enfermos de COVID-19 también se ha descrito en numerosos trabajos (115,260,261) y, como ocurre con otros componentes del hemograma, se asoció un mayor recuento de neutrófilos con un peor pronóstico de la enfermedad (95,262).

Esta estirpe celular forma parte de la respuesta inmune innata, que es la primera línea de defensa frente a una agresión infecciosa. Como se ha descrito ampliamente en la introducción, estudios recientes subrayan el importante papel que juegan los neutrófilos en la patogénesis de la COVID-19, ya que inducen el daño tisular y la coagulopatía mediante la fagocitosis y la producción de las estructuras extracelulares constituidas por ADN y proteínas denominadas NETs (263,264).

Los estudios postmortem de pulmones pertenecientes a pacientes fallecidos por COVID-19 han descrito unos capilares pulmonares con una gran infiltración de neutrófilos y extravasación al espacio alveolar (265). Los procesos de degranulación de los neutrófilos, así como la producción de NETs podrían favorecer una respuesta inmunológica exagerada, ya que liberan elastasas, histonas y DNA que desencadenan la tormenta de citoquinas y perpetúan el bucle necroinflamatorio (266). El ADN liberado por los NETs da soporte a

eritrocitos y plaquetas activadas para agregarse y formar trombos (267). Tanto los neutrófilos como los NETs tienen capacidad de activar el complemento (268).

Al igual que en otras series, según nuestros resultados, la cifra de neutrófilos totales al ingreso fue significativamente superior en los pacientes que precisaron ingreso en la UCI, estableciéndose una asociación estadísticamente significativa entre la cifra de neutrófilos y el ingreso en UCI.

Los monocitos presentaron recuentos inferiores en los pacientes de UCI, la monocitopenia resultó un factor de riesgo de ingreso en esta unidad.

En cuanto a las cifras de plaquetas, la trombopenia es otra de las alteraciones analíticas descrita en los pacientes infectados por SARS-CoV-2, apareciendo entre un 5-41.7% de los pacientes afectados por COVID-19 (47,98,269,270). En los casos de enfermedad grave, se ha descrito que puede llegar a afectar entre un 58 a un 95% de los enfermos según las series (47,270). Valorando la cifra de plaquetas de los pacientes con enfermedad severa y pacientes con presentaciones leves, el recuento plaquetario es más bajo en los pacientes graves. Esto mismo sucede con los individuos que fallecieron por COVID-19 ya que al compararlos con individuos que sobrevivieron, estos últimos presentaban cifras de plaquetas más altas (96,97).

Estos datos son concordantes con los resultados obtenidos en nuestra serie, ya que el número de plaquetas fue inferior en el grupo de pacientes que se admitieron en UCI, si bien no se pudo establecer que la cifra de plaquetas al ingreso estuviera asociada con el ingreso en esta unidad.

Las plaquetas no solo tienen un papel en la hemostasia, también desempeñan una función importante ante las infecciones ya que, por una parte, tienen un papel trombótico y, por otro lado, participan en la respuesta inmunológica. Las plaquetas activan leucocitos circulantes y los reclutan en la superficie endotelial (271,272). El tridente célula endotelial, plaqueta y leucocito es crucial en el desarrollo de los cuadros trombóticos en las infecciones virales (273).

Respecto a las cifras de hemoglobina, se ha descrito que los pacientes con enfermedad grave presentaban cifras inferiores en comparación con las formas

leves y moderadas de la COVID-19 (98-100). Sin embargo, en nuestra serie de pacientes no hemos hallado diferencias en los valores de hemoglobina entre los dos grupos de pacientes. Por el contrario, se ha observado en nuestro estudio que los valores de HCM fueron más altos en los pacientes ingresados en UCI, y esta elevación de la HCM sí resultó un factor de riesgo para el ingreso en cuidados intensivos.

También han sido estudiados otros parámetros analíticos que han demostrado ser útiles en el diagnóstico y el pronóstico de la infección por SARS-CoV-2.

La PCR es una proteína sintetizada por el hígado implicada en el aclaramiento de patógenos a través del complemento e interviene también en el proceso de fagocitosis. Se emplea como marcador inflamatorio y su relación con la evolución del COVID-19 ha sido ampliamente estudiada. Hay numerosos estudios que han descrito que los niveles de esta molécula se elevan en la infección por SARS-CoV-2, y se relacionan con el pronóstico de la enfermedad, encontrando valores más altos en aquellas formas de enfermedad más graves (99,102,103). Estos datos son concordantes con los hallados en nuestro trabajo, donde los valores de PCR son mayores en el grupo de UCI. Este parámetro sí demostró una asociación significativa con el ingreso en UCI.

Se han descrito otros marcadores inflamatorios como la procalcitonina, la VSG y la IL-6 hallándose elevados en los pacientes con COVID-19, incluso se han relacionado con el pronóstico de la enfermedad (99,100,101). Un metaanálisis realizado con 8719 pacientes corroboró que el valor de estos parámetros, así como el contaje de los leucocitos y de la PCR, son significativamente más altos en pacientes que fallecieron o que presentaron formas más graves de la enfermedad (102). Estos marcadores que han demostrado ser útiles en otros trabajos, no fueron analizados en nuestro estudio dado que su determinación no se realizó de forma rutinaria en el Servicio de Urgencias.

En los pacientes con presentaciones graves de la enfermedad se ha descrito la elevación de las enzimas hepáticas, AST y ALT, así como la alteración de los marcadores de la función renal, creatinina y BUN que se encuentran en valores

superiores a los normales (99). Este incremento en los parámetros de función renal y hepática también se ha descrito en nuestro trabajo, encontrando cifras más elevadas en los pacientes que fueron ingresados en UCI, sin que ninguno estableciera asociación significativa con el ingreso en esta unidad.

Los pacientes con formas graves de la infección pueden desarrollar alteraciones en la coagulación y tienen un riesgo aumentado de sufrir eventos tromboembólicos ya que el SARS-CoV-2 puede activar la cascada de la coagulación y conducir a un estado de hipercoagulabilidad (101,274,275). Se ha descrito un alargamiento del tiempo de protrombina y un aumento del D-dímero (276), siendo este último el parámetro de la coagulación que se ha relacionado con el pronóstico de la enfermedad de una forma más directa (101, 277,278). En nuestro trabajo, también se ha comprobado una diferencia estadísticamente significativa entre los valores del D- dímero en los pacientes del grupo de UCI y en los pacientes de hospitalización en planta, así como se ha probado la asociación entre las cifras de este parámetro y el riesgo de ingreso en UCI. En el resto de las variables relacionadas con la coagulación no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de ingreso en UCI y el de ingreso en planta convencional. Esta discordancia con otros trabajos podría deberse a que nuestro análisis de la coagulación se realizó únicamente con la analítica obtenida en el Servicio de Urgencias y, es posible, que, si incluyéramos analíticas posteriores, especialmente en los pacientes con mala evolución, se evidenciaran alteraciones más importantes de la coagulación.

La COVID-19 es una enfermedad sistémica caracterizada por un estado hiperinflamatorio y procoagulante. Nuestro estudio pretende investigar la utilidad de los ratios obtenidos a partir del hemograma, ya que se calculan con del contaje de células directamente implicadas en el proceso inflamatorio y en la trombogénesis. Además, permiten explorar la relación entre las diferentes estirpes celulares que proporcionan una adecuada o inadecuada respuesta inmunológica frente al SARS-CoV-2.

Los parámetros analíticos del hemograma, derivados de los leucocitos y las cifras de plaquetas, aportan información sobre el estado inmunológico y la hemostasia en la infección por este coronavirus. La respuesta inflamatoria del huésped

parece ser un punto crítico en la evolución de la enfermedad, así como las interacciones entre las células sanguíneas son esenciales en la fisiopatología de la inflamación, la respuesta inmunológica y la hemostasia (104,279).

El NLR ha sido descrito como marcador pronóstico en múltiples procesos en los que la inflamación juega un papel primordial como el shock séptico, el SDRA, procesos infecciosos y enfermedades cardiovasculares (141,146,147,155). Nuestro grupo de investigación realizó una de las primeras publicaciones proponiendo este cociente como marcador diagnóstico y pronóstico de la COVID-19 (105). Posteriormente han sido muchos los artículos que han relacionado cifras más altas del NLR con mayor severidad y mortalidad de la enfermedad (117, 161-167). Nuestros resultados coinciden con las conclusiones obtenidas en otros trabajos puesto que los valores hallados para este ratio en el global de los pacientes se encontraron por encima de las cifras consideradas como normales y fueron significativamente más elevados en los pacientes que precisaron ingreso en UCI. El punto de corte del NLR que mayor sensibilidad y especificidad demostró para predecir ingreso en UCI fue 4,93, valor similar al descrito en trabajos previos (164,165,169).

En la regresión logística univariable este parámetro sí demostró asociación con el ingreso en UCI, sin embargo, cuando se sometió al análisis multivariable, esta asociación perdió su significación estadística en todos los modelos propuestos.

En un trabajo llevado a cabo por nuestro grupo de investigación, se estudió la utilidad de los cocientes derivados del hemograma para predecir el riesgo de mortalidad por COVID-19, obteniendo resultados muy similares a los logrados para predecir el riesgo ingreso en UCI. Los valores del NLR al ingreso fueron más bajos en los pacientes que sobrevivieron que en los pacientes fallecidos por COVID-19 y la evolución de su valor tuvo un incremento más rápido en los pacientes que no superaron la enfermedad. Sin embargo, en este estudio, tras el análisis multivariable la asociación entre el valor del NLR al ingreso y la mortalidad se mantuvo (104).

La pérdida de asociación tras el análisis multivariable entre el NLR y el ingreso en UCI podría deberse a que el ingreso de un paciente en estas unidades durante el período en el que se realizó el estudio no sólo se basó en la patología aguda del paciente, sino que también se valoraban sus antecedentes y sus posibilidades de supervivencia. Esta práctica es habitual en el proceso de ingreso en UCI, pero fue especialmente restrictiva durante el tiempo en el que se desarrolló el estudio dado el gran número de personas ingresadas por COVID-19 y el número limitado de camas de UCI. Esto implicaría que, durante el período temporal analizado, habría pacientes ingresados en plantas de hospitalización convencional que en un contexto diferente habrían sido ingresados en una UCI.

En lo referente a la evolución del NLR durante el ingreso, se observó que su valor aumentó en ambos grupos de estudio, pero este incremento fue significativamente más rápido en los pacientes de UCI, asociándose esta tasa de cambio positiva del NLR con el riesgo de ingreso en UCI y considerándose un factor de riesgo.

Otro de los ratios estudiado fue el PLR. Como se ha comentado previamente, se ha estudiado como un marcador fiable de enfermedades inmunomediadas, metabólicas, protrombóticas, infecciosas y neoplásicas (142, 175-180, 182-184).

Los resultados de nuestro estudio coinciden con otros estudios, describiendo unos niveles más altos del PLR en aquellos pacientes del grupo de UCI comparados con los del grupo de hospitalización en planta. La regresión logística estableció este ratio como factor de riesgo de ingreso en UCI, sin embargo, sometido el parámetro al análisis multivariable, al igual que el NLR, los resultados no fueron estadísticamente significativos en ninguno de los modelos aplicados. Estos resultados fueron muy similares a los obtenidos en otro de los trabajos realizado por nuestro grupo en el que relacionó el PLR con la mortalidad por COVID-19 y en el que, tras el análisis multivariable, tampoco mantuvo significación estadística (104).

El punto de corte en el cual este ratio predice el ingreso en UCI por COVID-19 con mejor relación entre la sensibilidad y la especificidad fue 2,50, resultando menos sensible que el NLR pero más específico.

La evolución de este ratio durante el ingreso hospitalario también ha sido descrita como factor pronóstico de la enfermedad (193). Según nuestros resultados, el incremento de los valores del PLR fue más marcado en los pacientes ingresados en UCI, sin embargo, no se comprobó que los cambios en el cociente en las 4 analíticas consecutivas tras el ingreso fueran un factor predictor de la entrada en UCI.

Otro de los ratios derivados del hemograma estudiado fue el IIS, que se ha descrito como factor pronóstico en pacientes oncológicos (194-198), enfermedades cardiovasculares (199), enfermedades cerebrovasculares (200) y enfermedades infecciosas (201). Varios estudios han establecido relación entre la cifra de este parámetro y la evolución de los pacientes con COVID-19 (173, 202-205).

En nuestro estudio, al igual que en otros trabajos publicados sobre este ratio, también se detectaron valores más altos de IIS al ingreso en los pacientes que precisaron UCI comparados con los que no fueron ingresados en esta unidad (204, 205). La asociación de este parámetro con el riesgo de ingreso en UCI fue la más débil de todos los ratios estudiados, si bien mantuvo la significación estadística. Respecto a la tasa de aumento del IIS, fue mayor en los pacientes en UCI, pero no se encontró significación estadística que permita afirmar que el incremento del IIS sea un factor de riesgo para la admisión en UCI.

En todos los modelos propuestos en el análisis multivariable obtenemos resultados similares a los de los ratios descritos previamente, no siendo estadísticamente significativa la relación entre el IIS y el ingreso en UCI. Nuestro grupo obtuvo conclusiones similares al estudiar el IIS como factor predictor de mortalidad en pacientes con COVID-19 (104).

La interacción moduladora entre los neutrófilos y las plaquetas ha sido descrita previamente y, basándonos en la plausibilidad biológica del mayor recuento total de neutrófilos y del menor recuento total de plaquetas observado entre los casos más graves de COVID-19 en comparación con los más leves, nuestro grupo ha estudiado la utilidad de un nuevo parámetro, la relación neutrófilos-plaquetas

(NPR). El NPR es la relación entre el recuento de neutrófilos (x 10^9 células/L) y el recuento de plaquetas (x 10^9 células/L) multiplicada por 100, y puede ser útil para señalar una combinación de respuesta hiperinflamatoria y oclusión microvascular que se ha identificado en los casos de COVID-19 moderados y graves (280). La ventaja que ofrece este nuevo cociente es aunar el fenómeno inflamatorio y el fenómeno trombótico. Como se ha descrito en la introducción, además del papel individual que los neutrófilos y las plaquetas desempeñan en la fisiopatología de la enfermedad, son primordiales las interrelaciones que se establecen entre ambos tipos de células.

Según nuestros resultados, los valores del NPR en Urgencias fueron más altos en los pacientes que fueron ingresados en UCI, siendo este cociente el que mayor fuerza de asociación ha demostrado con el ingreso en UCI, incluso por encima del NLR. En lo referente al análisis de la evolución de este parámetro durante el ingreso, la tasa de cambio positiva fue más marcada en los pacientes de UCI, mostrando asociación con el ingreso en UCI, al igual que sucedió con el NLR.

En el análisis multivariable, a diferencia del resto de los ratios estudiados, es el único cociente que se mantiene como un factor de riesgo de entrada en UCI en todos los modelos propuestos, excepto en el modelo D, el más complejo y exigente en el cual la asociación no mantuvo significación estadística.

El punto de corte se estableció en 2,44, no siendo posible la comparación con otros resultados dado que no hay estudios previos publicados. Este valor comparte los datos de sensibilidad y especificidad con el punto de corte calculado para el NLR, tienen una sensibilidad de 0,68 y una especificidad de 0,58.

En base a los resultados obtenidos, el NPR es, por tanto, el ratio derivado del hemograma con mejor poder predictivo de ingreso en UCI para pacientes ingresados por COVID-19.

En el trabajo que nuestro grupo realizó sobre los cuatro ratios y el riesgo de mortalidad se obtuvo la misma conclusión, siendo el NPR el ratio con mayor asociación con el riesgo de fallecimiento por COVID-19 (104). La asociación del

NPR con la mortalidad es más consistente que con el ingreso en UCI (1104), sin embargo, hay que tener en cuenta, que, dada la situación de emergencia sanitaria, así como a los criterios de admisión de pacientes en UCI, podría haber pacientes con criterios clínicos de ingreso en esta unidad y que continuaron ingresados en una planta de hospitalización convencional.

Los neutrófilos y las plaquetas son las células sanguíneas más abundantes. Tradicionalmente los neutrófilos se han asociado a una función defensiva frente a patógenos y las plaquetas a una función hemostática. Sin embargo, cada vez está más demostradas las interacciones de ambas estirpes celulares en ambos papeles, inmunidad y coagulación. El fenómeno descrito de inmunotrombosis en las formas más severas de la enfermedad, sitúan a estas dos estirpes celulares como piezas fundamentales de la fisiopatología de la COVID-19 mediante los mecanismos descritos en la introducción de la presente Tesis Doctoral. Los resultados obtenidos en estudio respaldan este argumento y demuestran la utilidad del NPR y su superioridad como predictor de evolución grave frente al resto de los cocientes estudiados.

En otro trabajo de nuestro grupo, el NPR se ha incluido en una herramienta de predicción en Urgencias para ayudar a la estratificación de los pacientes, a la toma de decisiones clínicas, a la optimización de los recursos existentes y en último lugar a predecir mortalidad intrahospitalaria por COVID-19 (168). Se crearon 4 modelos que incluían siempre edad, sexo, SatO2 y PCR. En el primer modelo se incluyó al valor del NLR al ingreso, en el segundo el NPR, y el tercero y el cuarto incluía la velocidad de evolución de ambos parámetros durante el ingreso. No se encontraron diferencias entre los modelos que empleaban el NLR y el NPR, sin embargo, el modelo de NPR obtuvo una mayor sensibilidad en los resultados, por lo que se recomienda el uso de este cociente (168). Este estudio aporta más consistencia al papel del NPR, como principal ratio derivado del hemograma para predecir el pronóstico de los pacientes con infección por SARS-CoV-2.

En resumen, según nuestros resultados, tras el análisis de los cuatro ratios del hemograma en el momento del ingreso, se puede afirmar la superioridad del nuevo cociente NPR para predecir riesgo de ingreso en UCI en pacientes con COVID-19. Los resultados obtenidos con este ratio son superiores como predictor que los obtenidos con el NLR, ampliamente estudiado y empleado tanto en COVID-19 como en otras patologías.

11. CONCLUSIONES

1. Los pacientes varones presentaron con mayor frecuencia formas más graves de la enfermedad y precisaron ingreso en UCI con mayor frecuencia que las mujeres.

2. La HTA resultó ser la única comorbilidad que demostró ser un factor de riesgo de ingreso en UCI en nuestra serie de pacientes con COVID-19.

3. La cifra de leucocitos al ingreso resultó un factor de riesgo de ingreso en UCI.

4. La presencia de linfopenia en Urgencias aumentó el riesgo de ingreso en UCI en comparación con los pacientes que presentaron un contaje de linfocitos normal.

5. La neutrofilia incrementó las probabilidades de ingreso en UCI de los pacientes con COVID-19 de nuestra serie.

6. Otros parámetros analíticos al ingreso cuya elevación se relacionó con un mayor riesgo de ingreso en UCI fueron: la monocitopenia, la elevación de la CHCM, la AST, la LDH, la PCR, la glucemia y el D-dímero.

7. Los 4 ratios derivados del hemograma obtenidos en la analítica de Urgencias resultaron ser factores de riesgo de ingreso en UCI.

8. La elevación durante el ingreso del NLR, NPR e IIS aumentó el riesgo de ingreso en UCI.

9. El NPR es el ratio del hemograma con mayor solidez de predicción del ingreso en UCI.

12. BIBLIOGRAFÍA

1. Lu, R., Zhao, X., Li, J., Niu, P., Yang, B., Wu, H., Wang, W., Song, H., Huang, B., Zhu, N., Bi, Y., Ma, X., Zhan, F., Wang, L., Hu, T., Zhou, H., Hu, Z., Zhou, W., Zhao, L., Chen, J., … Tan, W. (2020). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. Lancet (London, England), 395(10224), 565–574. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
2. OMS. Organización Mundial de la Salud. COVID-19 Cronología de la actuación de la OMS. Recuperado en 29 de noviembre de 2021. https://www.who.int/es/news/item/27-04-2020-who-timeline---covid-19.
3. WHO. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. Recuperado el 25 de noviembre de 2021. https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it.
4. WHO. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. Recuperado el 15 de noviembre de 2021. https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020.
5. WHO. World Health Organization. COVID-19 Weekly Epidemiological Update Edition 71, published 21 December 2021. Recuperado 21 de Diciembre de 2021. https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---21-december-2021.
6. Yang, D., & Leibowitz, J. L. (2015). The structure and functions of coronavirus genomic 3' and 5' ends. Virus research, 206, 120–133. https://doi.org/10.1016/j.virusres.2015.02.025.
7. Drosten, C., Preiser, W., Günther, S., Schmitz, H., & Doerr, H. W. (2003). Severe acute respiratory syndrome: identification of the etiological agent. Trends in molecular medicine, 9(8), 325–327. https://doi.org/10.1016/s1471-4914(03)00133-3.
8. Zaki, A. M., van Boheemen, S., Bestebroer, T. M., Osterhaus, A. D., & Fouchier, R. A. (2012). Isolation of a novel coronavirus from a man with

pneumonia in Saudi Arabia. The New England journal of medicine, 367(19), 1814–1820. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1211721.

9. Zhou, P., Yang, X. L., Wang, X. G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., Si, H. R., Zhu, Y., Li, B., Huang, C. L., Chen, H. D., Chen, J., Luo, Y., Guo, H., Jiang, R. D., Liu, M. Q., Chen, Y., Shen, X. R., Wang, X., Zheng, X. S., … Shi, Z. L. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature, 579(7798), 270–273. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7.
10. File:Taxonomy tree of the order Nidovirales.webp. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Taxonomy_tree_of_the_order_Nidovirales.webp. Recuperado el 22 de diciembre de 2021.
11. Ministerio de Sanidad. Información científico-Técnica. Información microbiológica acerca de SARS-CoV-2 Actualización, 21 de junio 2021. Recuperado el 13 de diciembre de 2021. https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/20210621_MICROBIOLOGIA.pdf.
12. Wikimedia commons. File:3D medical animation coronavirus structure.jpg. Recuperado el 22 de diciembre de 2021. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:3D_medical_animation_coronavirus_structure.jpg.´
13. Liu, C., Yang, Y., Gao, Y., Shen, C., Ju, B., Liu, C., Tang, X., Wei, J., Ma, X., Liu, W., Xu, S., Liu, Y., Yuan, J., Wu, J., Liu, Z., Zhang, Z., Wang, P., & Liu, L. (2020, marzo 5). Viral Architecture of SARS-CoV-2 with Post-Fusion Spike Revealed by Cryo-EM. https://doi.org/10.1101/2020.03.02.972927.
14. Fotografías del Coronavirus bajo el microscopio. Facultad de Ciencias Biológicas. Pontificia Universidad Católica de Chile. Recuperado el 14 de febrero de 2022. https://biologia.uc.cl/media/2020/03/20200212-zaa-p138-005_45a2a246_1500x1172.jpg.
15. Su, S., Wong, G., Shi, W., Liu, J., Lai, A., Zhou, J., Liu, W., Bi, Y., & Gao, G. F. (2016). Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of

Coronaviruses. *Trends in microbiology*, *24*(6), 490–502. https://doi.org/10.1016/j.tim.2016.03.003

16. Peiris, J. S., Yuen, K. Y., Osterhaus, A. D., & Stöhr, K. (2003). The severe acute respiratory syndrome. *The New England journal of medicine*, *349*(25), 2431–2441. https://doi.org/10.1056/NEJMra032498
17. Zaki, A. M., van Boheemen, S., Bestebroer, T. M., Osterhaus, A. D., & Fouchier, R. A. (2012). Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *The New England journal of medicine*, *367*(19), 1814–1820. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1211721
18. WHO. World Health Organization. Middle East Respiratory syndrome. Recuperado el 8 de diciembre de 2021. http://www.emro.who.int/health-topics/mers-cov/mers-outbreaks.html.
19. WHO. World Health Organization. Disease outbreak news - Arabia Saudí. Recuperado eñ 13 de diciembre de 2021. https://www.who.int/es/emergencies/disease-outbreak-news/item/2021-DON308.
20. Senga, M., Arabi, Y. M., & Fowler, R. A. (2017). Clinical spectrum of the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). *Journal of infection and public health*, *10*(2), 191–194. https://doi.org/10.1016/j.jiph.2016.04.008.
21. Assiri, A., McGeer, A., Perl, T. M., Price, C. S., Al Rabeeah, A. A., Cummings, D. A., Alabdullatif, Z. N., Assad, M., Almulhim, A., Makhdoom, H., Madani, H., Alhakeem, R., Al-Tawfiq, J. A., Cotten, M., Watson, S. J., Kellam, P., Zumla, A. I., Memish, Z. A., & KSA MERS-CoV Investigation Team (2013). Hospital outbreak of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *The New England journal of medicine*, *369*(5), 407–416. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1306742.
22. Chafekar, A., & Fielding, B. C. (2018). MERS-CoV: Understanding the Latest Human Coronavirus Threat. *Viruses*, *10*(2), 93. https://doi.org/10.3390/v10020093.
23. Al-Tawfiq, J. A., Kattan, R. F., & Memish, Z. A. (2016). Middle East respiratory syndrome coronavirus disease is rare in children: An update

from Saudi Arabia. *World journal of clinical pediatrics*, *5*(4), 391–396. https://doi.org/10.5409/wjcp.v5.i4.391.

24. Abdelrahman, Z., Li, M., & Wang, X. (2020). Comparative Review of SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV, and Influenza A Respiratory Viruses. *Frontiers in immunology*, *11*, 552909. https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.552909.
25. Guan, Y., Zheng, B. J., He, Y. Q., Liu, X. L., Zhuang, Z. X., Cheung, C. L., Luo, S. W., Li, P. H., Zhang, L. J., Guan, Y. J., Butt, K. M., Wong, K. L., Chan, K. W., Lim, W., Shortridge, K. F., Yuen, K. Y., Peiris, J. S., & Poon, L. L. (2003). Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China. *Science (New York, N.Y.)*, *302*(5643), 276–278. https://doi.org/10.1126/science.1087139.
26. Alagaili, A. N., Briese, T., Mishra, N., Kapoor, V., Sameroff, S. C., Burbelo, P. D., de Wit, E., Munster, V. J., Hensley, L. E., Zalmout, I. S., Kapoor, A., Epstein, J. H., Karesh, W. B., Daszak, P., Mohammed, O. B., & Lipkin, W. I. (2014). Middle East respiratory syndrome coronavirus infection in dromedary camels in Saudi Arabia. *mBio*, *5*(2), e00884-14. https://doi.org/10.1128/mBio.00884-14.
27. Lam, T.T., Jia, Zhang, Y., Shum, M.H., Jiang, J., Zhu, H., Tong, Y., Shi, Y., Ni, X., Liao, Y., Li, W., Jiang, B., Wei, W., Yuan, T., Zheng, K., Cui, X., Li, J., Pei, G., Qiang, X., Li, L., Sun, F., Qin, S., Huang, J., Leung, G.M., Holmes, E.C., Hu, Y., Guan, Y....Cao, W. (2020, julio). Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature*, *583*(7815), 282-285. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2169-0.
28. Cui, J., Li, F., & Shi, Z. L. (2019). Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature reviews. Microbiology*, *17*(3), 181–192. https://doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9.
29. Prather, K. A., Marr, L. C., Schooley, R. T., McDiarmid, M. A., Wilson, M. E., & Milton, D. K. (2020). Airborne transmission of SARS-CoV-2. *Science (New York, N.Y.)*, *370*(6514), 303–304. https://doi.org/10.1126/science.abf0521

30. Ministerio de Sanidad. Información científico-técnica. Enfermedad por coronavirus, COVID-19 Actualización, 15 de enero 2021. Recuperado el 16 de febrero de 2022. https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/ITCoronavirus.pdf.
31. Fears, A. C., Klimstra, W. B., Duprex, P., Hartman, A., Weaver, S. C., Plante, K. S., Mirchandani, D., Plante, J. A., Aguilar, P. V., Fernández, D., Nalca, A., Totura, A., Dyer, D., Kearney, B., Lackemeyer, M., Bohannon, J. K., Johnson, R., Garry, R. F., Reed, D. S., & Roy, C. J. (2020). Persistence of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Aerosol Suspensions. *Emerging infectious diseases*, *26*(9), 2168–2171. https://doi.org/10.3201/eid2609.201806
32. van Doremalen, N., Bushmaker, T., Morris, D. H., Holbrook, M. G., Gamble, A., Williamson, B. N., Tamin, A., Harcourt, J. L., Thornburg, N. J., Gerber, S. I., Lloyd-Smith, J. O., de Wit, E., & Munster, V. J. (2020). Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *The New England journal of medicine*, *382*(16), 1564–1567. https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973.
33. Chin, A., Chu, J., Perera, M., Hui, K., Yen, H. L., Chan, M., Peiris, M., & Poon, L. (2020). Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions. *The Lancet. Microbe*, *1*(1), e10. https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30003-3
34. Facchetti, F., Bugatti, M., Drera, E., Tripodo, C., Sartori, E., Cancila, V., Papaccio, M., Castellani, R., Casola, S., Boniotti, M. B., Cavadini, P., & Lavazza, A. (2020). SARS-CoV2 vertical transmission with adverse effects on the newborn revealed through integrated immunohistochemical, electron microscopy and molecular analyses of Placenta. *EBioMedicine*, *59*, 102951. https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102951.
35. Kyle, M. H., Hussain, M., Saltz, V., Mollicone, I., Bence, M., & Dumitriu, D. (2022). Vertical Transmission and Neonatal Outcomes Following Maternal SARS-CoV-2 Infection During Pregnancy. *Clinical obstetrics and*

gynecology, *65*(1), 195–202. https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000667.

36. Pique-Regi, R., Romero, R., Tarca, A.L., Luca, F., Xu, Y., Alazizi, A., Leng, Y., Hsu, C., Gomez-Lopez, N., Parker, S.C., & Bronner, M.E. (2020, julio 14). Does the human placenta express the canonical cell entry mediators for SARS-CoV-2?. *eLife*, *9*. https://doi.org/10.7554/eLife.58716.
37. Groß, R., Conzelmann, C., Müller, J. A., Stenger, S., Steinhart, K., Kirchhoff, F., & Münch, J. (2020). Detection of SARS-CoV-2 in human breastmilk. *Lancet (London, England)*, *395*(10239), 1757–1758. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31181-8.
38. Yeo, C., Kaushal, S., & Yeo, D. (2020). Enteric involvement of coronaviruses: is faecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible?. *The lancet. Gastroenterology & hepatology*, *5*(4), 335–337. https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30048-0.
39. Paoli, D., Pallotti, F., Colangelo, S., Basilico, F., Mazzuti, L., Turriziani, O., Antonelli, G., Lenzi, A., & Lombardo, F. (2020). Study of SARS-CoV-2 in semen and urine samples of a volunteer with positive naso-pharyngeal swab. *Journal of endocrinological investigation*, *43*(12), 1819–1822. https://doi.org/10.1007/s40618-020-01261-1.
40. WHO. World Health Organization Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions. Recuperado el 14 de diciembre de 2022. https://www.who.int/newsroom/commentaries/detail/transmission-of-sars-cov-2-implications-for-infection-preventionprecautions.
41. Quesada, J.A., López-Pineda, A., Gil-Guillén, V.F., Arriero-Marín, J.M., Gutiérrez, F., & Carratala-Munuera, C. (2021, febrero). Período de incubación de la COVID-19: Revisión sistemática y metaanálisis. *Revista clinica espanola*, *221*(2), 109-117. https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.08.005.
42. He, X., Lau, E., Wu, P., Deng, X., Wang, J., Hao, X., Lau, Y. C., Wong, J. Y., Guan, Y., Tan, X., Mo, X., Chen, Y., Liao, B., Chen, W., Hu, F., Zhang, Q., Zhong, M., Wu, Y., Zhao, L., Zhang, F., … Leung, G. M. (2020).

Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nature medicine*, *26*(5), 672–675. https://doi.org/10.1038/s41591-020-0869-5.

43. Wiersinga, W. J., Rhodes, A., Cheng, A. C., Peacock, S. J., & Prescott, H. C. (2020). Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*, *324*(8), 782–793. https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839.
44. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. Recuperado el 18 de diciembre de 2021. https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/resources/covid19-rapid-guideline-managing-thelongterm-effects-of-covid19-pdf-661420284.
45. Docherty, A. B., Harrison, E. M., Green, C. A., Hardwick, H. E., Pius, R., Norman, L., Holden, K. A., Read, J. M., Dondelinger, F., Carson, G., Merson, L., Lee, J., Plotkin, D., Sigfrid, L., Halpin, S., Jackson, C., Gamble, C., Horby, P. W., Nguyen-Van-Tam, J. S., Ho, A., … ISARIC4C investigators (2020). Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)*, *369*, m1985. https://doi.org/10.1136/bmj.m1985.
46. Mao, R., Qiu, Y., He, J. S., Tan, J. Y., Li, X. H., Liang, J., Shen, J., Zhu, L. R., Chen, Y., Iacucci, M., Ng, S. C., Ghosh, S., & Chen, M. H. (2020). Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *The lancet. Gastroenterology & hepatology*, *5*(7), 667–678. https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30126-6.
47. Guan, W. J., Ni, Z. Y., Hu, Y., Liang, W. H., Ou, C. Q., He, J. X., Liu, L., Shan, H., Lei, C. L., Hui, D., Du, B., Li, L. J., Zeng, G., Yuen, K. Y., Chen, R. C., Tang, C. L., Wang, T., Chen, P. Y., Xiang, J., Li, S. Y., … China Medical Treatment Expert Group for Covid-19 (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *The New England journal of medicine*, *382*(18), 1708–1720. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032.

48. Spinato, G., Fabbris, C., Polesel, J., Cazzador, D., Borsetto, D., Hopkins, C., & Boscolo-Rizzo, P. (2020, mayo 26). Alterations in Smell or Taste in Mildly Symptomatic Outpatients With SARS-CoV-2 Infection. *JAMA*, *323*(20), 2089-2090. https://doi.org/10.1001/jama.2020.6771.
49. WHO. World health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Recuperado en 24 de enero de 2022. https://www.who.int/docs/defaultsource/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf.
50. Menni, C., Valdes, A. M., Freidin, M. B., Sudre, C. H., Nguyen, L. H., Drew, D. A., Ganesh, S., Varsavsky, T., Cardoso, M. J., El-Sayed Moustafa, J. S., Visconti, A., Hysi, P., Bowyer, R., Mangino, M., Falchi, M., Wolf, J., Ourselin, S., Chan, A. T., Steves, C. J., & Spector, T. D. (2020). Real-time tracking of self-reported symptoms to predict potential COVID-19. *Nature medicine*, *26*(7), 1037–1040. https://doi.org/10.1038/s41591-020-0916-2.
51. Mao, L., Jin, H., Wang, M., Hu, Y., Chen, S., He, Q., Chang, J., Hong, C., Zhou, Y., Wang, D., Miao, X., Li, Y., & Hu, B. (2020). Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA neurology*, *77*(6), 683–690. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127.
52. Zheng, Y., Ma, Y., Zhang, J., & Xie, X. (2020, marzo 5). COVID-19 and the cardiovascular system. *Nature Reviews. Cardiology*, 1-2. https://doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5.
53. Chen, L., Deng, C., Chen, X., Zhang, X., Chen, B., Yu, H., Qin, Y., Xiao, K., Zhang, H., & Sun, X. (2020, marzo 16). *Ocular manifestations and clinical characteristics of 534 cases of COVID-19 in China: A cross-sectional study.*. https://doi.org/10.1101/2020.03.12.20034678.
54. L'Huillier, A.G., Torriani, G., Pigny, F., Kaiser, L., & Eckerle, I. (2020, mayo 1). *Shedding of infectious SARS-CoV-2 in symptomatic neonates, children and adolescents.*. https://doi.org/10.1101/2020.04.27.20076778

55. Mei, H., & Hu, Y. (2020, marzo 14). [Characteristics, causes, diagnosis and treatment of coagulation dysfunction in patients with COVID-19]. *Zhonghua xue ye xue za zhi = Zhonghua xueyexue zazhi*, *41*(3), 185-191. https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.0002.

56. ARDS Definition Task Force, Ranieri, V. M., Rubenfeld, G. D., Thompson, B. T., Ferguson, N. D., Caldwell, E., Fan, E., Camporota, L., & Slutsky, A. S. (2012). Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*, *307*(23),2526-2533. https://doi.org/10.1001/jama.2012.5669.

57. Bellani, G., Laffey, J. G., Pham, T., Fan, E., Brochard, L., Esteban, A., Gattinoni, L., van Haren, F., Larsson, A., McAuley, D. F., Ranieri, M., Rubenfeld, G., Thompson, B. T., Wrigge, H., Slutsky, A. S., Pesenti, A., LUNG SAFE Investigators, & ESICM Trials Group (2016). Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA*, *315*(8), 788–800. https://doi.org/10.1001/jama.2016.0291.

58. López, C., Roca, R. F., & Daunis, J. V. (2009). Neumonía y síndrome de distrés respiratorio agudo producido por el virus influenza A (H1N1) [Pneumonia and the acute respiratory distress syndrome due to influenza A (H1N1) virus]. *Medicina intensiva*, *33*(9), 455–458. https://doi.org/10.1016/j.medin.2009.09.004.

59. Wu, Z., & McGoogan, J. M. (2020). Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, *323*(13), 1239–1242. https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648.

60. Patel, U., Malik, P., Mehta, D., Shah, D., Kelkar, R., Pinto, C., Suprun, M., Dhamoon, M., Hennig, N., & Sacks, H. (2020). Early epidemiological indicators, outcomes, and interventions of COVID-19 pandemic: A systematic review. *Journal of global health*, *10*(2), 020506. https://doi.org/10.7189/jogh.10.020506.

61. Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., Wang, B., Xiang, H., Cheng, Z., Xiong, Y., Zhao, Y., Li, Y., Wang, X., & Peng, Z. (2020). Clinical

Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, *323*(11), 1061–1069. https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585.

62. Ferrando C, Mellado-Artigas R, Gea A, et al. Patient characteristics, clinical course and factors associated to ICU mortality in critically ill patients infected with SARS-CoV-2 in Spain: A prospective, cohort, multicentre study. Características, evolución clínica y factores asociados a la mortalidad en UCI de los pacientes críticos infectados por SARS-CoV-2 en España: estudio prospectivo, de cohorte y multicéntrico. *Rev Esp Anestesiol Reanim (Engl Ed)*. 2020;67(8):425-437. doi:10.1016/j.redar.2020.07.003.
63. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team (2020). The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) - China, 2020. *China CDC weekly*, *2*(8), 113–122.
64. Wu, Z., & McGoogan, J. M. (2020). Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, *323*(13), 1239–1242. https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648.
65. Estella, Á., Vidal-Cortés, P., Rodríguez, A., Andaluz Ojeda, D., Martín-Loeches, I., Díaz, E., Suberviola, B., Gracia Arnillas, M. P., Catalán González, M., Álvarez-Lerma, F., Ramírez, P., Nuvials, X., Borges, M., & Zaragoza, R. (2021). Management of infectious complications associated with coronavirus infection in severe patients admitted to ICU. Manejo de las complicaciones infecciosas asociadas con la infección por coronavirus en pacientes graves ingresados en UCI. *Medicina intensiva*, S0210-5691(21)00081-4. Advance online publication. https://doi.org/10.1016/j.medin.2021.04.007.
66. ICNAR: Intensive Care National Audit & Research Centre: ICNARC Report on COVID-19 in Critical Care. 2020. Recuperado el 21 de mayo de 2020.

https://www.icnarc. org/DataServices/Attachments/Download/cbcb6217-f698-ea11- 9125-00505601089b.

67. Richardson, S., Hirsch, J. S., Narasimhan, M., Crawford, J. M., McGinn, T., Davidson, K. W., the Northwell COVID-19 Research Consortium, Barnaby, D. P., Becker, L. B., Chelico, J. D., Cohen, S. L., Cookingham, J., Coppa, K., Diefenbach, M. A., Dominello, A. J., Duer-Hefele, J., Falzon, L., Gitlin, J., Hajizadeh, N., Harvin, T. G., … Zanos, T. P. (2020). Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*, *323*(20), 2052–2059. https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775.

68. Wu, C., Chen, X., Cai, Y., Xia, J., Zhou, X., Xu, S., Huang, H., Zhang, L., Zhou, X., Du, C., Zhang, Y., Song, J., Wang, S., Chao, Y., Yang, Z., Xu, J., Zhou, X., Chen, D., Xiong, W., Xu, L., … Song, Y. (2020). Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA internal medicine*, *180*(7), 934–943. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994.

69. Zhang, J. J., Dong, X., Cao, Y. Y., Yuan, Y. D., Yang, Y. B., Yan, Y. Q., Akdis, C. A., & Gao, Y. D. (2020). Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*, *75*(7), 1730–1741. https://doi.org/10.1111/all.14238

70. Cao, M., Zhang, D., Wang, Y., Lu, Y., Zhu, X., Li, Y., Xue, H., Lin, Y., Zhang, M., Sun, Y., Yang, Z., Shi, J., Wang, Y., Zhou, C., Dong, Y., Liu, P., Dudek, S. M., Xiao, Z., Lu, H., & Peng, L. (2020). Clinical Features of Patients Infected with the 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) in Shanghai, China. *medRxiv : the preprint server for health sciences*, 2020.03.04.20030395. https://doi.org/10.1101/2020.03.04.20030395

71. Rubin, S., Falkson, S. R., Degner, N. R., & Blish, C. (2020). Clinical characteristics associated with COVID-19 severity in California. *Journal of clinical and translational science*, *5*(1), e3. https://doi.org/10.1017/cts.2020.40.

72. Jin, J. M., Bai, P., He, W., Wu, F., Liu, X. F., Han, D. M., Liu, S., & Yang, J. K. (2020). Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. *Frontiers in public health*, *8*, 152. https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00152.

73. Riccardo, F., Ajelli, M., Andrianou, X. D., Bella, A., Del Manso, M., Fabiani, M., Bellino, S., Boros, S., Urdiales, A. M., Marziano, V., Rota, M. C., Filia, A., D'Ancona, F., Siddu, A., Punzo, O., Trentini, F., Guzzetta, G., Poletti, P., Stefanelli, P., Castrucci, M. R., … COVID-19 working group (2020). Epidemiological characteristics of COVID-19 cases and estimates of the reproductive numbers 1 month into the epidemic, Italy, 28 January to 31 March 2020. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*, *25*(49), 2000790. https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.49.2000790.

74. Petrilli, C. M., Jones, S. A., Yang, J., Rajagopalan, H., O'Donnell, L., Chernyak, Y., Tobin, K. A., Cerfolio, R. J., Francois, F., & Horwitz, L. I. (2020). Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)*, *369*, m1966. https://doi.org/10.1136/bmj.m1966.

75. Hu, L., Chen, S., Fu, Y., Gao, Z., Long, H., Ren, H. W., Zuo, Y., Wang, J., Li, H., Xu, Q. B., Yu, W. X., Liu, J., Shao, C., Hao, J. J., Wang, C. Z., Ma, Y., Wang, Z., Yanagihara, R., & Deng, Y. (2020). Risk Factors Associated With Clinical Outcomes in 323 Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Hospitalized Patients in Wuhan, China. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, *71*(16), 2089–2098. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa539.

76. Ding, T., Zhang, J., Wang, T., Cui, P., Chen, Z., Jiang, J., Zhou, S., Dai, J., Wang, B., Yuan, S., Ma, W., Ma, L., Rong, Y., Chang, J., Miao, X., Ma, X., & Wang, S. (2020, marzo 30). *A Multi-hospital Study in Wuhan, China: Protective Effects of Non-menopause and Female Hormones on SARS-CoV-2 infection.*. https://doi.org/10.1101/2020.03.26.20043943.

77. Zheng, Z., Peng, F., Xu, B., Zhao, J., Liu, H., Peng, J., Li, Q., Jiang, C., Zhou, Y., Liu, S., Ye, C., Zhang, P., Xing, Y., Guo, H., & Tang, W. (2020). Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *The Journal of infection*, *81*(2), e16–e25. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.021.

78. Pijls, B. G., Jolani, S., Atherley, A., Derckx, R. T., Dijkstra, J., Franssen, G., Hendriks, S., Richters, A., Venemans-Jellema, A., Zalpuri, S., & Zeegers, M. P. (2021). Demographic risk factors for COVID-19 infection, severity, ICU admission and death: a meta-analysis of 59 studies. *BMJ open*, *11*(1), e044640. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-044640.

79. Fu, L., Wang, B., Yuan, T., Chen, X., Ao, Y., Fitzpatrick, T., Li, P., Zhou, Y., Lin, Y. F., Duan, Q., Luo, G., Fan, S., Lu, Y., Feng, A., Zhan, Y., Liang, B., Cai, W., Zhang, L., Du, X., Li, L., … Zou, H. (2020). Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A systematic review and meta-analysis. *The Journal of infection*, *80*(6), 656–665. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.041.

80. Rodriguez-Morales, A. J., Cardona-Ospina, J. A., Gutiérrez-Ocampo, E., Villamizar-Peña, R., Holguin-Rivera, Y., Escalera-Antezana, J. P., Alvarado-Arnez, L. E., Bonilla-Aldana, D. K., Franco-Paredes, C., Henao-Martinez, A. F., Paniz-Mondolfi, A., Lagos-Grisales, G. J., Ramírez-Vallejo, E., Suárez, J. A., Zambrano, L. I., Villamil-Gómez, W. E., Balbin-Ramon, G. J., Rabaan, A. A., Harapan, H., Dhama, K., … Latin American Network of Coronavirus Disease 2019-COVID-19 Research (LANCOVID-19). Electronic address: https://www.lancovid.org (2020). Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel medicine and infectious disease*, *34*, 101623. https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101623.

81. Yang, J., Zheng, Y., Gou, X., Pu, K., Chen, Z., Guo, Q., Ji, R., Wang, H., Wang, Y., & Zhou, Y. (2020). Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, *94*, 91–95. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017.

82. Abate, S. M., Ahmed Ali, S., Mantfardo, B., & Basu, B. (2020). Rate of Intensive Care Unit admission and outcomes among patients with coronavirus: A systematic review and Meta-analysis. *PloS one*, *15*(7), e0235653. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235653.
83. Tian, W., Jiang, W., Yao, J., Nicholson, C. J., Li, R. H., Sigurslid, H. H., Wooster, L., Rotter, J. I., Guo, X., & Malhotra, R. (2020). Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Journal of medical virology*, *92*(10), 1875–1883. https://doi.org/10.1002/jmv.26050.
84. Emami, A., Javanmardi, F., Pirbonyeh, N., & Akbari, A. (2020). Prevalence of Underlying Diseases in Hospitalized Patients with COVID-19: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Archives of academic emergency medicine*, *8*(1), e35.
85. Bonow, R. O., Fonarow, G. C., O'Gara, P. T., & Yancy, C. W. (2020). Association of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) With Myocardial Injury and Mortality. *JAMA cardiology*, *5*(7), 751–753. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1105.
86. Izcovich, A., Ragusa, M. A., Tortosa, F., Lavena Marzio, M. A., Agnoletti, C., Bengolea, A., Ceirano, A., Espinosa, F., Saavedra, E., Sanguine, V., Tassara, A., Cid, C., Catalano, H. N., Agarwal, A., Foroutan, F., & Rada, G. (2020). Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. *PloS one*, *15*(11), e0241955. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241955.
87. Alqahtani, J. S., Oyelade, T., Aldhahir, A. M., Alghamdi, S. M., Almehmadi, M., Alqahtani, A. S., Quaderi, S., Mandal, S., & Hurst, J. R. (2020). Prevalence, Severity and Mortality associated with COPD and Smoking in patients with COVID-19: A Rapid Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS one*, *15*(5), e0233147. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233147.
88. Xu, H., Zhong, L., Deng, J., Peng, J., Dan, H., Zeng, X., Li, T., & Chen, Q. (2020). High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial

cells of oral mucosa. *International journal of oral science*, *12*(1), 8. https://doi.org/10.1038/s41368-020-0074-x.

89. Wolff, D., Nee, S., Hickey, N. S., & Marschollek, M. (2021). Risk factors for Covid-19 severity and fatality: a structured literature review. *Infection*, *49*(1), 15–28. https://doi.org/10.1007/s15010-020-01509-1.
90. Terpos, E., Ntanasis-Stathopoulos, I., Elalamy, I., Kastritis, E., Sergentanis, T. N., Politou, M., Psaltopoulou, T., Gerotziafas, G., & Dimopoulos, M. A. (2020). Hematological findings and complications of COVID-19. *American journal of hematology*, *95*(7), 834–847. https://doi.org/10.1002/ajh.25829.
91. Malik, P., Patel, U., Mehta, D., Patel, N., Kelkar, R., Akrmah, M., Gabrilove, J. L., & Sacks, H. (2021). Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. *BMJ evidence-based medicine*, *26*(3), 107–108. https://doi.org/10.1136/bmjebm-2020-111536.
92. Chen, J., Qi, T., Liu, L., Ling, Y., Qian, Z., Li, T., Li, F., Xu, Q., Zhang, Y., Xu, S., Song, Z., Zeng, Y., Shen, Y., Shi, Y., Zhu, T., & Lu, H. (2020). Clinical progression of patients with COVID-19 in Shanghai, China. *The Journal of infection*, *80*(5), e1–e6. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.004
93. Alnor, A., Sandberg, M. B., Gils, C., & Vinholt, P. J. (2020). Laboratory Tests and Outcome for Patients with Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The journal of applied laboratory medicine*, *5*(5), 1038–1049. https://doi.org/10.1093/jalm/jfaa098.
94. Ackermann, M., Verleden, S. E., Kuehnel, M., Haverich, A., Welte, T., Laenger, F., Vanstapel, A., Werlein, C., Stark, H., Tzankov, A., Li, W. W., Li, V. W., Mentzer, S. J., & Jonigk, D. (2020). Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *The New England journal of medicine*, *383*(2), 120–128. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432.
95. Henry, B., Cheruiyot, I., Vikse, J., Mutua, V., Kipkorir, V., Benoit, J., Plebani, M., Bragazzi, N., & Lippi, G. (2020). Lymphopenia and neutrophilia at admission predicts severity and mortality in patients with

COVID-19: a meta-analysis. *Acta bio-medica : Atenei Parmensis*, *91*(3), e2020008. https://doi.org/10.23750/abm.v91i3.10217.

96. Li, Q., Cao, Y., Chen, L., Wu, D., Yu, J., Wang, H., He, W., Chen, L., Dong, F., Chen, W., Chen, W., Li, L., Ran, Q., Liu, Q., Ren, W., Gao, F., Chen, Z., Gale, R. P., & Hu, Y. (2020). Hematological features of persons with COVID-19. *Leukemia*, *34*(8), 2163–2172. https://doi.org/10.1038/s41375-020-0910-1.
97. Jiang, S. Q., Huang, Q. F., Xie, W. M., Lv, C., & Quan, X. Q. (2020). The association between severe COVID-19 and low platelet count: evidence from 31 observational studies involving 7613 participants. *British journal of haematology*, *190*(1), e29–e33. https://doi.org/10.1111/bjh.16817.
98. Zhang, Y., Zeng, X., Jiao, Y., Li, Z., Liu, Q., Ye, J., & Yang, M. (2020). Mechanisms involved in the development of thrombocytopenia in patients with COVID-19. *Thrombosis research*, *193*, 110–115. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.06.008.
99. Henry, B. M., de Oliveira, M., Benoit, S., Plebani, M., & Lippi, G. (2020). Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, *58*(7), 1021–1028. https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0369.
100. Wang, Z., Yang, B., Li, Q., Wen, L., & Zhang, R. (2020). Clinical Features of 69 Cases With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, *71*(15), 769–777. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa272.
101. Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet (London, England)*, *395*(10229), 1054–1062. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
102. Ji, P., Zhu, J., Zhong, Z., Li, H., Pang, J., Li, B., & Zhang, J. (2020). Association of elevated inflammatory markers and severe COVID-19: A

meta-analysis. *Medicine*, *99*(47), e23315. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000023315.

103. Sahu, B. R., Kampa, R. K., Padhi, A., & Panda, A. K. (2020). C-reactive protein: A promising biomarker for poor prognosis in COVID-19 infection. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, *509*, 91–94. https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.06.013.
104. López-Escobar, A., Madurga, R., Castellano, J. M., Ruiz de Aguiar, S., Velázquez, S., Bucar, M., Jimeno, S., & Ventura, P. S. (2021). Hemogram as marker of in-hospital mortality in COVID-19. *Journal of investigative medicine : the official publication of the American Federation for Clinical Research*, *69*(5), 962–969. https://doi.org/10.1136/jim-2021-001810.
105. Jimeno, S., Ventura, P. S., Castellano, J. M., García-Adasme, S. I., Miranda, M., Touza, P., Lllana, I., & López-Escobar, A. (2021). Prognostic implications of neutrophil-lymphocyte ratio in COVID-19. *European journal of clinical investigation*, *51*(1), e13404. https://doi.org/10.1111/eci.13404.
106. Roumenina, L. T., Rayes, J., Frimat, M., & Fremeaux-Bacchi, V. (2016). Endothelial cells: source, barrier, and target of defensive mediators. *Immunological reviews*, *274*(1), 307–329. https://doi.org/10.1111/imr.12479.
107. Daniel, A. E., & van Buul, J. D. (2013). Endothelial junction regulation: a prerequisite for leukocytes crossing the vessel wall. *Journal of innate immunity*, *5*(4), 324–335. https://doi.org/10.1159/000348828.
108. Evans, P. C., Rainger, G. E., Mason, J. C., Guzik, T. J., Osto, E., Stamataki, Z., Neil, D., Hoefer, I. E., Fragiadaki, M., Waltenberger, J., Weber, C., Bochaton-Piallat, M. L., & Bäck, M. (2020). Endothelial dysfunction in COVID-19: a position paper of the ESC Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science. *Cardiovascular research*, *116*(14), 2177–2184. https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa230.
109. Wang, X., Sahu, K. K., & Cerny, J. (2021). Coagulopathy, endothelial dysfunction, thrombotic microangiopathy and complement activation: potential role of complement system inhibition in COVID-19. *Journal of*

thrombosis and thrombolysis, *51*(3), 657–662. https://doi.org/10.1007/s11239-020-02297-z.

110. Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., Xiao, Y., … Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)*, *395*(10223), 497–506. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
111. Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Schiergens, T. S., Herrler, G., Wu, N. H., Nitsche, A., Müller, M. A., Drosten, C., & Pöhlmann, S. (2020). SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, *181*(2), 271–280.e8. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052.
112. Xu, J., Fan, J., Wu, F., Huang, Q., Guo, M., Lv, Z., Han, J., Duan, L., Hu, G., Chen, L., Liao, T., Ma, W., Tao, X., & Jin, Y. (2017). The ACE2/Angiotensin-(1-7)/Mas Receptor Axis: Pleiotropic Roles in Cancer. *Frontiers in physiology*, *8*, 276. https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00276.
113. Eguchi, S., Kawai, T., Scalia, R., & Rizzo, V. (2018). Understanding Angiotensin II Type 1 Receptor Signaling in Vascular Pathophysiology. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, *71*(5), 804–810. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10266.
114. Sodhi, C. P., Wohlford-Lenane, C., Yamaguchi, Y., Prindle, T., Fulton, W. B., Wang, S., McCray, P. B., Jr, Chappell, M., Hackam, D. J., & Jia, H. (2018). Attenuation of pulmonary ACE2 activity impairs inactivation of des-Arg^9 bradykinin/BKB1R axis and facilitates LPS-induced neutrophil infiltration. *American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology*, *314*(1), L17–L31. https://doi.org/10.1152/ajplung.00498.2016.
115. Fang, Y., Tian, S., Pan, Y., Li, W., Wang, Q., Tang, Y., Yu, T., Wu, X., Shi, Y., Ma, P., & Shu, Y. (2020). Pyroptosis: A new frontier in cancer. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine &*

pharmacotherapie, *121*, 109595. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109595.

116. Tay, M. Z., Poh, C. M., Rénia, L., MacAry, P. A., & Ng, L. (2020). The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nature reviews. Immunology*, *20*(6), 363–374. https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8.
117. Qin, C., Zhou, L., Hu, Z., Zhang, S., Yang, S., Tao, Y., Xie, C., Ma, K., Shang, K., Wang, W., & Tian, D. S. (2020). Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, *71*(15), 762–768. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248.
118. . Amara, U., Rittirsch, D., Flierl, M., Bruckner, U., Klos, A., Gebhard, F., Lambris, J. D., & Huber-Lang, M. (2008). Interaction between the coagulation and complement system. *Advances in experimental medicine and biology*, *632*, 71–79. https://doi.org/10.1007/978-0-387-78952-1_6
119. Noris, M., & Remuzzi, G. (2013). Overview of complement activation and regulation. *Seminars in nephrology*, *33*(6), 479–492. https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2013.08.001.
120. Gao, T., Hu, M., Zhang, X., Li, H., Zhu, L., Liu, H., Dong, Q., Zhang, Z., Wang, Z., Hu, Y., Fu, Y., Jin, Y., Li, K., Zhao, S., Xiao, Y., Luo, S., Li, L., Zhao, L., Liu, J., Liu, Y., Yang, W., Peng, J., Chen, X., Li, P., Liu, Y., Xie, Y., Song, J., Zhang, L., Ma, Q., Bian, X., Chen, W., Liu, X., Mao, Q....Cao, C. (2020, marzo 30). *Highly pathogenic coronavirus N protein aggravates lung injury by MASP-2-mediated complement over-activation.*. https://doi.org/10.1101/2020.03.29.20041962.
121. Noris, M., Benigni, A., & Remuzzi, G. (2020). The case of complement activation in COVID-19 multiorgan impact. *Kidney international*, *98*(2), 314–322. https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.05.013.
122. Chauhan, A. J., Wiffen, L. J., & Brown, T. P. (2020). COVID-19: A collision of complement, coagulation and inflammatory pathways. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, *18*(9), 2110–2117. https://doi.org/10.1111/jth.14981.

123. Molad, Y., Haines, K. A., Anderson, D. C., Buyon, J. P., & Cronstein, B. N. (1994). Immunocomplexes stimulate different signalling events to chemoattractants in the neutrophil and regulate L-selectin and beta 2-integrin expression differently. *The Biochemical journal*, *299 (Pt 3)*(Pt 3), 881–887. https://doi.org/10.1042/bj2990881.
124. Guo, R. F., & Ward, P. A. (2005). Role of C5a in inflammatory responses. *Annual review of immunology*, *23*, 821–852. https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.23.021704.115835.
125. Oikonomopoulou, K., Ricklin, D., Ward, P. A., & Lambris, J. D. (2012). Interactions between coagulation and complement--their role in inflammation. *Seminars in immunopathology*, *34*(1), 151–165. https://doi.org/10.1007/s00281-011-0280-x.
126. Keragala, C. B., Draxler, D. F., McQuilten, Z. K., & Medcalf, R. L. (2018). Haemostasis and innate immunity - a complementary relationship: A review of the intricate relationship between coagulation and complement pathways. *British journal of haematology*, *180*(6), 782–798. https://doi.org/10.1111/bjh.15062.
127. Massberg, S., Grahl, L., von Bruehl, M. L., Manukyan, D., Pfeiler, S., Goosmann, C., Brinkmann, V., Lorenz, M., Bidzhekov, K., Khandagale, A. B., Konrad, I., Kennerknecht, E., Reges, K., Holdenrieder, S., Braun, S., Reinhardt, C., Spannagl, M., Preissner, K. T., & Engelmann, B. (2010). Reciprocal coupling of coagulation and innate immunity via neutrophil serine proteases. *Nature medicine*, *16*(8), 887–896. https://doi.org/10.1038/nm.2184.
128. Dib, P., Quirino-Teixeira, A. C., Merij, L. B., Pinheiro, M., Rozini, S. V., Andrade, F. B., & Hottz, E. D. (2020). Innate immune receptors in platelets and platelet-leukocyte interactions. *Journal of leukocyte biology*, *108*(4), 1157–1182. https://doi.org/10.1002/JLB.4MR0620-701R.
129. Hottz, E. D., Bozza, F. A., & Bozza, P. T. (2018). Platelets in Immune Response to Virus and Immunopathology of Viral Infections. *Frontiers in medicine*, *5*, 121. https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00121.

130. Lien, E., & Ingalls, R. R. (2002). Toll-like receptors. *Critical care medicine*, *30*(1 Supp), S1–S11.
131. Blair, P., Rex, S., Vitseva, O., Beaulieu, L., Tanriverdi, K., Chakrabarti, S., Hayashi, C., Genco, C. A., Iafrati, M., & Freedman, J. E. (2009). Stimulation of Toll-like receptor 2 in human platelets induces a thromboinflammatory response through activation of phosphoinositide 3-kinase. *Circulation research*, *104*(3), 346–354. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.108.185785.
132. Banerjee, M., Huang, Y., Joshi, S., Popa, G. J., Mendenhall, M. D., Wang, Q. J., Garvy, B. A., Myint, T., & Whiteheart, S. W. (2020). Platelets Endocytose Viral Particles and Are Activated via TLR (Toll-Like Receptor) Signaling. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, *40*(7), 1635–1650. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.314180.
133. Gironella, M., Mollà, M., Salas, A., Soriano, A., Sans, M., Closa, D., Engel, P., Salas, A., Piqué, J. M., & Panés, J. (2002). The role of P-selectin in experimental colitis as determined by antibody immunoblockade and genetically deficient mice. *Journal of leukocyte biology*, *72*(1), 56–64.
134. Fard, M. B., Fard, S. B., Ramazi, S., Atashi, A., & Eslamifar, Z. (2021). Thrombosis in COVID-19 infection: Role of platelet activation-mediated immunity. *Thrombosis journal*, *19*(1), 59. https://doi.org/10.1186/s12959-021-00311-9.
135. Celi, A., Pellegrini, G., Lorenzet, R., De Blasi, A., Ready, N., Furie, B. C., & Furie, B. (1994). P-selectin induces the expression of tissue factor on monocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *91*(19), 8767–8771. https://doi.org/10.1073/pnas.91.19.8767.
136. Ross R. (1999). Atherosclerosis--an inflammatory disease. *The New England journal of medicine*, *340*(2), 115–126. https://doi.org/10.1056/NEJM199901143400207.
137. Coussens, L. M., & Werb, Z. (2002). Inflammation and cancer. *Nature*, *420*(6917), 860–867. https://doi.org/10.1038/nature01322

138. Grivennikov, S. I., Greten, F. R., & Karin, M. (2010). Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*, *140*(6), 883–899. https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.025.
139. Roxburgh, C. S., & McMillan, D. C. (2010). Role of systemic inflammatory response in predicting survival in patients with primary operable cancer. *Future oncology (London, England)*, *6*(1), 149–163. https://doi.org/10.2217/fon.09.136.
140. Viganó, A., Bruera, E., Jhangri, G. S., Newman, S. C., Fields, A. L., & Suarez-Almazor, M. E. (2000). Clinical survival predictors in patients with advanced cancer. *Archives of internal medicine*, *160*(6), 861–868. https://doi.org/10.1001/archinte.160.6.861.
141. Templeton, A. J., McNamara, M. G., Šeruga, B., Vera-Badillo, F. E., Aneja, P., Ocaña, A., Leibowitz-Amit, R., Sonpavde, G., Knox, J. J., Tran, B., Tannock, I. F., & Amir, E. (2014). Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*, *106*(6), dju124. https://doi.org/10.1093/jnci/dju124.
142. Zheng, J., Cai, J., Li, H., Zeng, K., He, L., Fu, H., Zhang, J., Chen, L., Yao, J., Zhang, Y., & Yang, Y. (2017). Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Platelet to Lymphocyte Ratio as Prognostic Predictors for Hepatocellular Carcinoma Patients with Various Treatments: a Meta-Analysis and Systematic Review. *Cellular physiology and biochemistry : international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology*, *44*(3), 967–981. https://doi.org/10.1159/000485396.
143. Mellor, K. L., Powell, A., & Lewis, W. G. (2018). Systematic Review and Meta-Analysis of the Prognostic Significance of Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) After R0 Gastrectomy for Cancer. *Journal of gastrointestinal cancer*, *49*(3), 237–244. https://doi.org/10.1007/s12029-018-0127-y
144. Corbeau, I., Jacot, W., & Guiu, S. (2020). Neutrophil to Lymphocyte Ratio as Prognostic and Predictive Factor in Breast Cancer Patients: A Systematic Review. *Cancers*, *12*(4), 958. https://doi.org/10.3390/cancers12040958.

145. Cupp, M. A., Cariolou, M., Tzoulaki, I., Aune, D., Evangelou, E., & Berlanga-Taylor, A. J. (2020). Neutrophil to lymphocyte ratio and cancer prognosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies. *BMC medicine*, *18*(1), 360. https://doi.org/10.1186/s12916-020-01817-1.
146. Hwang, S. Y., Shin, T. G., Jo, I. J., Jeon, K., Suh, G. Y., Lee, T. R., Yoon, H., Cha, W. C., & Sim, M. S. (2017). Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic marker in critically-ill septic patients. *The American journal of emergency medicine*, *35*(2), 234–239. https://doi.org/10.1016/j.ajem.2016.10.055.
147. Huang, Z., Fu, Z., Huang, W., & Huang, K. (2020). Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in sepsis: A meta-analysis. *The American journal of emergency medicine*, *38*(3), 641–647. https://doi.org/10.1016/j.ajem.2019.10.023.
148. Liu, X., Shen, Y., Wang, H., Ge, Q., Fei, A., & Pan, S. (2016). Prognostic Significance of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Patients with Sepsis: A Prospective Observational Study. *Mediators of inflammation*, *2016*, 8191254. https://doi.org/10.1155/2016/8191254.
149. Velissaris, D., Pantzaris, N. D., Bountouris, P., & Gogos, C. (2018). Correlation between neutrophil-to-lymphocyte ratio and severity scores in septic patients upon hospital admission. A series of 50 patients. *Romanian journal of internal medicine = Revue roumaine de medecine interne*, *56*(3), 153–157. https://doi.org/10.2478/rjim-2018-0005.
150. Rehman, F. U., Khan, A., Aziz, A., Iqbal, M., Mahmood, S., & Ali, N. (2020). Neutrophils to Lymphocyte Ratio: Earliest and Efficacious Markers of Sepsis. *Cureus*, *12*(10), e10851. https://doi.org/10.7759/cureus.10851.
151. Zhang, W., Wang, Y., Li, W., & Wang, G. (2021). The Association Between the Baseline and the Change in Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Short-Term Mortality in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome. *Frontiers in medicine*, *8*, 636869. https://doi.org/10.3389/fmed.2021.636869.
152. Wang, Y., Ju, M., Chen, C., Yang, D., Hou, D., Tang, X., Zhu, X., Zhang, D., Wang, L., Ji, S., Jiang, J., & Song, Y. (2018). Neutrophil-to-lymphocyte

ratio as a prognostic marker in acute respiratory distress syndrome patients: a retrospective study. *Journal of thoracic disease*, *10*(1), 273–282. https://doi.org/10.21037/jtd.2017.12.131.

153. Li, W., Ai, X., Ni, Y., Ye, Z., & Liang, Z. (2019). The Association Between the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Mortality in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Retrospective Cohort Study. *Shock (Augusta, Ga.)*, *51*(2), 161–167. https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001136.
154. Chen, H., Liu, Q., & Wang, L. (2021). An analysis of the 28-day mortality risk factors in acute respiratory distress syndrome patients and the establishment of prediction models. *American journal of translational research*, *13*(6), 6937–6944.
155. Angkananard, T., Anothaisintawee, T., McEvoy, M., Attia, J., & Thakkinstian, A. (2018). Neutrophil Lymphocyte Ratio and Cardiovascular Disease Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioMed research international*, *2018*, 2703518. https://doi.org/10.1155/2018/2703518.
156. Dentali, F., Nigro, O., Squizzato, A., Gianni, M., Zuretti, F., Grandi, A. M., & Guasti, L. (2018). Impact of neutrophils to lymphocytes ratio on major clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes: A systematic review and meta-analysis of the literature. *International journal of cardiology*, *266*, 31–37. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.02.116.
157. Muhmmed Suliman, M. A., Bahnacy Juma, A. A., Ali Almadhani, A. A., Pathare, A. V., Alkindi, S. S., & Uwe Werner, F. (2010). Predictive value of neutrophil to lymphocyte ratio in outcomes of patients with acute coronary syndrome. *Archives of medical research*, *41*(8), 618–622. https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2010.11.006.
158. Benites-Zapata, V. A., Hernandez, A. V., Nagarajan, V., Cauthen, C. A., Starling, R. C., & Tang, W. H. (2015). Usefulness of neutrophil-to-lymphocyte ratio in risk stratification of patients with advanced heart failure. *The American journal of cardiology*, *115*(1), 57–61. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.10.008.

159. Shah, N., Parikh, V., Patel, N., Patel, N., Badheka, A., Deshmukh, A., Rathod, A., & Lafferty, J. (2014). Neutrophil lymphocyte ratio significantly improves the Framingham risk score in prediction of coronary heart disease mortality: insights from the National Health and Nutrition Examination Survey-III. *International journal of cardiology*, *171*(3), 390–397. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.12.019.
160. Forget, P., Khalifa, C., Defour, J. P., Latinne, D., Van Pel, M. C., & De Kock, M. (2017). What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio?. *BMC research notes*, *10*(1), 12. https://doi.org/10.1186/s13104-016-2335-5.
161. Feng, X., Li, S., Sun, Q., Zhu, J., Chen, B., Xiong, M., & Cao, G. (2020). Immune-Inflammatory Parameters in COVID-19 Cases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in medicine*, *7*, 301. https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00301.
162. Liu, Y., Du, X., Chen, J., Jin, Y., Peng, L., Wang, H., Luo, M., Chen, L., & Zhao, Y. (2020). Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *The Journal of infection*, *81*(1), e6–e12. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.002.
163. Li, X., Liu, C., Mao, Z., Xiao, M., Wang, L., Qi, S., & Zhou, F. (2020). Predictive values of neutrophil-to-lymphocyte ratio on disease severity and mortality in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Critical care (London, England)*, *24*(1), 647. https://doi.org/10.1186/s13054-020-03374-8.
164. Liu, J., Liu, Y., Xiang, P., Pu, L., Xiong, H., Li, C., Zhang, M., Tan, J., Xu, Y., Song, R., Song, M., Wang, L., Zhang, W., Han, B., Yang, L., Wang, X., Zhou, G., Zhang, T., Li, B., Wang, Y., … Wang, X. (2020). Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *Journal of translational medicine*, *18*(1), 206. https://doi.org/10.1186/s12967-020-02374-0.
165. La Torre, G., Marte, M., Massetti, A. P., Carli, S. M., Romano, F., Mastroianni, C. M., Minorenti, M., Alessandri, F., Ajassa, C., Fusconi, M., De Vincentiis, M., de Meo, D., Villani, C., Cardi, M., Pugliese, F., & COVID-Collaborative group (2022). The neutrophil/lymphocyte ratio as a

prognostic factor in COVID-19 patients: a case-control study. *European review for medical and pharmacological sciences*, *26*(3), 1056–1064. https://doi.org/10.26355/eurrev_202202_28017.

166. Chan, A. S., & Rout, A. (2020). Use of Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios in COVID-19. *Journal of clinical medicine research*, *12*(7), 448–453. https://doi.org/10.14740/jocmr4240.
167. Yang, A. P., Liu, J. P., Tao, W. Q., & Li, H. M. (2020). The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *International immunopharmacology*, *84*, 106504. https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106504.
168. López-Escobar, A., Madurga, R., Castellano, J. M., Velázquez, S., Suárez Del Villar, R., Menéndez, J., Peixoto, A., Jimeno, S., Ventura, P. S., & Ruiz de Aguiar, S. (2021). Risk Score for Predicting In-Hospital Mortality in COVID-19 (RIM Score). *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, *11*(4), 596. https://doi.org/10.3390/diagnostics11040596.
169. Tatum, D., Taghavi, S., Houghton, A., Stover, J., Toraih, E., & Duchesne, J. (2020). Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Outcomes in Louisiana COVID-19 Patients. *Shock (Augusta, Ga.)*, *54*(5), 652–658. https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001585.
170. Shang, W., Dong, J., Ren, Y., Tian, M., Li, W., Hu, J., & Li, Y. (2020). The value of clinical parameters in predicting the severity of COVID-19. *Journal of medical virology*, *92*(10), 2188–2192. https://doi.org/10.1002/jmv.26031.
171. Ye, W., Chen, G., Li, X., Lan, X., Ji, C., Hou, M., Zhang, D., Zeng, G., Wang, Y., Xu, C., Lu, W., Cui, R., Cai, Y., Huang, H., & Yang, L. (2020). Dynamic changes of D-dimer and neutrophil-lymphocyte count ratio as prognostic biomarkers in COVID-19. *Respiratory research*, *21*(1), 169. https://doi.org/10.1186/s12931-020-01428-7.
172. Fu, J., Kong, J., Wang, W., Wu, M., Yao, L., Wang, Z., Jin, J., Wu, D., & Yu, X. (2020). The clinical implication of dynamic neutrophil to lymphocyte ratio and D-dimer in COVID-19: A retrospective study in Suzhou China. *Thrombosis research*, *192*, 3–8. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.05.006.

173. Moisa, E., Corneci, D., Negoita, S., Filimon, C. R., Serbu, A., Negutu, M. I., & Grintescu, I. M. (2021). Dynamic Changes of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Systemic Inflammation Index, and Derived Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Independently Predict Invasive Mechanical Ventilation Need and Death in Critically Ill COVID-19 Patients. *Biomedicines*, *9*(11), 1656. https://doi.org/10.3390/biomedicines9111656.
174. Ding, X., Yu, Y., Lu, B., Huo, J., Chen, M., Kang, Y., Lou, J., & Liu, Z. (2020). Dynamic profile and clinical implications of hematological parameters in hospitalized patients with coronavirus disease 2019. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, *58*(8), 1365–1371. https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0411.
175. Erre, G. L., Paliogiannis, P., Castagna, F., Mangoni, A. A., Carru, C., Passiu, G., & Zinellu, A. (2019). Meta-analysis of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio in rheumatoid arthritis. *European journal of clinical investigation*, *49*(1), e13037. https://doi.org/10.1111/eci.13037.
176. Ma, L., Zeng, A., Chen, B., Chen, Y., & Zhou, R. (2019). Neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in patients with systemic lupus erythematosus and their correlation with activity: A meta-analysis. *International immunopharmacology*, *76*, 105949. https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.
177. Akbas, E. M., Hamur, H., Demirtas, L., Bakirci, E. M., Ozcicek, A., Ozcicek, F., Kuyrukluyildiz, U., & Turkmen, K. (2014). Predictors of epicardial adipose tissue in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetology & metabolic syndrome*, *6*, 55. https://doi.org/10.1186/1758-5996-6-55.
178. Ferroni, P., Riondino, S., Formica, V., Cereda, V., Tosetto, L., La Farina, F., Valente, M. G., Vergati, M., Guadagni, F., & Roselli, M. (2015). Venous thromboembolism risk prediction in ambulatory cancer patients: clinical significance of neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio. *International journal of cancer*, *136*(5), 1234–1240. https://doi.org/10.1002/ijc.29076.

179. Wang, Q., Ma, J., Jiang, Z., & Ming, L. (2018). Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *International angiology : a journal of the International Union of Angiology*, *37*(1), 4–11. https://doi.org/10.23736/S0392-9590.17.03848-2.
180. Azab, B., Shah, N., Akerman, M., & McGinn, J. T., Jr (2012). Value of platelet/lymphocyte ratio as a predictor of all-cause mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, *34*(3), 326–334. https://doi.org/10.1007/s11239-012-0718-6.
181. Gary, T., Pichler, M., Belaj, K., Hafner, F., Gerger, A., Froehlich, H., Eller, P., Rief, P., Hackl, G., Pilger, E., & Brodmann, M. (2013). Platelet-to-lymphocyte ratio: a novel marker for critical limb ischemia in peripheral arterial occlusive disease patients. *PloS one*, *8*(7), e67688. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0067688.
182. Kwon, H. C., Kim, S. H., Oh, S. Y., Lee, S., Lee, J. H., Choi, H. J., Park, K. J., Roh, M. S., Kim, S. G., Kim, H. J., & Lee, J. H. (2012). Clinical significance of preoperative neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio in patients with operable colorectal cancer. *Biomarkers : biochemical indicators of exposure, response, and susceptibility to chemicals*, *17*(3), 216–222. https://doi.org/10.3109/1354750X.2012.656705.
183. Wang, D., Wu, M., Feng, F. Z., Huang, H. F., Yang, J. X., Shen, K., & Xiang, Y. (2013). Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios do not predict survival in patients with cervical cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and radical hysterectomy. *Chinese medical journal*, *126*(8), 1464–1468.
184. Zheng, C. F., Liu, W. Y., Zeng, F. F., Zheng, M. H., Shi, H. Y., Zhou, Y., & Pan, J. Y. (2017). Prognostic value of platelet-to-lymphocyte ratios among critically ill patients with acute kidney injury. *Critical care (London, England)*, *21*(1), 238. https://doi.org/10.1186/s13054-017-1821-z.
185. Hou, S. K., Lin, H. A., Chen, S. C., Lin, C. F., & Lin, S. F. (2021). Monocyte Distribution Width, Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, and Platelet-to-

Lymphocyte Ratio Improves Early Prediction for Sepsis at the Emergency. *Journal of personalized medicine*, *11*(8), 732. https://doi.org/10.3390/jpm11080732.

186. Shen, Y., Huang, X., & Zhang, W. (2019). Platelet-to-lymphocyte ratio as a prognostic predictor of mortality for sepsis: interaction effect with disease severity-a retrospective study. *BMJ open*, *9*(1), e022896. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-022896.
187. Qu, R., Ling, Y., Zhang, Y. H., Wei, L. Y., Chen, X., Li, X. M., Liu, X. Y., Liu, H. M., Guo, Z., Ren, H., & Wang, Q. (2020). Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *Journal of medical virology*, *92*(9), 1533–1541. https://doi.org/10.1002/jmv.25767.
188. Chan, A. S., & Rout, A. (2020). Use of Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios in COVID-19. *Journal of clinical medicine research*, *12*(7), 448–453. https://doi.org/10.14740/jocmr4240.
189. Seyit, M., Avci, E., Nar, R., Senol, H., Yilmaz, A., Ozen, M., Oskay, A., & Aybek, H. (2021). Neutrophil to lymphocyte ratio, lymphocyte to monocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio to predict the severity of COVID-19. *The American journal of emergency medicine*, *40*, 110–114. https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.11.058.
190. Bastug, A., Bodur, H., Erdogan, S., Gokcinar, D., Kazancioglu, S., Kosovali, B. D., Ozbay, B. O., Gok, G., Turan, I. O., Yilmaz, G., Gonen, C. C., & Yilmaz, F. M. (2020). Clinical and laboratory features of COVID-19: Predictors of severe prognosis. *International immunopharmacology*, *88*, 106950. https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106950.
191. Wang, C., Deng, R., Gou, L., Fu, Z., Zhang, X., Shao, F., Wang, G., Fu, W., Xiao, J., Ding, X., Li, T., Xiao, X., & Li, C. (2020). Preliminary study to identify severe from moderate cases of COVID-19 using combined hematology parameters. *Annals of translational medicine*, *8*(9), 593. https://doi.org/10.21037/atm-20-3391.
192. Damar Çakırca, T., Torun, A., Çakırca, G., & Portakal, R. D. (2021). Role of NLR, PLR, ELR and CLR in differentiating COVID-19 patients with and

without pneumonia. *International journal of clinical practice*, *75*(11), e14781. https://doi.org/10.1111/ijcp.14781

193. Lu, G., & Wang, J. (2020). Dynamic changes in routine blood parameters of a severe COVID-19 case. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, *508*, 98–102. https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.04.034.
194. Chen, J. H., Zhai, E. T., Yuan, Y. J., Wu, K. M., Xu, J. B., Peng, J. J., Chen, C. Q., He, Y. L., & Cai, S. R. (2017). Systemic immune-inflammation index for predicting prognosis of colorectal cancer. *World journal of gastroenterology*, *23*(34), 6261–6272. https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i34.6261.
195. Huang, H., Liu, Q., Zhu, L., Zhang, Y., Lu, X., Wu, Y., & Liu, L. (2019). Prognostic Value of Preoperative Systemic Immune-Inflammation Index in Patients with Cervical Cancer. *Scientific reports*, *9*(1), 3284. https://doi.org/10.1038/s41598-019-39150-0.
196. Wang, B., Huang, Y., & Lin, T. (2020). Prognostic impact of elevated pre-treatment systemic immune-inflammation index (SII) in hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Medicine*, *99*(1), e18571. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000018571.
197. Zhang, Y., Chen, B., Wang, L., Wang, R., & Yang, X. (2019). Systemic immune-inflammation index is a promising noninvasive marker to predict survival of lung cancer: A meta-analysis. *Medicine*, *98*(3), e13788. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000013788.
198. Zhang, Y., Lin, S., Yang, X., Wang, R., & Luo, L. (2019). Prognostic value of pretreatment systemic immune-inflammation index in patients with gastrointestinal cancers. *Journal of cellular physiology*, *234*(5), 5555–5563. https://doi.org/10.1002/jcp.27373.
199. Yang, Y. L., Wu, C. H., Hsu, P. F., Chen, S. C., Huang, S. S., Chan, W. L., Lin, S. J., Chou, C. Y., Chen, J. W., Pan, J. P., Charng, M. J., Chen, Y. H., Wu, T. C., Lu, T. M., Huang, P. H., Cheng, H. M., Huang, C. C., Sung, S. H., Lin, Y. J., & Leu, H. B. (2020). Systemic immune-inflammation index (SII) predicted clinical outcome in patients with coronary artery

disease. *European journal of clinical investigation*, *50*(5), e13230. https://doi.org/10.1111/eci.13230.

200. Trifan, G., & Testai, F. D. (2020). Systemic Immune-Inflammation (SII) index predicts poor outcome after spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*, *29*(9), 105057. https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105057.
201. Acar, E., Gokcen, H., Demir, A., & Yildirim, B. (2021). Comparison of inflammation markers with prediction scores in patients with community-acquired pneumonia. *Bratislavske lekarske listy*, *122*(6), 418–423. https://doi.org/10.4149/BLL_2021_069.
202. Fois, A. G., Paliogiannis, P., Scano, V., Cau, S., Babudieri, S., Perra, R., Ruzzittu, G., Zinellu, E., Pirina, P., Carru, C., Arru, L. B., Fancellu, A., Mondoni, M., Mangoni, A. A., & Zinellu, A. (2020). The Systemic Inflammation Index on Admission Predicts In-Hospital Mortality in COVID-19 Patients. *Molecules (Basel, Switzerland)*, *25*(23), 5725. https://doi.org/10.3390/molecules25235725.
203. Rokni, M., Ahmadikia, K., Asghari, S., Mashaei, S., & Hassanali, F. (2020). Comparison of clinical, para-clinical and laboratory findings in survived and deceased patients with COVID-19: diagnostic role of inflammatory indications in determining the severity of illness. *BMC infectious diseases*, *20*(1), 869. https://doi.org/10.1186/s12879-020-05540-3.
204. Nalbant, A., Demirci, T., Kaya, T., Aydın, A., Altındiş, M., & Güçlü, E. (2021). Can prognostic nutritional index and systemic immune-inflammatory index predict disease severity in COVID-19?. *International journal of clinical practice*, *75*(10), e14544. https://doi.org/10.1111/ijcp.14544.
205. Muhammad, S., Fischer, I., Naderi, S., Faghih Jouibari, M., Abdolreza, S., Karimialavijeh, E., Aslzadeh, S., Mashayekhi, M., Zojaji, M., Kahlert, U. D., & Hänggi, D. (2021). Systemic Inflammatory Index Is a Novel Predictor of Intubation Requirement and Mortality after SARS-CoV-2 Infection. *Pathogens (Basel, Switzerland)*, *10*(1), 58. https://doi.org/10.3390/pathogens10010058.

206. Sender, R., & Milo, R. (2021). The distribution of cellular turnover in the human body. *Nature medicine*, *27*(1), 45–48. https://doi.org/10.1038/s41591-020-01182-9.
207. Pillay, J., den Braber, I., Vrisekoop, N., Kwast, L. M., de Boer, R. J., Borghans, J. A., Tesselaar, K., & Koenderman, L. (2010). In vivo labeling with 2H2O reveals a human neutrophil lifespan of 5.4 days. *Blood*, *116*(4), 625–627. https://doi.org/10.1182/blood-2010-01-259028.
208. Hanada, S., Pirzadeh, M., Carver, K. Y., & Deng, J. C. (2018). Respiratory Viral Infection-Induced Microbiome Alterations and Secondary Bacterial Pneumonia. *Frontiers in immunology*, *9*, 2640. https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02640.
209. Newton, A. H., Cardani, A., & Braciale, T. J. (2016). The host immune response in respiratory virus infection: balancing virus clearance and immunopathology. *Seminars in immunopathology*, *38*(4), 471–482. https://doi.org/10.1007/s00281-016-0558-0.
210. Akgun, E., Tuzuner, M. B., Sahin, B., Kilercik, M., Kulah, C., Cakiroglu, H. N., Serteser, M., Unsal, I., & Baykal, A. T. (2020). Proteins associated with neutrophil degranulation are upregulated in nasopharyngeal swabs from SARS-CoV-2 patients. *PloS one*, *15*(10), e0240012. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240012.
211. Ma, Y., Zhang, Y., & Zhu, L. (2021). Role of neutrophils in acute viral infection. *Immunity, inflammation and disease*, *9*(4), 1186–1196. https://doi.org/10.1002/iid3.500.
212. Yang, Y., Bazhin, A. V., Werner, J., & Karakhanova, S. (2013). Reactive oxygen species in the immune system. *International reviews of immunology*, *32*(3), 249–270. https://doi.org/10.3109/08830185.2012.755176.
213. Holze, C., Michaudel, C., Mackowiak, C., Haas, D. A., Benda, C., Hubel, P., Pennemann, F. L., Schnepf, D., Wettmarshausen, J., Braun, M., Leung, D. W., Amarasinghe, G. K., Perocchi, F., Staeheli, P., Ryffel, B., & Pichlmair, A. (2018). Oxeiptosis, a ROS-induced caspase-independent

apoptosis-like cell-death pathway. *Nature immunology*, *19*(2), 130–140. https://doi.org/10.1038/s41590-017-0013-y.

214. Kaplan, M. J., & Radic, M. (2012). Neutrophil extracellular traps: double-edged swords of innate immunity. *Journal of immunology (Baltimore, Md: 1950)*, *189*(6), 2689–2695. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1201719.
215. Yipp, B. G., & Kubes, P. (2013). NETosis: how vital is it?. *Blood*, *122*(16), 2784–2794. https://doi.org/10.1182/blood-2013-04-457671.
216. Yousefi, S., Mihalache, C., Kozlowski, E., Schmid, I., & Simon, H. U. (2009). Viable neutrophils release mitochondrial DNA to form neutrophil extracellular traps. *Cell death and differentiation*, *16*(11), 1438–1444. https://doi.org/10.1038/cdd.2009.96.
217. Yousefi, S., Stojkov, D., Germic, N., Simon, D., Wang, X., Benarafa, C., & Simon, H. U. (2019). Untangling "NETosis" from NETs. *European journal of immunology*, *49*(2), 221–227. https://doi.org/10.1002/eji.201747053.
218. Narasaraju, T., Yang, E., Samy, R. P., Ng, H. H., Poh, W. P., Liew, A. A., Phoon, M. C., van Rooijen, N., & Chow, V. T. (2011). Excessive neutrophils and neutrophil extracellular traps contribute to acute lung injury of influenza pneumonitis. *The American journal of pathology*, *179*(1), 199–210. https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2011.03.013.
219. Bataki, E. L., Evans, G. S., & Everard, M. L. (2005). Respiratory syncytial virus and neutrophil activation. *Clinical and experimental immunology*, *140*(3), 470–477. https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2005.02780.x.
220. Nathan C. (2020). Neutrophils and COVID-19: Nots, NETs, and knots. *The Journal of experimental medicine*, *217*(9), e20201439. https://doi.org/10.1084/jem.20201439.
221. Middleton, E. A., He, X. Y., Denorme, F., Campbell, R. A., Ng, D., Salvatore, S. P., Mostyka, M., Baxter-Stoltzfus, A., Borczuk, A. C., Loda, M., Cody, M. J., Manne, B. K., Portier, I., Harris, E. S., Petrey, A. C., Beswick, E. J., Caulin, A. F., Iovino, A., Abegglen, L. M., Weyrich, A. S., … Yost, C. C. (2020). Neutrophil extracellular traps contribute to immunothrombosis in COVID-19 acute respiratory distress

syndrome. *Blood*, *136*(10), 1169–1179. https://doi.org/10.1182/blood.2020007008.

222. Ng, H., Havervall, S., Rosell, A., Aguilera, K., Parv, K., von Meijenfeldt, F. A., Lisman, T., Mackman, N., Thålin, C., & Phillipson, M. (2021). Circulating Markers of Neutrophil Extracellular Traps Are of Prognostic Value in Patients With COVID-19. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, *41*(2), 988–994. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.315267
223. Martinod, K., & Wagner, D. D. (2014). Thrombosis: tangled up in NETs. *Blood*, *123*(18), 2768–2776. https://doi.org/10.1182/blood-2013-10-463646.
224. Kapoor, S., Opneja, A., & Nayak, L. (2018). The role of neutrophils in thrombosis. *Thrombosis research*, *170*, 87–96. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.08.005.
225. Kambas, K., Chrysanthopoulou, A., Vassilopoulos, D., Apostolidou, E., Skendros, P., Girod, A., Arelaki, S., Froudarakis, M., Nakopoulou, L., Giatromanolaki, A., Sidiropoulos, P., Koffa, M., Boumpas, D. T., Ritis, K., & Mitroulis, I. (2014). Tissue factor expression in neutrophil extracellular traps and neutrophil derived microparticles in antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis may promote thromboinflammation and the thrombophilic state associated with the disease. *Annals of the rheumatic diseases*, *73*(10), 1854–1863. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203430.
226. Blasco, A., Coronado, M. J., Hernández-Terciado, F., Martín, P., Royuela, A., Ramil, E., García, D., Goicolea, J., Del Trigo, M., Ortega, J., Escudier, J. M., Silva, L., & Bellas, C. (2020). Assessment of Neutrophil Extracellular Traps in Coronary Thrombus of a Case Series of Patients With COVID-19 and Myocardial Infarction. *JAMA cardiology*, *6*(4), 1–6. Advance online publication. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.7308.
227. Koupenova, M., Clancy, L., Corkrey, H. A., & Freedman, J. E. (2018). Circulating Platelets as Mediators of Immunity, Inflammation, and

Thrombosis. *Circulation research*, *122*(2), 337–351. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.310795.

228. Gu, S. X., Tyagi, T., Jain, K., Gu, V. W., Lee, S. H., Hwa, J. M., Kwan, J. M., Krause, D. S., Lee, A. I., Halene, S., Martin, K. A., Chun, H. J., & Hwa, J. (2021). Thrombocytopathy and endotheliopathy: crucial contributors to COVID-19 thromboinflammation. *Nature reviews. Cardiology*, *18*(3), 194–209. https://doi.org/10.1038/s41569-020-00469-1.
229. Ghebrehiwet, B., & Peerschke, E. I. (2020). Complement and coagulation: key triggers of COVID-19-induced multiorgan pathology. *The Journal of clinical investigation*, *130*(11), 5674–5676. https://doi.org/10.1172/JCI142780.
230. Joob, B., & Wiwanitkit, V. (2021). Blood viscosity of COVID-19 patient: a preliminary report. *American journal of blood research*, *11*(1), 93–95.
231. Rayes, J., Bourne, J. H., Brill, A., & Watson, S. P. (2019). The dual role of platelet-innate immune cell interactions in thrombo-inflammation. *Research and practice in thrombosis and haemostasis*, *4*(1), 23–35. https://doi.org/10.1002/rth2.12266.
232. Comer, S. P., Cullivan, S., Szklanna, P. B., Weiss, L., Cullen, S., Kelliher, S., Smolenski, A., Murphy, C., Altaie, H., Curran, J., O'Reilly, K., Cotter, A. G., Marsh, B., Gaine, S., Mallon, P., McCullagh, B., Moran, N., Ní Áinle, F., Kevane, B., Maguire, P. B., … COCOON Study investigators (2021). COVID-19 induces a hyperactive phenotype in circulating platelets. *PLoS biology*, *19*(2), e3001109. https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3001109
233. Manne, B. K., Denorme, F., Middleton, E. A., Portier, I., Rowley, J. W., Stubben, C., Petrey, A. C., Tolley, N. D., Guo, L., Cody, M., Weyrich, A. S., Yost, C. C., Rondina, M. T., & Campbell, R. A. (2020). Platelet gene expression and function in patients with COVID-19. *Blood*, *136*(11), 1317–1329. https://doi.org/10.1182/blood.2020007214.
234. de la Morena-Barrio, M. E., Bravo-Pérez, C., Miñano, A., de la Morena-Barrio, B., Fernandez-Perez, M. P., Bernal, E., Gómez-Verdu, J. M., Herranz, M. T., Vicente, V., Corral, J., & Lozano, M. L. (2021). Prognostic value of thrombin generation parameters in hospitalized COVID-19

patients. *Scientific reports*, *11*(1), 7792. https://doi.org/10.1038/s41598-021-85906-y.

235. Kaushansky K. (2008). Historical review: megakaryopoiesis and thrombopoiesis. *Blood*, *111*(3), 981–986. https://doi.org/10.1182/blood-2007-05-088500.
236. Fan, C., Li, K., Ding, Y., Lu, W., & Wang, J. (2020, febrero 13). *ACE2 Expression in Kidney and Testis May Cause Kidney and Testis Damage After 2019-nCoV Infection.*. https://doi.org/10.1101/2020.02.12.20022418.
237. Scaradavou A. (2002). HIV-related thrombocytopenia. *Blood reviews*, *16*(1), 73–76. https://doi.org/10.1054/blre.2001.0188.
238. Strawn, W. B., Richmond, R. S., Ann Tallant, E., Gallagher, P. E., & Ferrario, C. M. (2004). Renin-angiotensin system expression in rat bone marrow haematopoietic and stromal cells. *British journal of haematology*, *126*(1), 120–126. https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2004.04998.x.
239. Behrens, K., & Alexander, W. S. (2018). Cytokine control of megakaryopoiesis. *Growth factors (Chur, Switzerland)*, *36*(3-4), 89–103. https://doi.org/10.1080/08977194.2018.1498487.
240. Behrens, K., & Alexander, W. S. (2018). Cytokine control of megakaryopoiesis. *Growth factors (Chur, Switzerland)*, *36*(3-4), 89–103. https://doi.org/10.1080/08977194.2018.1498487.
241. Lefrançais, E., Ortiz-Muñoz, G., Caudrillier, A., Mallavia, B., Liu, F., Sayah, D. M., Thornton, E. E., Headley, M. B., David, T., Coughlin, S. R., Krummel, M. F., Leavitt, A. D., Passegué, E., & Looney, M. R. (2017). The lung is a site of platelet biogenesis and a reservoir for haematopoietic progenitors. *Nature*, *544*(7648), 105–109. https://doi.org/10.1038/nature21706.
242. . Martin, J. F., Slater, D. N., & Trowbridge, E. A. (1983). Abnormal intrapulmonary platelet production: a possible cause of vascular and lung disease. *Lancet (London, England)*, *1*(8328), 793–796. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(83)91851-2.

243. De Silva, E., & Kim, H. (2018). Drug-induced thrombocytopenia: Focus on platelet apoptosis. *Chemico-biological interactions*, *284*, 1–11. https://doi.org/10.1016/j.cbi.2018.01.015.
244. Cognasse, F., Nguyen, K. A., Damien, P., McNicol, A., Pozzetto, B., Hamzeh-Cognasse, H., & Garraud, O. (2015). The Inflammatory Role of Platelets via Their TLRs and Siglec Receptors. *Frontiers in immunology*, *6*, 83. https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00083.
245. Marín Oyarzún, C. P., Glembotsky, A. C., Goette, N. P., Lev, P. R., De Luca, G., Baroni Pietto, M. C., Moiraghi, B., Castro Ríos, M. A., Vicente, A., Marta, R. F., Schattner, M., & Heller, P. G. (2020). Platelet Toll-Like Receptors Mediate Thromboinflammatory Responses in Patients With Essential Thrombocythemia. *Frontiers in immunology*, *11*, 705. https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00705.
246. Frenette, P. S., Denis, C. V., Weiss, L., Jurk, K., Subbarao, S., Kehrel, B., Hartwig, J. H., Vestweber, D., & Wagner, D. D. (2000). P-Selectin glycoprotein ligand 1 (PSGL-1) is expressed on platelets and can mediate platelet-endothelial interactions in vivo. *The Journal of experimental medicine*, *191*(8), 1413–1422. https://doi.org/10.1084/jem.191.8.1413.
247. Smyth, S. S., Reis, E. D., Zhang, W., Fallon, J. T., Gordon, R. E., & Coller, B. S. (2001). Beta(3)-integrin-deficient mice but not P-selectin-deficient mice develop intimal hyperplasia after vascular injury: correlation with leukocyte recruitment to adherent platelets 1 hour after injury. *Circulation*, *103*(20), 2501–2507. https://doi.org/10.1161/01.cir.103.20.2501.
248. Kaiser, R., Escaig, R., Erber, J., & Nicolai, L. (2022). Neutrophil-Platelet Interactions as Novel Treatment Targets in Cardiovascular Disease. *Frontiers in cardiovascular medicine*, *8*, 824112. https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.824112.
249. Mandel, J., Casari, M., Stepanyan, M., Martyanov, A., & Deppermann, C. (2022). Beyond Hemostasis: Platelet Innate Immune Interactions and Thromboinflammation. *International journal of molecular sciences*, *23*(7), 3868. https://doi.org/10.3390/ijms23073868.

250. Li, Z., & Smyth, S.S. (2019). Interactions Between Platelets, Leukocytes, and the Endothelium. *Platelets* https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813456-6.00016-3.
251. Liang, W., Liang, H., Ou, L., Chen, B., Chen, A., Li, C., Li, Y., Guan, W., Sang, L., Lu, J., Xu, Y., Chen, G., Guo, H., Guo, J., Chen, Z., Zhao, Y., Li, S., Zhang, N., Zhong, N., He, J., … China Medical Treatment Expert Group for COVID-19 (2020). Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19. *JAMA internal medicine*, *180*(8), 1081–1089. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.2033.
252. Gong, J., Ou, J., Qiu, X., Jie, Y., Chen, Y., Yuan, L., Cao, J., Tan, M., Xu, W., Zheng, F., Shi, Y., & Hu, B. (2020). A Tool for Early Prediction of Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Multicenter Study Using the Risk Nomogram in Wuhan and Guangdong, China. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, *71*(15), 833–840. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa443.
253. Ji, D., Zhang, D., Xu, J., Chen, Z., Yang, T., Zhao, P., Chen, G., Cheng, G., Wang, Y., Bi, J., Tan, L., Lau, G., & Qin, E. (2020). Prediction for Progression Risk in Patients With COVID-19 Pneumonia: The CALL Score. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, *71*(6), 1393–1399. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa414.
254. Ministerio de Sanidad. Procedimiento de actuación frente a casos de infección por el nuevo coronavirus (SARS-CoV-2) Actualizado a 31 de marzo de 2020. Recuperado en 22 de diciembre de 2021. https://www.semg.es/images/2020/Coronavirus/20200331_Procedimiento_actuacion_COVID_19.pdf.
255. Shi, S., Qin, M., Shen, B., Cai, Y., Liu, T., Yang, F., Gong, W., Liu, X., Liang, J., Zhao, Q., Huang, H., Yang, B., & Huang, C. (2020). Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA cardiology*, *5*(7), 802–810. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950.

256. Guo, T., Fan, Y., Chen, M., Wu, X., Zhang, L., He, T., Wang, H., Wan, J., Wang, X., & Lu, Z. (2020). Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA cardiology*, *5*(7), 811–818. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.

257. Fischer, K., Hoffmann, P., Voelkl, S., Meidenbauer, N., Ammer, J., Edinger, M., Gottfried, E., Schwarz, S., Rothe, G., Hoves, S., Renner, K., Timischl, B., Mackensen, A., Kunz-Schughart, L., Andreesen, R., Krause, S. W., & Kreutz, M. (2007). Inhibitory effect of tumor cell-derived lactic acid on human T cells. *Blood*, *109*(9), 3812–3819. https://doi.org/10.1182/blood-2006-07-035972.

258. Liao, Y. C., Liang, W. G., Chen, F. W., Hsu, J. H., Yang, J. J., & Chang, M. S. (2002). IL-19 induces production of IL-6 and TNF-alpha and results in cell apoptosis through TNF-alpha. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, *169*(8), 4288–4297. https://doi.org/10.4049/jimmunol.169.8.4288.

259. Zheng, H. Y., Zhang, M., Yang, C. X., Zhang, N., Wang, X. C., Yang, X. P., Dong, X. Q., & Zheng, Y. T. (2020). Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients. *Cellular & molecular immunology*, *17*(5), 541–543. https://doi.org/10.1038/s41423-020-0401-3.

260. Fan, B. E., Chong, V., Chan, S., Lim, G. H., Lim, K., Tan, G. B., Mucheli, S. S., Kuperan, P., & Ong, K. H. (2020). Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *American journal of hematology*, *95*(6), E131–E134. https://doi.org/10.1002/ajh.25774.

261. Lippi, G., & Plebani, M. (2020). Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, *58*(7), 1131–1134. https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0198.

262. Li, X., Xu, S., Yu, M., Wang, K., Tao, Y., Zhou, Y., Shi, J., Zhou, M., Wu, B., Yang, Z., Zhang, C., Yue, J., Zhang, Z., Renz, H., Liu, X., Xie, J., Xie, M., & Zhao, J. (2020). Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *The Journal of allergy and clinical immunology*, *146*(1), 110–118. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.006.

263. Németh, T., Sperandio, M., & Mócsai, A. (2020). Neutrophils as emerging therapeutic targets. *Nature reviews. Drug discovery*, *19*(4), 253–275. https://doi.org/10.1038/s41573-019-0054-z.
264. Zuo, Y., Yalavarthi, S., Shi, H., Gockman, K., Zuo, M., Madison, J. A., Blair, C., Weber, A., Barnes, B. J., Egeblad, M., Woods, R. J., Kanthi, Y., & Knight, J. S. (2020). Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI insight*, *5*(11), e138999. https://doi.org/10.1172/jci.insight.138999.
265. Barnes, B. J., Adrover, J. M., Baxter-Stoltzfus, A., Borczuk, A., Cools-Lartigue, J., Crawford, J. M., Daßler-Plenker, J., Guerci, P., Huynh, C., Knight, J. S., Loda, M., Looney, M. R., McAllister, F., Rayes, R., Renaud, S., Rousseau, S., Salvatore, S., Schwartz, R. E., Spicer, J. D., Yost, C. C., … Egeblad, M. (2020). Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *The Journal of experimental medicine*, *217*(6), e20200652. https://doi.org/10.1084/jem.20200652.
266. Linkermann, A., Stockwell, B. R., Krautwald, S., & Anders, H. J. (2014). Regulated cell death and inflammation: an auto-amplification loop causes organ failure. *Nature reviews. Immunology*, *14*(11), 759–767. https://doi.org/10.1038/nri3743.
267. Tomar, B., Anders, H. J., Desai, J., & Mulay, S. R. (2020). Neutrophils and Neutrophil Extracellular Traps Drive Necroinflammation in COVID-19. *Cells*, *9*(6), 1383. https://doi.org/10.3390/cells9061383.
268. de Bont, C. M., Boelens, W. C., & Pruijn, G. (2019). NETosis, complement, and coagulation: a triangular relationship. *Cellular & molecular immunology*, *16*(1), 19–27. https://doi.org/10.1038/s41423-018-0024-0
269. Liu, Y., Sun, W., Guo, Y., Chen, L., Zhang, L., Zhao, S., Long, D., & Yu, L. (2020). Association between platelet parameters and mortality in coronavirus disease 2019: Retrospective cohort study. *Platelets*, *31*(4), 490–496. https://doi.org/10.1080/09537104.2020.1754383.
270. Yang, X., Yang, Q., Wang, Y., Wu, Y., Xu, J., Yu, Y., & Shang, Y. (2020). Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, *18*(6), 1469–1472. https://doi.org/10.1111/jth.14848.

271. Ed Rainger, G., Chimen, M., Harrison, M. J., Yates, C. M., Harrison, P., Watson, S. P., Lordkipanidzé, M., & Nash, G. B. (2015). The role of platelets in the recruitment of leukocytes during vascular disease. *Platelets*, *26*(6), 507–520. https://doi.org/10.3109/09537104.2015.1064881.
272. Smyth, S. S., McEver, R. P., Weyrich, A. S., Morrell, C. N., Hoffman, M. R., Arepally, G. M., French, P. A., Dauerman, H. L., Becker, R. C., & 2009 Platelet Colloquium Participants (2009). Platelet functions beyond hemostasis. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, *7*(11), 1759–1766. https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03586.x.
273. Giannis, D., Ziogas, I. A., & Gianni, P. (2020). Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, *127*, 104362. https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104362.
274. Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., Qiu, Y., Wang, J., Liu, Y., Wei, Y., Xia, J., Yu, T., Zhang, X., & Zhang, L. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet (London, England)*, *395*(10223), 507–513. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
275. Deng, Y., Liu, W., Liu, K., Fang, Y. Y., Shang, J., Zhou, L., Wang, K., Leng, F., Wei, S., Chen, L., & Liu, H. G. (2020). Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 in Wuhan, China: a retrospective study. *Chinese medical journal*, *133*(11), 1261–1267. https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000824.
276. Zhang, A., Leng, Y., Zhang, Y., Wu, K., Ji, Y., Lei, S., & Xia, Z. (2020). Meta-analysis of coagulation parameters associated with disease severity and poor prognosis of COVID-19. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, *100*, 441–448. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.09.021.

277. Arachchillage, D., & Laffan, M. (2020). Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, *18*(5), 1233–1234. https://doi.org/10.1111/jth.14820.
278. Simadibrata, D. M., & Lubis, A. M. (2020). D-dimer levels on admission and all-cause mortality risk in COVID-19 patients: a meta-analysis. *Epidemiology and infection*, *148*, e202. https://doi.org/10.1017/S0950268820002022.
279. Velazquez, S., Madurga, R., Castellano, J. M., Rodriguez-Pascual, J., de Aguiar Diaz Obregon, S. R., Jimeno, S., Montero, J. I., Wichner, P., & López-Escobar, A. (2021). Hemogram-derived ratios as prognostic markers of ICU admission in COVID-19. *BMC emergency medicine*, *21*(1), 89. https://doi.org/10.1186/s12873-021-00480-w.
280. Ciceri, F., Beretta, L., Scandroglio, A. M., Colombo, S., Landoni, G., Ruggeri, A., Peccatori, J., D'Angelo, A., De Cobelli, F., Rovere-Querini, P., Tresoldi, M., Dagna, L., & Zangrillo, A. (2020). Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Critical care and resuscitation : journal of the Australasian Academy of Critical Care Medicine*, *22*(2), 95–97. Advance online publication.