



## Perfiles composicionales de la fórmula leucocitaria como predictores de enfermedad severa en pacientes con infección por SARS-CoV2

» Leonardo José Enciso Olivera <sup>1</sup>  
» Viviana Alejandra Rodríguez Romero <sup>2</sup>  
» Angie Lorena Mejía Cano <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hospital Universitario de La Samaritana

<sup>2</sup> Pontificia Universidad Javeriana

**Objetivo:** La predicción del riesgo de desarrollar enfermedad severa o crítica en pacientes con infección por SARS-CoV2 requiere la utilización de modelos complejos que incluyen variables clínicas y prueba de laboratorio que no están disponibles en todos los centros que atienden esta población. Diferentes variaciones de la relación entre poblaciones de leucocitos han demostrado tener implicaciones pronósticas, posiblemente asociadas con mecanismos fisiopatológicos. Al ser el hemograma una prueba ampliamente disponible el desarrollo de un modelo de asociación para identificar los casos con mayor riesgo de enfermedad severa o crítica basado en las alteraciones propias del mismo, puede permitir su aplicación en diferentes escenarios clínicos con recursos limitados.

El objetivo principal de este estudio fue establecer si existía asociación entre la composición de la fórmula leucocitaria al momento del diagnóstico y el desarrollo de enfermedad severa, crítica o muerte en pacientes de 18 años o más con

diagnóstico confirmado de infección por SARS-CoV2.

Los objetivos específicos fueron describir los perfiles composicionales de la fórmula leucocitaria al momento de la presentación inicial en pacientes con infección por SARS-CoV2, utilizando los métodos de análisis composicional, describir las características clínicas, alteraciones de laboratorio y supervivencia global de los pacientes mayores de 18 años con infección con SARS-CoV2 e identificar variables clínicas o de laboratorio asociadas con el riesgo de desarrollar enfermedad severa, crítica o muerte en pacientes mayores de 18 años con infección por SARS-CoV2.

**Materiales y métodos:** Este estudio fue observacional analítico de tipo cohorte retrospectiva. Se incluyeron pacientes hombres y mujeres de 18 años o más, con diagnóstico de infección por SARS-CoV2 confirmada mediante prueba molecular de hisopado nasofaríngeo y que hubieran sido atendidos en urgencias u

**Autor para correspondencia:** Leonardo José Enciso Olivera

**Correo electrónico:** leonardo.joenol@gmail.com

Sociedad Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

hospitalización de una institución de referencia en la ciudad de Bogotá entre el 15 de marzo de 2020 y el 01 de julio de 2021, que tuvieran datos reportados del hemograma, generado por un analizador hematológico automático en las primeras 24 horas del ingreso, información registrada en la historia clínica de la evolución y específicamente del desarrollo de enfermedad severa o crítica e información respecto al estado vital al momento del egreso. Fueron excluidos pacientes que hubieran recibido tratamiento con quimioterapia citotóxica para tratamiento de cualquier tipo cáncer en las últimas cuatro semanas previas al ingreso al hospital, aquellos con diagnóstico de falla medular congénita o adquirida, receptores de trasplante de órgano sólido a de progenitores hematopoyéticos, pacientes con diagnóstico de inmunodeficiencia primaria o adquirida.

Los casos fueron identificados mediante los códigos de egreso y las historias clínicas fueron revisadas retrospectivamente, registrando la información en una base de datos dedicada y con acceso restringido. El tamaño de la muestra se calculó con base en el tamaño del efecto esperado, basado en información previa del efecto del cambio en la fórmula leucocitaria en pacientes con infección por SARS-CoV2. La hipótesis es que, considerando la composición de la fórmula leucocitaria al momento del diagnóstico, existían al menos dos grupos con riesgos diferentes de desarrollar enfermedad severa o crítica. Para un OR esperado entre los grupos de 2, con una significancia de 0.05 y un poder del 80% se estimó de muestra de 530 sujetos.

Al ser la fórmula leucocitaria una composición, el análisis se basó en los principios del análisis composicional como fue descrito por Aitchison. Los datos del hemograma fueron procesados de manera inicial, realizando una eliminación de ceros por un método bayesiano multiplicativo. Una vez obtenida la matriz se realizó la identificación de grupos mediante el algoritmo de k-medias y el

método de silueta. Las características clínicas de los grupos identificados por el paso inicial fueron comparadas utilizando métodos apropiados para variables cuantitativas o proporciones. Se formuló finalmente un modelo de asociación utilizando una regresión logística, teniendo como variable de resultado el desarrollo de enfermedad crítica o severa, siendo la exposición el conglomerado al que fue asignado cada sujeto basado en la composición de la fórmula leucocitaria al diagnóstico y controlando por covariables que fueron diferentes entre los grupos. Todos los análisis fueron realizados en el paquete Robcompositions en el software de uso libre R.

**Resultados:** Fueron registrados 672 pacientes de los cuales fueron excluidos 27. Los motivos de exclusión fueron: diagnóstico por infección por VIH en 21 registros y datos incompletos en la fórmula leucocitaria al momento del diagnóstico en los restantes. Fueron incluidos 645 pacientes de los cuales 389 (60 %), eran hombres. El promedio de edad para toda la población fue de 57.33 años (DE 16.88), sin diferencias entre hombres y mujeres (58 y 59 años respectivamente). En cuanto a los síntomas al momento del ingreso, el más frecuente fue la disnea en 492 casos (76.3 %) seguido de tos en 490 (76 %). Con respecto a las comorbilidades, 283 pacientes (43.87 %) no registraban ningún antecedente. La comorbilidad más frecuente fue la hipertensión arterial, la cual se presentó en 228 sujetos (35.3 %). Ninguno de los pacientes que tenía antecedentes de cáncer, se encontraba en tratamiento con quimioterapia al momento del registro de la información.

En total, 181 pacientes fallecieron durante la hospitalización (28.06 %). Se identificaron diferencias entre las características clínicas de los pacientes fallecidos y supervivientes las cuales se presentan en la tabla 4. Se encontró evidencia en contra del supuesto de normalidad en algunas variables, las cuales se describieron por la mediana y el rango intercuartílico.

El porcentaje de hombres fue mayor en el grupo de los fallecidos (57.5 % vs. 67.4 % en vivos y fallecidos, respectivamente (valor  $p < 0.001$ )). Adicionalmente, el grupo de pacientes que fallecieron tuvo un mayor promedio de edad al momento del ingreso, una menor saturación de oxígeno y una mayor frecuencia respiratoria al ingreso. Las comorbilidades como hipertensión, EPOC y diabetes mellitus, fueron más frecuentes en el grupo de pacientes que no sobrevivieron. Los hallazgos radiológicos fueron clasificados como típicos en el 78.9 % de los casos (509 pacientes) y 41 pacientes (6.4 %), tenían una tomografía negativa al momento del ingreso. El promedio de la fracción inspirada de oxígeno para todo el grupo al momento del ingreso fue de 36.94 (DE 22.20) y la relación  $PaO_2/FiO_2$  fue de 234.09 (DE 101.76). Las alteraciones de la oxigenación y el compromiso radiológico fueron más prominentes en los fallecidos que en los supervivientes. Fueron registrados los resultados de laboratorios al ingreso como se presentó en el formato de recolección (anexo 3). El valor promedio de deshidrogenasa láctica fue de 369.2 U/L [DE 536.46; (valores normales 98 a 192 U/L)]. Para la bilirrubina total, el promedio fue de 0.91 mg/dl [DE 0.96; (valores normales: 0.3 a 1.2 mg/dl)] y para la bilirrubina directa de 0.26 mg/dl [DE 0.43; (valores normales: 0.1 a 0.5 mg/dl)]. Los valores del dímero D, la ferritina y la troponina se describieron por la mediana y el rango intercuartílico, al encontrar evidencia en contra del supuesto de normalidad. La mediana del dímero D fue de 585 ng/ml [0 a 34 505 ng/ml; (valores normales: 0 a 231 ng/ml)] y para la ferritina de 503 ng/ml [0 a 8454 ng/ml; (valores normales: 11 a 306.8 ng/ml)]. Para la troponina I, la mediana fue de 7.8 pg./ml [0 a 11 986 pg./ml; (valores normales: 0 a 11.6 pg./ml)]. El dato del paciente con el valor máximo de troponina I fue confirmado y correspondió a un caso que ingreso en condición crítica, falleciendo el mismo día del ingreso. De igual forma, los tres casos con valores de dímero

D mayores de 30 000 ng/ml, correspondieron a pacientes que ingresaron en condición crítica y de los cuales dos fallecieron.

Aunque se encontraron diferencias en algunos laboratorios entre el grupo de supervivientes y fallecidos, las que se consideraron clínicamente más relevantes fueron las diferencias en los niveles de dímero D, deshidrogenasa láctica, ferritina y troponina I, los cuales fueron más altos en el grupo de pacientes fallecidos.

Se registraron 181 muertes correspondientes al 28.06 % de los casos. La mortalidad fue de 31.4% en los hombres y de 23% en las mujeres, lo que evidencia asociación entre el sexo masculino y el evento muerte con un RR de 1.36 (IC 95 % 1.08 a 1.70). Se identificaron diferencias en la mortalidad por grupos de edad. Para efectos del análisis se construyeron cuatro grupos incluyendo los pacientes entre 18 y 40 años, de 40 a 60 años, de 60 a 80 años y los mayores de esta edad. Los pacientes mayores de 60 años tuvieron un riesgo relativo de muerte de 4.27 comparados con el grupo de pacientes menores de 40 años.

El conjunto de datos del hemograma al momento del diagnóstico estuvo disponible en todos los casos. Los valores absolutos del recuento de neutrófilos, linfocitos, monocitos, eosinófilos y basófilos fueron utilizados para la creación de la composición. Como primer paso se realizó el análisis de la estructura de ceros. Considerando la naturaleza de los ceros existentes fueron considerados ceros de redondeo, equivalentes a valores que se encuentran por debajo del límite de detección del equipo.

Fueron identificados nueve diferentes patrones de ceros. El porcentaje global de celdas con valor cero fue de 11.16%. En total 51.94% de los casos tenían datos completos. El componente con mayor proporción de valores en cero fueron los eosinófilos. Se realizó entonces el cierre de la composición para un valor de 100. Se realizó el reemplazo de los valores cero utilizando el algoritmo de reemplazo bayesiano multiplicativo

implementado en CodaPack3. Se verificó que el conjunto de datos no tuviera datos faltantes.

La descripción de la composición se realizó mediante el centro y la matriz de variación como se describe en los métodos. Los valores fueron estimados antes y después del reemplazo de ceros. Solamente los casos con valores completos fueron incluidos para la estimación.

La componente con mayor porcentaje fueron los neutrófilos. El porcentaje de eosinófilos tuvo un alto porcentaje de ceros lo cual explica la variación en esta componente luego del reemplazo.

El análisis gráfico sugería la existencia de al menos dos grupos diferentes en los datos cuando se analizan solo en términos de la composición leucocitaria del hemograma al momento del ingreso. El análisis de la gráfica sugería la existencia de dos grupos, separados por los valores en el coordinado  $ilr_1$ . Se decidió entonces realizar un agrupamiento de los datos por el algoritmo de k-medias, decidiendo el número de grupos basándose en el índice de Calinski y el método de silueta.

El número de grupos seleccionado fue de dos. Aunque el método de silueta mostraba un valor alto en cuatro grupos, al realizar el agrupamiento los mismos quedaban conformados por un número muy limitado de casos.

Los pacientes del grupo dos presentaron una mayor carga sintomática con una mayor proporción de pacientes con tos, disnea, mialgias, fiebre y disgeusia, además de una mayor frecuencia respiratoria y una menor saturación al momento del ingreso. Estos datos sugieren una mayor severidad en la presentación clínica al momento del ingreso en dicho grupo. El promedio de edad fue similar entre los dos grupos. No se identificaron diferencias en la frecuencia de comorbilidades entre los pacientes agrupados por la composición del leucograma al momento del ingreso.

La frecuencia de una presentación radiológica típica de infección por SARS-CoV2 fue mayor en los pacientes del grupo 2. Así mismo el número

de lóbulos comprometido en promedio fue más alto. El trastorno de la oxigenación fue mayor en el grupo dos, con una  $FiO_2$  en promedio más alta y una relación  $PaO_2/FiO_2$  inferior con respecto al grupo uno. Estos hallazgos sugieren que además de una presentación clínica más severa, los pacientes del grupo dos se presentan con una mayor severidad de daño pulmonar sin que estas diferencias sean atribuibles a diferencias en la edad o las comorbilidades.

El porcentaje de pacientes fallecidos fue mayor en los pertenecientes al grupo composicional 2, existiendo asociación entre el grupo composicional y este desenlace (chi-cuadrado 11.69, valor  $p < 0.001$ ). El riesgo relativo de muerte de los pacientes pertenecientes al grupo 2 fue de 1.55 (IC 95% 1.21 a 2.01; valor  $p = 0.0005$ ).

El porcentaje de pacientes que desarrolló enfermedad crítica fue mayor entre los clasificados como pertenecientes al grupo 2. El riesgo relativo de enfermedad crítica en los pacientes pertenecientes al grupo 2 fue de 1.46 (IC 95% 1.19 a 1.79).

Para evaluar si la asociación entre el grupo composicional y la muerte se mantenía al controlar con otras variables se realizó una regresión logística incluyendo como variable de respuesta el estado vital y como predictores el grupo composicional como una variable discreta y otras variables identificadas como significativas en el análisis descriptivo presentado anteriormente. Aunque se planteó inicialmente una regresión binomial para realizar la estimación de los riesgos relativos, no se logró convergencia luego de múltiples formulaciones y se presentan los datos como Odds Ratios (OR) estimados por el modelo de regresión logística.

El OR crudo para mortalidad de presentar un perfil composicional de la formula leucocitaria correspondiente al grupo 2 fue de 1.86 (1.31 a 2.63) y de 1.67 (1.11 a 2.52) cuando se ajustó por la PaFi, el recuento de plaquetas, los valores de dehidrogenasa láctica y la hemoglobina.

**Conclusiones:** La fórmula leucocitaria al momento del diagnóstico en pacientes con infección por SARS-CoV2 permite identificar un grupo de pacientes con mayor riesgo de enfermedad severa, crítica y muerte independiente de la edad y las comorbilidades. La extensión de estos hallazgos a un modelo de predicción puede

permitir la implementación de una herramienta para detección de casos con mayor riesgo de complicaciones y la mejor planeación de la monitorización y las estrategias de tratamiento.

**Palabras Clave:**

COVID-19; leucograma; análisis composicional.

**Figuras y Tablas:**

**Tabla 1.**

	Cluster 1	Cluster 2	p-Value
n	342	302	
Lóbulos comprometidos (media (SD))	3.37 (1.51)	3.69 (1.21)	0.004*
PaO2 (mean (SD))	71.65 (19.55)	71.47 (24.28)	0.923
FiO2 (mean (SD))	34.00 (19.42)	40.26 (24.59)	<0.001**
PaO2/FiO2 (mean (SD))	245.76 (98.46)	221.48 (103.91)	0.003*
LDH U/L (mean (SD))	325.62 (349.03)	416.07 (680.24)	0.036*
Dímero D ng/ml (mean (SD))	1329.35 (2545.04)	1134.64 (2324.22)	0.319
Ferritina ng/ml (mean (SD))	725.70 (964.03)	950.12 (1136.95)	0.008*
Plaquetas x 10 <sup>3</sup> /µl (mean (SD))	249.37 (136.23)	217.43 (86.23)	<0.001*
Hemoglobina gr/dL (SD))	14.39 (3.03)	15.01 (2.75)	0.007*
Fallecidos (n(%))	76 (22.4%)	105 (34.7%)	< 0.001