

# Auxiliar Diagnóstico en parámetros de Biometría Hemática en pacientes con Sospecha de COVID19; Estudio de un nuevo Biomarcador

Dr. Andrick Kee Gomez \* , Dra. Ana Victoria Gastelum Ballesteros \*\* , Dra. Amayreli Rubio Arias\*\*\*

\* Subdirector Médico Clínica Hospital ISSSTE Nogales Sonora

\*\* Médico adscrito al área COVID turno vespertino Clínica Hospital ISSSTE Nogales Sonora

\*\*\* Médico adscrito al área COVID turno matutino Clínica Hospital ISSSTE Nogales Sonora

## Resumen

**Fundamento y objetivo:** El Factor de Corrección Microtrombótico (FCMT) es el resultado de multiplicar el Volumen Plaquetario Medio por el Índice Neutrófilo/Linfocito, el cual nos ayuda para establecer un grado de sospecha en estados proinflamatorios y protrombóticos en pacientes con alta sospecha de COVID19. El objetivo del siguiente estudio es la creación de una nueva variable como auxiliar diagnóstico que permita relacionar los parámetros básicos de la biometría hemática y así poder ofrecer un tratamiento anticoagulante temprano.

**Materiales y método:** Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva de pacientes atendidos por sospecha de COVID19 según la definición de Caso Sospechoso Vigente por la Secretaria de Salud México, de quienes se obtuvieron los datos de Biometría Hemática, resultado de PCR, edad y sexo. El estudio fue dividido en tres fases: estandarización de las variables, que fueron el Volumen Plaquetario Medio (VPM) y el Índice Neutrófilo/Linfocito (INL) evaluando a pacientes sanos a quienes se les hizo una Biometría Hemática entre 2018 y 2019 (n=3067), con criterio de inclusión de hombres y mujeres de 20 a 80 años de edad y un criterio de exclusión los pacientes con alguna patología agregada. Se estudió su comportamiento en relación a sexo y edad. La segunda fase del estudio se comparó a los pacientes negativos (n=30) y positivos (n=114) a COVID19 corroborados mediante PCR de exudado nasofaríngeo, mediante la variable Factor de Corrección Microtrombótico, donde la Hipótesis fue de que el FCMT se eleva en pacientes con alta sospecha de COVID19. La tercera fase del estudio fue proponer un valor de cohorte para el FCMT donde se obtuviera una Sensibilidad, Especificidad así como Valores Predictivos aceptables como prueba de orientación diagnóstica.

**Resultados:** Las variables utilizadas fueron Volumen Plaquetario Medio (VPM), Índice Neutrófilo/Linfocito (INL) y Factor De Corrección Microtrombótico (FCMT), se observó que la edad y el género no es un factor determinante en este tipo de variables ( $p>0.05$ ) y sus relaciones eran nulas o débiles. De igual manera se observó que el Grupo De Sanos se comportaba muy similar al Grupo Control (caso sospechoso COVID19 con PCR negativa), mientras que en el Grupo Positivo a COVID19 se muestra elevación de INL y FCMT estadísticamente significativa ( $p<0.05$ ). Por otra parte, se calculó el valor de cohorte para FCMT según el análisis estadístico de la curva ROC estableciendo un valor de 29.28 con valor predictivo negativo de 98%.

**Conclusiones:** El Factor de Corrección Microtrombótico parece ser un marcador útil para orientar al personal de salud en la evaluación y tratamiento de pacientes con alta sospecha de COVID19, sin embargo, es un estudio limitado en su número de población, por lo que se necesitan estudios con poblaciones más grandes, así como su asociación a biomarcadores ya estudiados como el Dímero D, para corroborar su utilidad.

## Introducción

En diciembre de 2019 se descubrió una nueva cepa de la familia de coronavirus en Wuhan, provincia de Hubei, China. El nuevo virus, identificado ahora como Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV-2), produce la entidad patológica llamada Enfermedad Infecciosa por Coronavirus 2019 (COVID-19)<sup>1</sup>.

Este virus se propagó primero a Tailandia, luego a Japón, posteriormente se identificaron casos en Estados Unidos y a finales de enero se reportaron los primeros casos en Francia. El 30 de enero de 2020 se emite emergencia sanitaria por parte de la OMS por la rápida propagación de la enfermedad hacia otros países y finalmente, el 11 de marzo de 2020, la OMS declara el brote de COVID-19 como una pandemia.<sup>2</sup>

En México se reporta el primer caso de SARS-CoV-2 el 28 de febrero de 2020, presentando posteriormente un aumento exponencial en el número de afectados que hasta el mes de Agosto 2020, acumulan un total de 591 712 casos confirmados y 63 819 muertes. A nivel mundial se han identificado 25 118 689 casos confirmados acumulados y 844 312 muertes según estadísticas de la OMS y PAHO.<sup>3</sup>

La fisiopatología del virus comienza con la unión de la proteína S de la estructura viral con la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) expresada en las células del huésped y por medio de la Serina Proteasa Transmembrana tipo 2 (TMPRSS2) permite el desdoblamiento de la proteína S para la posterior entrada viral a las células hospederas y comenzar la replicación viral. Esta enfermedad puede afectar a los linfocitos T y como resultado se presenta una linfopenia en la mayoría de los pacientes.<sup>4,5</sup>

El proceso inflamatorio producido por la enfermedad y la apoptosis celular afecta la integridad de la barrera endotelial, presentando aumento de monocitos, neutrófilos y citocinas pro-inflamatorias (IL-6, IL-10, FNT), siendo principalmente afectadas las células endoteliales pulmonares, produciendo edema pulmonar y con ello una alteración en la transmisión alveolo-capilar de oxígeno causando posteriormente la insuficiencia respiratoria aguda. En casos más graves se produce una activación de los factores de coagulación, siendo susceptibles a presentar complicaciones tromboticas. Por lo tanto, las características importantes de esta enfermedad viral son el estado intenso de inflamación y un estado procoagulante, dando como consecuencia un estado microtrombótico generalizado.<sup>4</sup>

Esta enfermedad es de interés y preocupación mundial, pues se estima que aproximadamente 1 de cada 5 de los afectados presentarán un cuadro moderado a grave de la enfermedad, siendo mayormente afectados aquellos con alguna comorbilidad o inmunosupresión.<sup>6</sup>

Es de suma importancia la adecuada valoración y seguimiento de los pacientes sospechosos, ya que en la mayoría de los países se tiene acceso limitado a la RT-PCR para diagnosticar COVID-19, así como el uso de biomarcadores ya establecidos como son el Dímero D, Ferritina o IL-6 que resultan ser costosos para las instituciones y su disponibilidad es baja; Debido a esta problemática, en la atención inicial de estos pacientes, no nos permite determinar la gravedad de la enfermedad y establecer un tratamiento dirigido al paciente.<sup>3</sup>

El objetivo del siguiente estudio es la creación de un nuevo biomarcador de bajo costo y accesible para la mayor parte de las instituciones de salud como auxiliar diagnóstico que permita relacionar los parámetros básicos de la biometría hemática como lo son el Volumen Plaquetario Medio y el Índice Neutrófilo/linfocito, los cuales ya han sido estudiados por separado como indicadores de un estado de procoagulación y un estado inflamatorio sistémico agudo respectivamente, para establecer un grado de sospecha indirecta de infección por COVID19 en sus presentaciones clínicas de moderadas a severas y así poder ofrecer un tratamiento más específico y eficaz al paciente, logrando evitar el uso innecesario de recursos hospitalarios y farmacológicos.<sup>7 8 9 10 11 12 13 14 15 16</sup>

Esta nueva variable se denominó Factor de Corrección Microtrombótico y es el resultado de multiplicar el Volumen Plaquetario Medio por el Índice Neutrófilo/Linfocito y su fórmula es la siguiente: **FCMT= VPM X INL**

## **Materiales y Metodología**

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo de pacientes atendidos por sospecha de COVID19 según la definición de caso sospechoso vigente en la Clínica Hospital ISSSTE Nogales Sonora <sup>17</sup> en el periodo comprendido de 1 de Marzo al 30 de Julio del 2020.

Se incluyeron a todos los pacientes en su valoración inicial, donde se les realizó el protocolo de atención vigente como caso sospechoso de COVID19 y se les tomó muestra naso-faríngea para Prueba de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR sARS-CoV-2) realizada en el Laboratorio Estatal de Salud Pública Sonora. Se obtuvieron los datos de la atención inicial en relación a los parámetros de Biometría Hemática, resultado de PCR, edad y sexo.

El estudio fue dividido en tres fases, siendo la primera, la estandarización de las variables a usar las cuales fueron el Volumen Plaquetario Medio (VPM) y el Índice Neutrófilo/Linfocito (INL), el cual se obtiene dividiendo el número total de Neutrófilos entre el Número total de Linfocitos. (**INL= #total Neutrófilos/#total Linfocitos**) para poder calcular el nuevo Biomarcador según la fórmula antes mencionada: **FCMT= VPM x INL**. Esto comprendió el estudio de la población sana en el periodo del 1 de Enero del 2018 al 31 de Diciembre del 2019, donde se obtuvieron los resultados de la Biometría Hemática en relación a las variables a estudiar, contando como criterio de inclusión, a todos los hombres y mujeres de 20 a 80 años de edad y criterio de exclusión todos aquellos pacientes con alguna patología agregada. Se conformó una población de 3067 integrantes (n=3067) donde se estudió su comportamiento en relación a sexo y edad.

En la segunda fase del estudio, y con las variables estandarizadas, se procedió a comparar a los pacientes negativos y positivos a COVID19 mediante la variable Factor de Corrección Microtrombótico, donde la Hipótesis formulada fue de que el FCMT se eleva en pacientes con alta sospecha de COVID19 según la definición operativa vigente por la Secretaría de Salud y posteriormente confirmados con PCR de exudado nasofaríngeo para COVID19.

La tercera fase del estudio fue el proponer un valor de cohorte para el FCMT mediante la realización de Curva Característica Operativa del Receptor (Curva ROC) y con criterio de elección el mayor valor de Sensibilidad y Especificidad obtenido mediante este análisis.

Los grupos de estudio se conformaron de la siguiente manera:

**Grupo Sanos: (n= 3067)** Pacientes Sanos del periodo comprendido entre el 1 de Enero del 2018 al 31 de Diciembre del 2019. Negativos a COVID19 por su inexistencia en este periodo.

**Grupo Control: (n=30)** Pacientes atendidos por sospecha de COVID19 según la Definición Vigente dada por la Secretaría de Salud en el periodo comprendido entre el 1 de Marzo del 2020 al 30 de Julio del 2020 que resultaron con una PCR COVID19 negativa.

**Grupo Positivo COVID19: (n=114)** Pacientes atendidos por sospecha de COVID19 según la Definición Vigente dada por la Secretaría de Salud en el periodo comprendido entre el 1 de Marzo del 2020 al 30 de Julio del 2020 que resultaron con una PCR COVID19 positiva.

Cada uno de estos Grupos fue analizado estadísticamente y comparados mediante Curvas de Distribución normal, Gráficos de Dispersión, Tendencias y Correlaciones de Pearson. Aplicando un Nivel de Confianza del 95% (p<.05).

Se utilizó el Software XLSTAT 2020 4.1.1020 para Excel 2010

## Resultados

La primera parte del estudio fue la estandarización del comportamiento de las variables en el grupo Sanos, donde se estudiaron el número total de Volumen Plaquetario (VPM) e Índice Neutrófilo/Linfocito (INL) para poder calcular el Factor de Corrección Microtrombótico (FCMT) según la fórmula antes mencionada.

Se compararon por Género y Edad siendo los resultados los siguientes: en el sexo Femenino:

Grupos de Edad	VPM*	INL**	FCMT***
20	9.95	2.17	22.11
25	10.11	2.55	25.93
30	10.04	2.33	23.18
35	10.17	2.32	23.29
40	9.83	2.14	21.01
45	10.09	1.95	19.76
50	10.23	1.84	18.72
60	10.04	2.00	20.35
65	10.08	2.07	21.23
70	10.22	2.07	21.28
75	10.24	2.12	21.51
80	10.09	2.22	22.93
<b>Media Poblacional</b>	10.09	2.10	21.17
<b>Desviación Estándar</b>	0.86	0.93	9.70
<b>Límite Máximo</b>	12.00	5.00	55.50
<b>Límite Mínimo</b>	7	0.19	2.25
<b>Rangos</b>	6 a 13	0.1 a 6	2 a 56
<b>Valor de R****</b>	0.04	-0.13	-0.12
<b>Valor de P</b>	0.9904	0.8682	0.8298

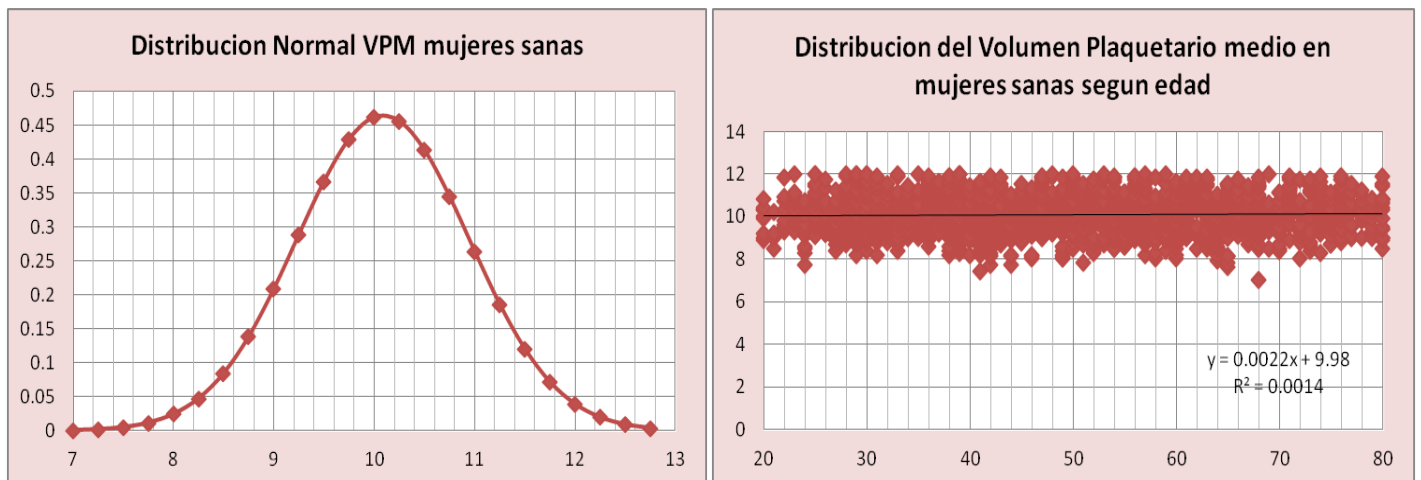
Tabla 1.- Datos Estadísticos de Grupo de Mujeres Sanas

\* VPM= Volumen Plaquetario Medio

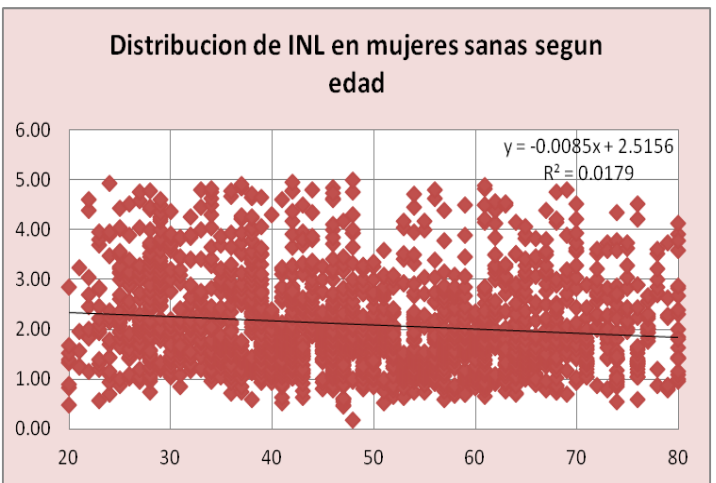
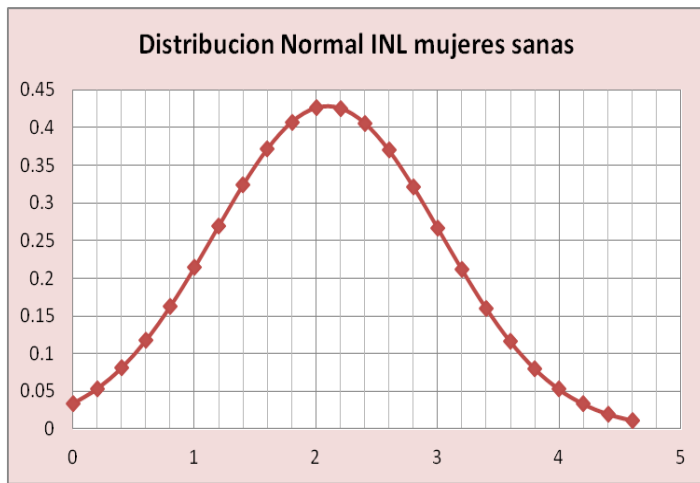
\*\* INL= Índice Neutrófilo/Linfocito

\*\*\* FCMT= Factor de Corrección Microtrombotico

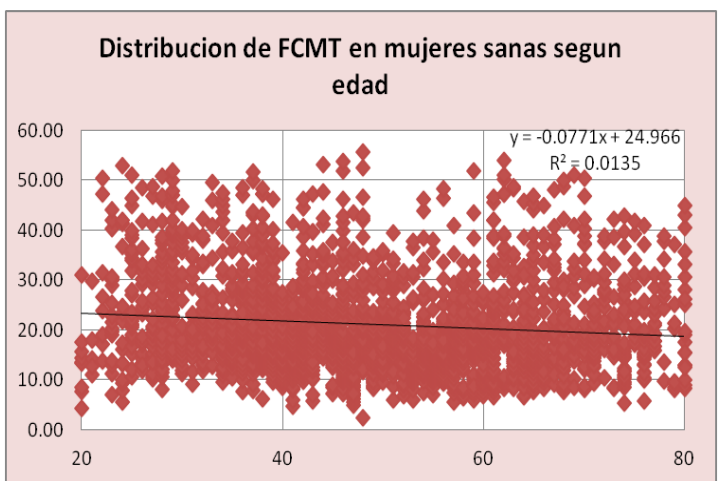
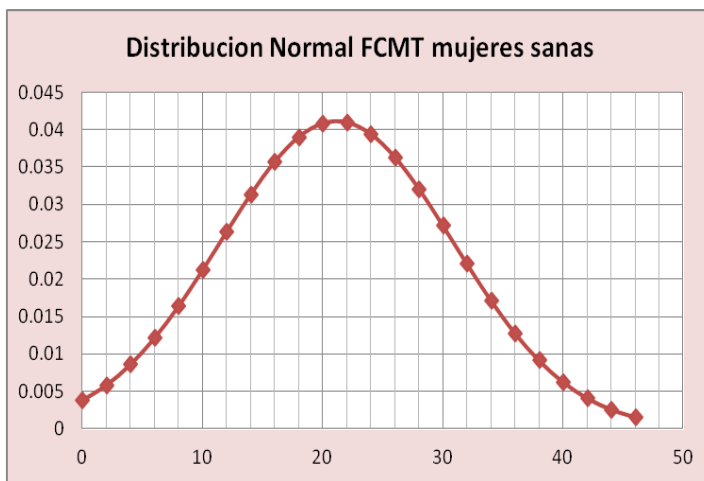
\*\*\*\* Coeficiente de Correlación de Pearson



Gráfica 1.- Distribución Normal del Volumen Plaquetario en Mujeres Sanas según grupos de edad.



Gráfica 2.- Distribución Normal del Índice Neutrófilo/Linfocito en Mujeres Sanas según grupos de edad.



Gráfica 3.- Distribución Normal del Factor de Corrección Microtrombótico en Mujeres Sanas según grupos de edad.

Se observó que en el sexo femenino ninguna de las variables estudiadas muestran cambios estadísticamente significativos ( $p < 0.05$ ) en los grupos de edad y sus relaciones son nulas o débiles de acuerdo al Coeficiente de Correlación de Pearson. Se concluye que la edad en mujeres, no es un determinante en este tipo de variables.

En relación al sexo Masculino:

Grupos de Edad	VPM*	INL**	FCMT***
20	10.29	1.76	18.63
25	9.85	2.06	20.40
30	9.99	1.77	17.53
35	10.02	2.05	20.51
40	10.28	1.81	18.60
45	10.14	1.91	19.14
50	10.07	2.00	20.05
60	10.14	2.07	21.32
65	10.11	2.36	24.07
70	10.12	2.29	23.31
75	9.69	2.47	23.77

80	9.87	2.52	25.24
<b>Media</b>	10.10	2.07	20.91
<b>Desviación Estándar</b>	0.91	1.03	10.53
<b>Límite Máximo</b>	12.00	6.00	66.00
<b>Límite Mínimo</b>	7.10	0.46	4.38
<b>Rangos</b>	6 a 13	.1 a 6.5	4 a 67
<b>Valor de R</b>	-0.03	0.17	0.16
<b>Valor de P</b>	0.8487	0.9573	0.9646

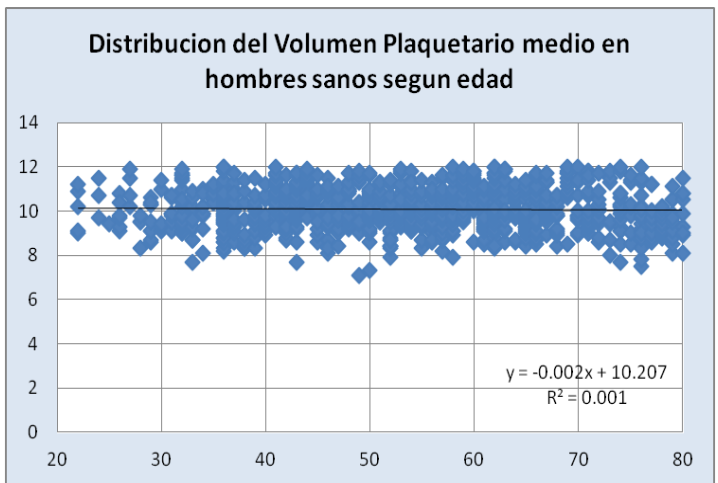
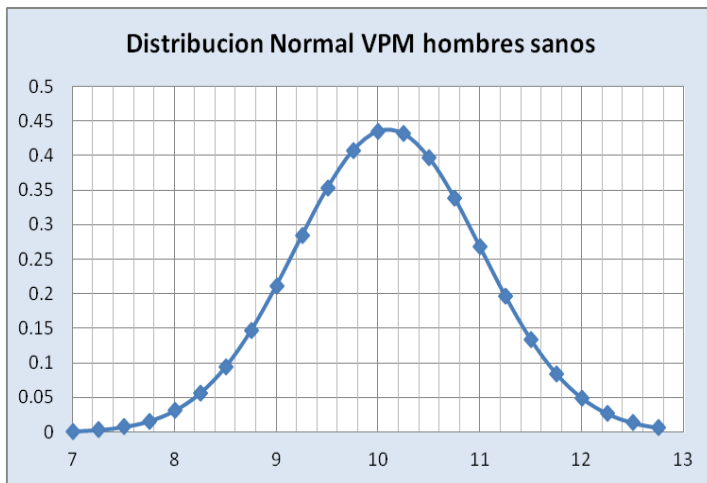
Tabla 2.- Datos Estadísticos de Grupo de Hombres Sanos

\* VPM= Volumen Plaquetario Medio

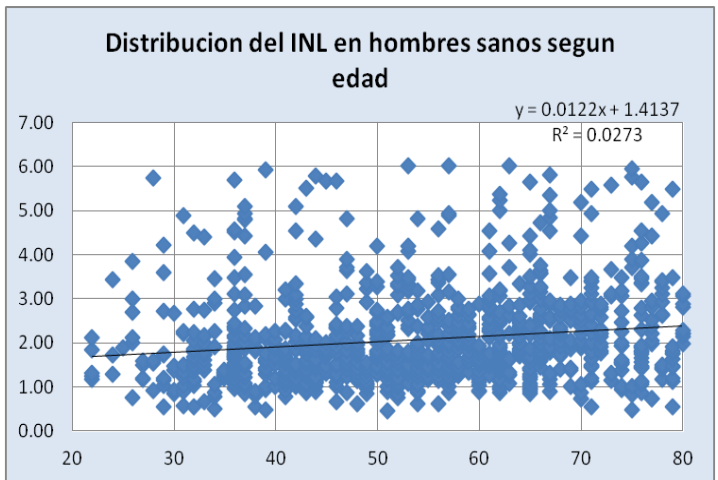
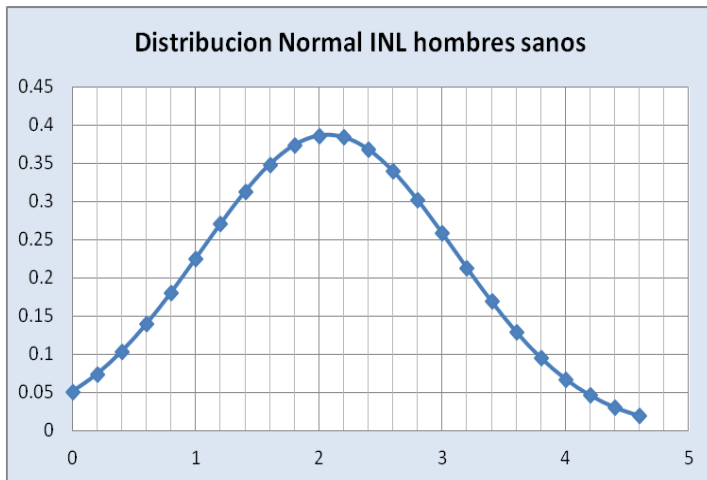
\*\* INL= Índice Neutrófilo/Linfocito

\*\*\* FCMT= Factor de Corrección Microtrombótico

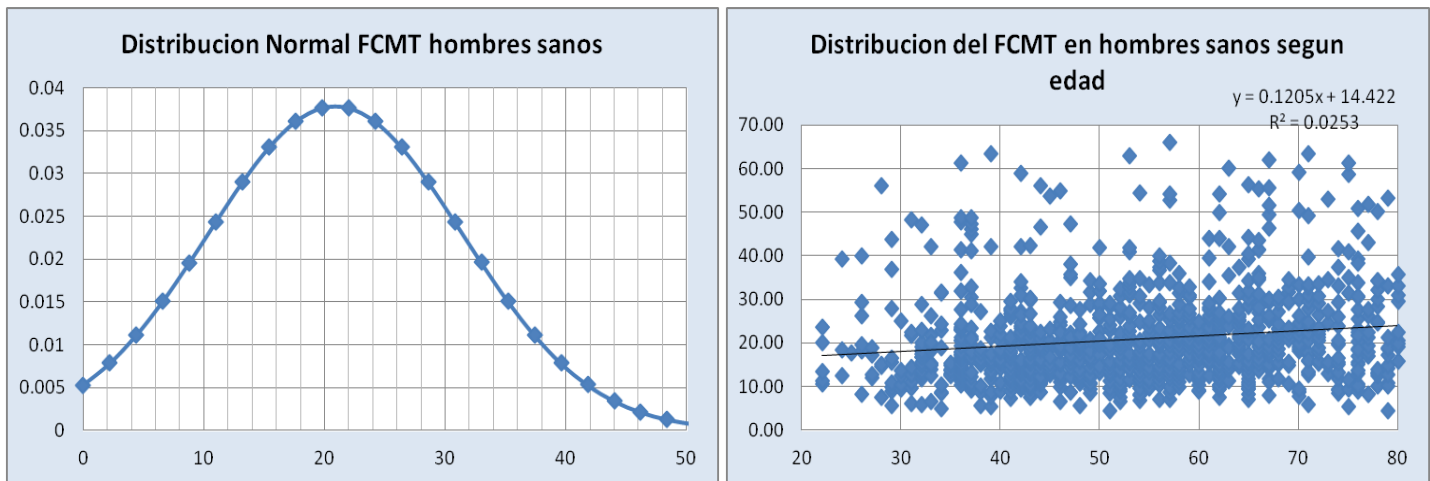
\*\*\*\* Coeficiente de Correlación de Pearson



Gráfica 4.- Distribución Normal del Volumen Plaquetario en Hombres Sanos según grupos de edad.



Gráfica 5.- Distribución Normal del Índice Neutrófilo/Linfocito en Hombres Sanos según grupos de edad.



Gráfica 6.- Distribución Normal del Factor de Corrección Microtrombótico en Hombres Sanos según grupos de edad.

Se observó que en el sexo masculino ninguna de las variables estudiadas muestran cambios estadísticamente significativos ( $p < 0.05$ ) en los grupos de edad y sus relaciones son nulas o débiles de acuerdo al Coeficiente de Correlación de Pearson. Se concluye que la edad en hombres no es un factor determinante en este tipo de variables.

Al comparar hombres y mujeres:

Comparación Mujeres vs Hombres sanos			
Variable	VPM*	INL**	FCMT***
Valor de R****	0.02	-0.11	-0.10
Valor de P	0.7456	0.5898	0.4982

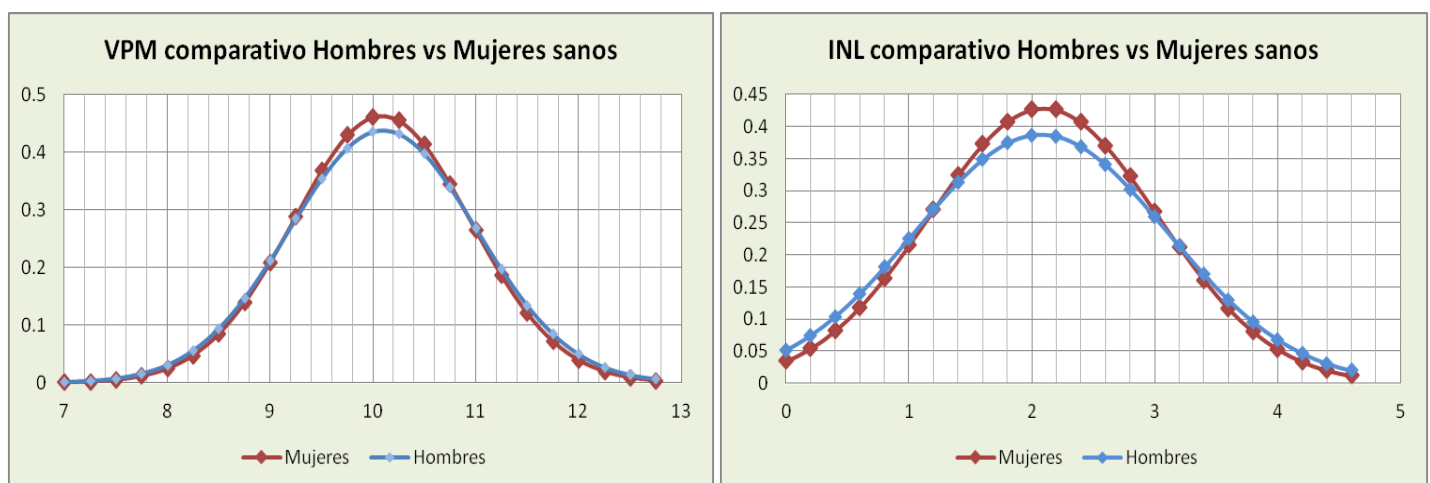
Tabla 3.- Datos Estadísticos de la comparación de Hombres vs Mujeres Sanos

\* VPM= Volumen Plaquetario Medio

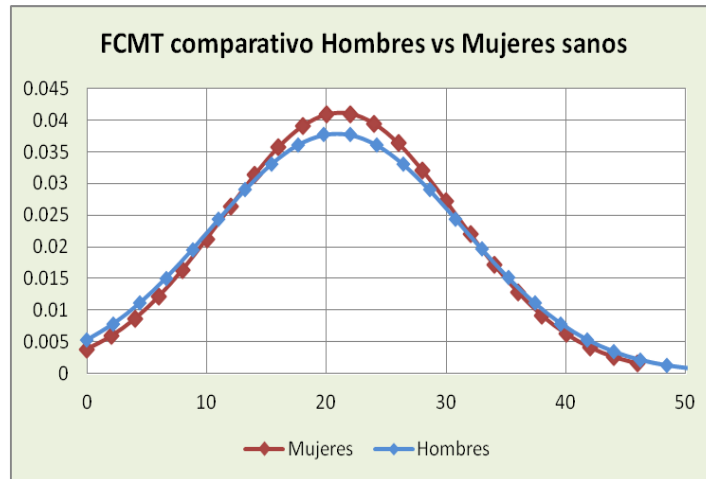
\*\* INL= Índice Neutrófilo/Linfocito

\*\*\* FCMT= Factor de Corrección Microtrombótico

\*\*\*\* Coeficiente de Correlación de Pearson



Gráfica 7.- Comparativo de Volumen Plaquetario Medio e Índice Neutrófilo/Linfocito entre Hombres vs Mujeres Sanos



Gráfica 8.- Comparativo del Factor de Corrección Microtrombótico entre Hombres vs Mujeres Sanos

No existen diferencias estadísticamente significativas y las relaciones entre los dos géneros son nulas o débiles de acuerdo al Coeficiente de Correlación de Pearson.

Se llega a la conclusión de que se puede trabajar con un grupo comprendido entre hombres y mujeres de 20 a 80 años para fines de este estudio (n=3067).

En la segunda fase del estudio comparamos el comportamiento del Grupo Sano (n=3067), Grupo Control (n=30) y el Grupo Positivo COVID19 (n=114) en relación a estas variables:

Grupo Sanos vs Grupo Control			
Variable	VPM*	INL**	FCMT***
Valor de P	p= 0.64	p= 0.26	p= 0.39

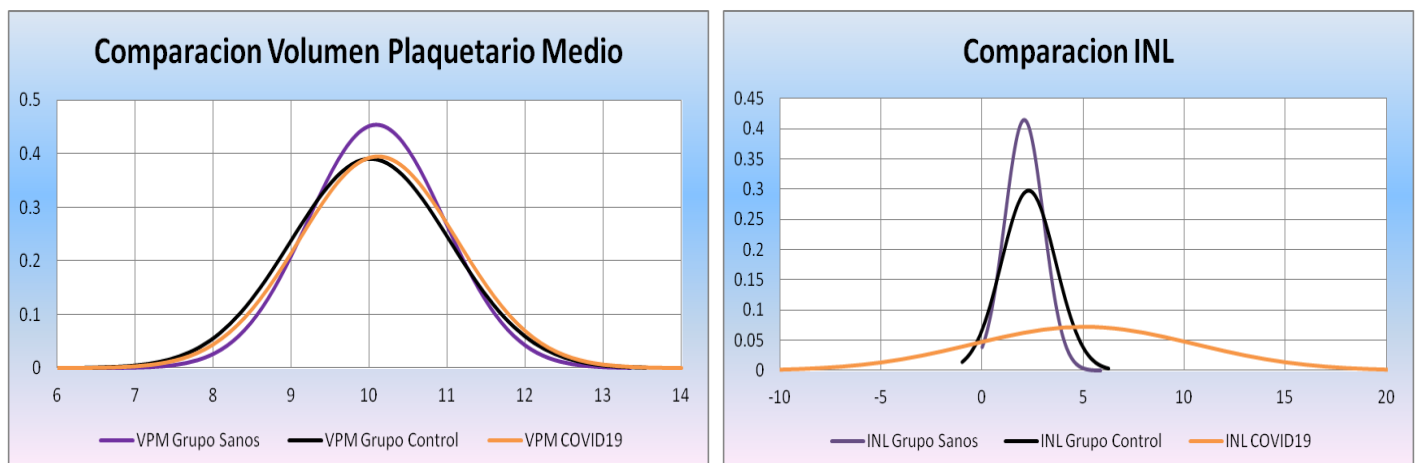
Grupo Control vs Grupo Positivo COVID19			
Variable	VPM*	INL**	FCMT***
Valor de P	p= 0.66	p= 0.007	p= 0.0057

Tabla 4.- Datos Estadísticos de la comparación de Grupos Sanos vs Grupo Control vs Grupo Positivo COVID-19

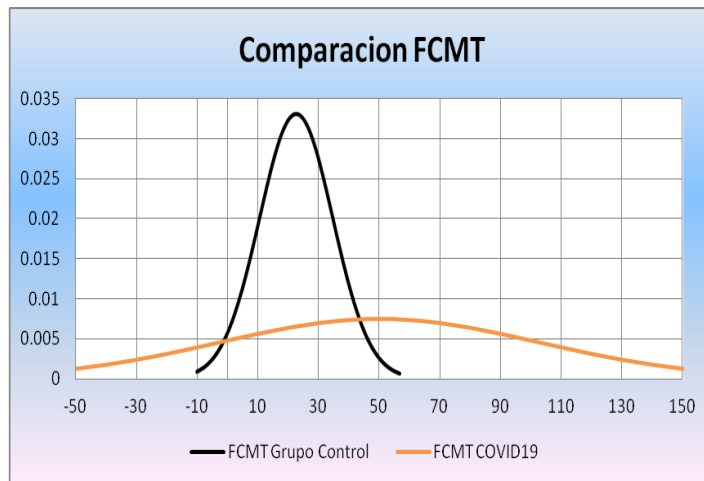
\* VPM= Volumen Plaquetario Medio

\*\* INL= Índice Neutrófilo/Linfocito

\*\*\* FCMT= Factor de Corrección Microtrombótico



Gráfica 9.- Comparativo de Volumen Plaquetario Medio e Índice Neutrófilo/Linfocito entre Grupo Sanos vs Grupo Control vs Grupo Positivo COVID19

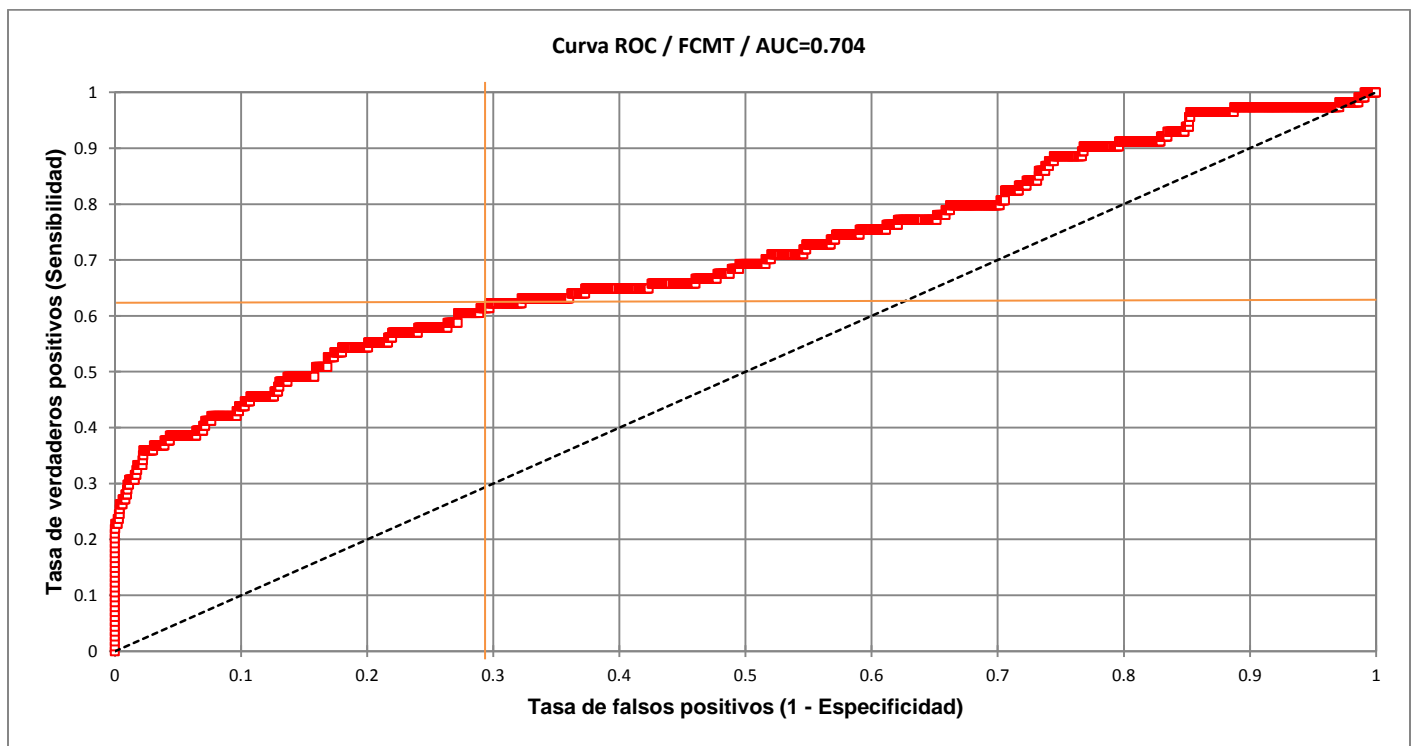


Gráfica 10.- Comparativo del Factor de Corrección Microtrombótico entre Grupo Control vs Grupo Positivo COVID19

El Grupo de Sanos se comporta muy similar al Grupo Control con valores de P no significativos por lo que se confirma que en población sana y pacientes con resultado de PCR negativo a COVID19, estas variables no se alteran.

Al observar el comportamiento del Grupo Positivo a COVID19, vemos que el INL y el nuevo biomarcador propuesto, muestran elevación estadísticamente significativa ( $P < 0.05$ ) por lo que podemos afirmar que existe una relación entre la elevación de estas variables en pacientes con PCR positiva a COVID19.

En la tercera fase del estudio se obtuvo un valor de cohorte según el análisis estadístico de la Curva ROC; Se obtuvo un valor de 29.28 para el FCMT, siendo éste el que obtuvo el mayor valor de Sensibilidad y Especificidad como prueba auxiliar diagnóstica para COVID19. Siendo valores normales y en población sana menores a 29.28 y valores por arriba de este, podrían orientarnos a un cuadro infeccioso por COVID19 con características inflamatorias agudas y protrombóticas. (Cuadro de moderado a severo clínicamente).



Gráfica 11.- Análisis Estadístico ROC para establecer nivel de Cohorte del Factor de Corrección Microtrombótico

	<b>Valor</b>	<b>IC 95%</b>
<b>Sensibilidad</b>	54.4 %	45.2 % a 63.2 %
<b>Especificidad</b>	82 %	80.6 % a 83.3 %
<b>Valor Predictivo Positivo</b>	10 %	7.9 % a 12.6 %
<b>Valor Predictivo Negativo</b>	98 %	97.4 % a 98.5 %
<b>Exactitud</b>	81 %	79.6 % a 82.3 %
<b>LR+</b>	3.02	2.51 a 3.63
<b>LR-</b>	0.56	0.45 a 0.68

Tabla 5.- Pruebas Estadísticas para Test Diagnóstico Factor de Corrección Microtrombótico con valor de cohorte en 29.28

El resultado del análisis de esta variable (FCMT) con un nivel de cohorte en 29.28, muestra un Valor Predictivo Negativo del 98%, siendo esta prueba auxiliar de diagnóstico, más útil en descartar la enfermedad con características inflamatorias y microtrombóticas por COVID19.

## Discusión

El Factor de Corrección Microtrombótico (FCMT) mostró una elevación significativa en pacientes con alta sospecha de COVID19 y que posteriormente fueron confirmados mediante la realización de PCR de exudado nasofaríngeo para COVID19. No siendo así en la población sana estudiada y en los pacientes que mostraron un resultado negativo en la PCR.

Esta variable estudiada toma en cuenta dos factores, uno de activación plaquetaria y otro de inflamación aguda, esto refleja una de las tantas condiciones fisiopatológicas ocasionadas por el COVID19 y que uno de sus resultados finales es la formación de microtrombos generalizados, en especial en la circulación pulmonar, dificultando el intercambio de oxígeno en los capilares alveolares, siendo la causa más importante de deterioro del paciente, llevándolo a necesitar Ventilación Mecánica Invasiva en los casos más graves.<sup>4</sup>

Estudios diversos han demostrado que el uso de esteroides, principalmente Dexametasona, en pacientes hospitalizados por Neumopatía por COVID19, tienen menor incidencia de uso de Ventilación Mecánica Invasiva. Esto, aunado al uso de anticoagulantes del tipo de la Enoxaparina, son de gran ayuda para el tratamiento y conllevan a una menor tasa de mortalidad.<sup>18 19</sup>

Desgraciadamente, existen adversidades en la mayor parte de las clínicas en México, donde no se tiene acceso a este tipo de medicamentos o su surtimiento resulta ser escaso. Incluso no se tienen resultado rápidos en la prueba confirmatoria de PCR COVID19, siendo el tiempo promedio entre 3 y 10 días para su reporte. Los Biomarcadores ya estudiados como los son el Dímero D , IL-6 y Ferritina, resultan ser costosos y con baja accesibilidad en la mayor parte de las instituciones de salud en México. Esta situación lleva al personal médico que atiende este tipo de pacientes, a la disyuntiva de utilizar o no tratamientos tempranos con este tipo de fármacos.

Nuestra prueba auxiliar diagnóstica evaluada, permitiría un resultado rápido y orientaría al personal médico, primero a descartar los casos con características inflamatorias agudas y protrombóticos en pacientes con alta sospecha de COVID19 (Valor Predictivo Negativo del 98%) y en segundo a administrar o no tratamiento anticoagulante temprano.

El impacto Costo/Beneficio de otorgar o no tratamientos tempranos a este tipo de pacientes, es de un gran relevancia en cualquier Institución de Salud en México.

## Conclusiones

El Factor de Corrección Microtrombótico, mostró una capacidad aceptable en descartar pacientes con alta sospecha de COVID19 y que posteriormente fueron corroborados con resultado negativo de PCR. Esto con un valor de cohorte por debajo de 29.28.

Parece ser un marcador útil para orientar al personal de salud en la evaluación y tratamiento de pacientes con alta sospecha de COVID19, sin embargo es un estudio limitado en su número de población.

Se necesitan más estudios con muestras o poblaciones más grandes para poder confirmar su utilidad. Así mismo se necesita establecer si existe o no relación entre los valores de Dímero D y el biomarcador propuesto.

## Bibliografía

- 1.- Organización Mundial de la Salud. (2020). Nuevo coronavirus 2019: preguntas y respuestas sobre la enfermedad por coronavirus (COVID-19). 15 de agosto de 2020, de OMS Sitio web: <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/q-a-coronaviruses>
- 2.- Organización Mundial de la Salud. (2020). COVID-19: cronología de la actuación de la OMS. 01 de agosto de 2020, de OMS sitio web: <https://www.who.int/es/news-room/detail/27-04-2020-who-timeline---covid-19>
- 3.- Organización Mundial de la Salud. (2020). WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. 31 de agosto de 2020, de OMS Sitio web: <https://covid19.who.int/>
- 4.- Wiersinga W. J; Rhodes A; Cheng A. C; Peacock S. J. & Prescott H. C. (10 de Junio de 2020). Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Journal of the American Medical Association*, 324(8), 782–793.
- 5.- Yuki, K., Fujjogi, M., & Koutsogiannaki, S. (2020). COVID-19 pathophysiology: A review. *Clinical immunology (Orlando, Fla.)*, 215, 108427. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108427>
- 6.- Gandhi R. T; Lynch J. B & Del Rio C. (24 de abril de 2020). Mild or Moderate Covid-19. *The New England Journal of Medicine*
- 7.- Pedro Pabon Osuna; Felix Nieto Ballesteros; et al (1998). Influencia del volumen Plaquetario medio sobre el pronóstico a corto plazo del infarto agudo de miocardio. *Revista Española de Cardiología*; vol 51 Número 10; pág. 816 a 822.
- 8.- Diego Martínez Urbistondo; et al (2016). El Índice Neutrófilo/linfocito como marcador de disfunción sistémica endotelial en sujetos asintomáticos. *Revista de la Sociedad Española de Nefrología*. *Nefrología* 2016;36(4): 397 a 403; [www.revistanefrologia.com](http://www.revistanefrologia.com)
- 9.- Alonso Gutierrez Romero; et al (2013). Volumen Plaquetario Medio: el tamaño si importa. *Medicina Interna de México*; Volumen 29, Número 3, Mayo Junio 2013.
- 10.- AM. Agustino; et al (2002). Recuento de Plaquetas y Volumen Plaquetario medio en una población sana. *Revista de*

Diagnóstico Biológico. Volumen 51, Número 2, Abril Junio 2002.

- 11.- Raúl Carrillo Esper; et al (2013). Volumen Plaquetario medio. Su significado en la práctica clínica. Revista de Investigación Médica Sur México. Enero Marzo 2013;20 (1): 17 a 20 pág..
- 12.- Daniel A; et al (2015). Volumen Plaquetario medio como marcador pronóstico en pacientes con síndrome coronario agudo. Revista Argentina de Cardiología. 2015;83:293 a 299 pág.. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v83.i4.5545>.
- 13.- Jorge Luis Vélez; et al (2017), ¿ Es el Volumen Plaquetario un predictor de mortalidad en sepsis ?. Revista Facultad de Ciencias Medicas Quito Ecuador. 2017; 42 (1): 83-88
- 14.- Jingyuan Liu; et al (2020). Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Severe Illness Patients with 2019 Novel Coronavirus in the Early Stage. <https://doi.org/10.1101/2020.02.10.20021584> MedRxiv
- 15.- José David Sáenz López; et al (2020) Predictores de Mortalidad en Pacientes con COVID-19. Archivos de Medicina. Vol.16 No. 2:6. [www.imedpub.com](http://www.imedpub.com)
- 16.- Luis Basbus; et al (2020). Índice Neutrófilo-Linfocito como factor pronóstico de COVID19. Medicina Buenos Aires Argentina. 2020;80
- 17.- Triage Respiratorio en Atención Primaria, Dirección General de Calidad y Educación en Salud - Subsecretaría de Integración y Desarrollo del Sector Salud México; [http://www.calidad.salud.gob.mx/site/docs/triage\\_respiratorio\\_atencion\\_primaria.pdf](http://www.calidad.salud.gob.mx/site/docs/triage_respiratorio_atencion_primaria.pdf)
- 18.- Recomendaciones de Tromboprofilaxis y Tratamiento Antitrombótico en pacientes con COVID-19. Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia
- 19.- The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19 - Preliminary Report. The New England Journal of Medicine. July 2020