



Linfocitopenia como biomarcador de gravedad en pacientes pediátricos con la COVID-19

Lymphocytopenia as a biomarker of severity in pediatric patients with COVID-19

Alberto Rubén Piriz Assa^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-6261-5807>

Juan Carlos Ortiz Sablón² <https://orcid.org/0000-0003-1522-2063>

Gratel Ramos Hernández¹ <https://orcid.org/0000-0001-7232-7107>

Yudith Aracelis Fornaris Pérez³ <https://orcid.org/0000-0002-3622-0940>

Yarima Poll Ayala¹ <https://orcid.org/0000-0001-9681-9560>

¹Hospital Pediátrico Provincial “Octavio de la Concepción de la Pedraja”. Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Holguín, Cuba.

²Unidad Provincial de Higiene y Epidemiología. Holguín, Cuba.

³Hospital Militar “Dr. Fermín Valdés-Domínguez”. Holguín, Cuba.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: apiriz@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La COVID-19 en edades pediátricas presenta características singulares; un pequeño número de pacientes pediátricos desarrollan un estado clínico grave.

Objetivos: Evaluar si la linfocitopenia es un predictor de gravedad en pacientes pediátricos con la COVID-19.

Métodos: Se estudiaron en 706 pacientes, las variables edad, sexo, antecedentes patológicos personales de enfermedades crónicas de la infancia (asma bronquial, diabetes mellitus), comorbilidades, estado clínico, valores de linfocitos, conteo absoluto de linfocitos ($\leq 1 \times 10^9/L$ = linfocitopenia). De acuerdo con el estado clínico los pacientes se agruparon en 5 grupos, de asintomáticos a críticos. Se determinó la

<http://scielo.sld.cu>

<https://revmedmilitar.sld.cu>



correlación entre el estado clínico y el conteo absoluto de linfocitos; de este se determinó su capacidad discriminativa para estimar el pronóstico.

Resultados: La media de la edad fue 8,6 años; el 6,2 % de los pacientes evolucionó al estado grave o crítico; 74,6 % tuvo valores normales de linfocitos, el 16,14 % altos y el 9,2 % bajos. Linfocitopenia presentó el 4,2 %; se correlacionó significativamente con estado grave, área bajo la curva de 0,711 (IC 95 %: 0,595-0,827); 46 % de sensibilidad y 98 % de especificidad.

Conclusiones. La linfocitopenia es un biomarcador que puede estimar el pronóstico en pacientes pediátricos con la COVID-19 que desarrollan un estado clínico grave.

Palabras clave: linfocitos; linfopenia; pediatría; recuento de linfocitos; SARS-CoV-2.

ABSTRACT

Introduction: COVID-19 in pediatric ages presents unique features; a small number of pediatric patients develop severe clinical status.

Objectives: To evaluate whether lymphocytopenia is a predictor of severity in pediatric patients with COVID-19.

Methods: In 706 patients were studied the variables age, sex, personal pathological history of childhood chronic diseases (bronchial asthma, diabetes mellitus), comorbidities, clinical status, lymphocyte values, absolute lymphocyte count ($\leq 1 \times 10^9/L$ = lymphocytopenia). According to clinical status patients were grouped into 5 groups, from asymptomatic to critical. The correlation between clinical status and absolute lymphocyte count was determined; its discriminative capacity to estimate prognosis was determined.

Results: The mean age was 8.6 years; 6.2% of patients progressed to severe or critical condition; 74.6% had normal lymphocyte values, 16.14% high and 9.2% low. Lymphocytopenia presented 4.2%; it was significantly correlated with severe condition, area under the curve of 0.711 (95% CI: 0.595-0.827); 46% sensitivity and 98% specificity.

Conclusions: Lymphocytopenia is a biomarker that can estimate prognosis in pediatric patients with COVID-19 who develop severe clinical status.

Keywords: lymphocytes; lymphopenia; lymphocyte count; pediatrics; SARS-CoV-2.



Recibido: 19/09/2022

Aprobado: 05/08/2023

INTRODUCCIÓN

El virus SARS-CoV-2, denominado así por el Comité Internacional de Taxonomía de Virus, es la etiología de la nueva infección respiratoria aguda por coronavirus (COVID-19). La transmisión de esta enfermedad en edades pediátricas presentó un comportamiento singular en Cuba. En un por ciento elevado de niños es asintomático; por otra parte, existe un pequeño número de pacientes pediátricos en los se presenta de forma sintomática, con manifestaciones que van desde una insuficiencia respiratoria leve hasta una grave.⁽¹⁾

Se ha demostrado que otros coronavirus, como el que ocasionó el síndrome respiratorio agudo grave y el del síndrome respiratorio del Medio Oriente, causan linfocitopenia. Sin embargo, pocos estudios^(2,3,4) han examinado si la linfocitopenia encontrada en el momento del ingreso, es útil como biomarcador, para predecir la evolución a formas graves de esta enfermedad.

El objetivo de este estudio es evaluar si la linfocitopenia es un predictor de gravedad en pacientes pediátricos con la COVID-19.

MÉTODOS

Diseño

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, del tipo de serie de casos, en el Hospital Militar “Dr. Fermín Valdés-Domínguez” y la Villa Cocal (centro adaptado para atender a pacientes con la COVID-19), ambos de Holguín, Cuba; que ingresaron entre marzo del año 2020 y el mes de julio de 2021.



Sujetos

Fueron incluidos todos los pacientes, de 0 a 18 años de edad, que ingresaron en el periodo de estudio seleccionado. Resultaron 706 sujetos.

Variables

Variables: edad (agrupada en: < 1 año; 1 - 4 años; 5 - 10 años; > 10 años), sexo, antecedentes patológicos personales de enfermedades crónicas de la infancia (asma bronquial, diabetes mellitus), comorbilidades, estado clínico de los pacientes, valores de linfocitos, conteo absoluto de linfocitos (CAL).

El CAL se obtuvo multiplicando la cifra absoluta de leucocitos por microlitro (μL), por el porcentaje de linfocitos en el diferencial del leucograma. Se estableció como punto de corte, $1000 \mu\text{L}$.^(2,3) Se clasificaron en 2 rangos: $> 1000 \mu\text{L}$ y $\leq 1000 \mu\text{L}$ (es decir, $\leq 1 \times 10^9/\text{L}$ = linfocitopenia).

Procedimientos

A todos los pacientes se les realizó un leucograma en las primeras 24 horas del ingreso, del cual se obtuvo el valor de los linfocitos y leucocitos en sangre. La información se recogió desde las historias clínicas y los datos de las variables se almacenaron en una base de datos, que fue procesada mediante el programa IBM SPSS versión 24.

De acuerdo con el estado clínico, los pacientes fueron agrupados de la siguiente forma:

- Grupo 0: asintomáticos, sin comorbilidades.
- Grupo I: asintomáticos, con comorbilidades.
- Grupo II: sintomáticos con manifestaciones extrarrespiratorias.
- Grupo III: sintomáticos respiratorios, que pueden tener manifestaciones extrarrespiratorias.
- Grupo IV: graves (con neumonía e hipoxemia, que resuelve con O_2 suplementario o falla orgánica única sin necesidad de tratamiento sustitutivo de funciones de órganos).
- Grupo V: críticos (síndrome de disfunción múltiple de órganos (SDMO) o que necesitan soportes ventilatorio artificial.



Para el análisis de los linfocitos en el diferencial del hemograma se establecieron 4 rangos (linfocitopenia= bajos leves y graves).

- Normal: 0,31 a 0,40
- Bajos graves: 0,01 a 0,20
- Bajos leves: 0,21 a 0,30
- Altos: > 0,41

Procesamiento

El análisis estadístico se hizo con el paquete IBM SPSS versión 24. Con los grupos de edades, estado clínico de los pacientes, antecedentes patológicos personales y valores del conteo de linfocitos, se realizó un análisis de frecuencias. A la edad se le calculó la media.

Para determinar correlación entre el CAL y el estado clínico, se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman. Además, para el CAL se calcularon los valores de sensibilidad, especificidad y valores predictivos (positivos – VPP- y negativos -VPN), así como la capacidad discriminativa para estimar el pronóstico, mediante la curva *receiver operating characteristic* (ROC) con un intervalo de confianza (IC) del 95 %.

Aspectos bioéticos

Se trabajó con los datos de los pacientes tomados de las historias clínicas. Se mantuvo el enmascaramiento de la identidad de los pacientes y el estudio fue aprobado por el comité de ética del Hospital Pediátrico Provincial “Octavio de la Concepción de la Pedraja”, Holguín, Cuba.

RESULTADOS

La tabla 1 muestra la distribución de los pacientes por edad. Los mayores de 10 años fueron el 42 %; la edad media fue de 8,6 años y la distribución por sexos fue similar.



La mayor frecuencia, 398 (56,4 %) fue de pacientes asintomáticos, 139 (19,7 %) presentaron síntomas respiratorios y 44 (6,2 %) desarrollaron un estado grave o crítico; 166 (23,5 %) presentaron antecedentes de enfermedades crónicas de la infancia.

Tabla 1 - Pacientes según edad, sexo, estado clínico y antecedentes de enfermedades crónicas de la infancia

| Variables | Pacientes | |
|--|-----------|------|
| | n | % |
| Grupos de edad | | |
| < 1 año | 84 | 11,9 |
| 1 - 4 años | 141 | 20 |
| 5 - 10 años | 184 | 26,1 |
| > 10 años | 297 | 42 |
| Total (media de la edad) | 706 (8,6) | 100 |
| Sexo | | |
| Femenino | 359 | 50,8 |
| Masculino | 347 | 49,1 |
| Estado clínico de los pacientes | | |
| Grupo 0 | 398 | 56,4 |
| Grupo I | 32 | 4,5 |
| Grupo II | 93 | 13,2 |
| Grupo III | 139 | 19,7 |
| Grupo IV | 42 | 5,9 |
| Grupo V | 2 | 0,3 |
| Antecedentes de enfermedades crónicas de la infancia | 166 | 23,5 |

Grupo 0: asintomáticos, sin comorbilidades; Grupo I: asintomáticos, con comorbilidades; Grupo II: sintomáticos con manifestaciones extrarrespiratorias; Grupo III: sintomáticos respiratorios, que pueden tener manifestaciones extrarrespiratorias; Grupo IV: graves (con neumonía e hipoxemia, que resuelve con O₂ suplementario o falla orgánica única sin necesidad de tratamiento sustitutivo de funciones de órganos); Grupo V: críticos (síndrome de disfunción múltiple de órganos (SDMO) o que necesitan soportes ventilatorio artificial.

Los valores de los linfocitos se muestran en la tabla 2. La mayoría de los pacientes presentaron valores normales de linfocitos (74,6 %); valores altos 16,14 % y bajos 9,2 %; 30 (4,2 %) presentaron linfocitopenia.



Tabla 2 - Valores de los linfocitos en el leucograma y CAL

| Variables | Pacientes | |
|--|-----------|-------|
| | n | % |
| Valores del conteo de linfocitos (n= 706) | | |
| Normales | 527 | 74,6 |
| Bajos graves - n (media) | 39 (0,12) | 5,5 |
| Bajos leves – n (media) | 26 (0,24) | 3,7 |
| Subtotal valores bajos | 65 | 9,2 |
| Altos mayores de 0,41 | 114 | 16,14 |
| Valores del conteo absoluto de linfocitos | | |
| Mayor de $1 \times 10^9/L$ | 676 | 95,8 |
| Menor o = $1 \times 10^9/L$ (linfocitopenia) | 30 | 4,2 |

En la tabla 3 se presenta el estado clínico de los pacientes, según la presencia de linfocitopenia. En 17 (40,4 %) con estado grave y los 2 (100 %) críticos presentaron linfocitopenia.

Tabla 3 - Estado clínico del paciente según la presencia de linfocitopenia

| Estado clínico de los pacientes (n= 706) | Con linfocitopenia | |
|---|--------------------|------|
| | n | % |
| Grupo 0 (n= 398) | 6 | 1,5 |
| Grupo I (n= 32) | 1 | 3,1 |
| Grupo II (n= 93) | 2 | 2,1 |
| Grupo III (n= 139) | 2 | 1,4 |
| Grupo IV (n= 42) | 17 | 40,4 |
| Grupo V (n= 2) | 2 | 100 |
| Total | 30 | 4,2 |

Grupo 0: asintomáticos, sin comorbilidades; Grupo I: asintomáticos, con comorbilidades; Grupo II: sintomáticos con manifestaciones extrarrespiratorias; Grupo III: sintomáticos respiratorios, que pueden tener manifestaciones extrarrespiratorias; Grupo IV: graves (con neumonía e hipoxemia, que resuelve con O_2 suplementario o falla orgánica única sin necesidad de tratamiento sustitutivo de funciones de órganos); Grupo V: críticos (síndrome de disfunción múltiple de órganos (SDMO) o que necesitan soportes ventilatorio artificial.



Con las variables estado clínico del paciente (en las categorías graves y críticos) y el CAL, se determinó si existía correlación, mediante el coeficiente de Spearman. Se obtuvo una significación asintótica bilateral= 0,000 ($p < 0,05$). En el análisis para determinar la sensibilidad predictiva del conteo absoluto de linfocitos, para pronosticar un estado clínico grave o crítico, a través de la curva ROC (Fig. 1), el área bajo la curva fue de 0,711 (IC: 0,595 – 0,827). Se detectó un 46 % de sensibilidad y una especificidad de 98 % ante un paciente en estado grave o crítico. El cálculo del VPP fue de un 63 % y el VPN fue del 96 % (tabla 4).

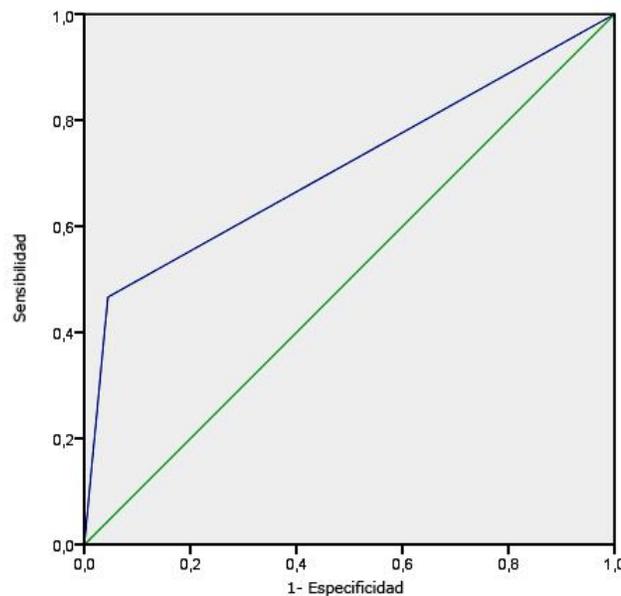


Fig. 1 - Curva ROC para evaluar sensibilidad y especificidad del CAL en pacientes graves y críticos.

Tabla 4 – Resultados para en análisis ROC del área bajo la curva para pacientes graves y críticos

| Área | Error estándar | Significación asintótica | 95 % de intervalo de confianza asintótico | |
|-------|----------------|--------------------------|---|-----------------|
| | | | Límite inferior | Límite superior |
| 0,711 | 0,059 | 0,000 | 0,595 | 0,827 |

a. Bajo el supuesto no paramétrico; b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5.



DISCUSIÓN

Pocos estudios han examinado si la linfocitopenia encontrada en el momento del ingreso es útil como biomarcador relacionado con formas graves y críticas de la COVID-19 en pacientes pediátricos.^(2,3,5) La comparación con otros estudios tiene limitaciones, debido a que se refieren a linfocitopenia en pacientes que no sobrevivieron.

En una cohorte multicéntrica retrospectiva, de 191 pacientes con la COVID-19, mayores de 18 años en el hospital de Wuhan describen en 54 pacientes fallecidos, un punto de corte de $0,8 \times 10^9/L$ para valores de linfocitopenia y estuvo presente en el 76 %; en los que sobrevivieron, solo en el 26 %, con significación estadística a favor de la linfocitopenia como factor de riesgo en la mortalidad de los pacientes.^(6,7)

López-Escobar y otros⁽⁸⁾ realizaron un estudio retrospectivo con una muestra de 2088 pacientes con la COVID-19; en 321 fallecidos encontraron un CAL medio de $0,8 \times 10^9/L$, con un intervalo de CAL de 0,5 a 1,2 y para quienes sobrevivieron, una media de CAL 1,1 y un intervalo de 0,8 a 1,5; se encontró significación estadística, como marcador de mortalidad.

Otros estudios demuestran que existe relación entre los niveles de plaquetas y linfocitos a la llegada al centro hospitalario. Reportan que la linfocitopenia para los pacientes que no sobreviven tiene una media de $1,01 \times 10^9/L$ y una desviación estándar de 0,45 y para quienes sobreviven, una media $1,16 \times 10^9/L$ con una desviación estándar de 0,55.^(4, 9,10,11,12)

La curva ROC en este estudio demostró poseer un valor de 0,7 cuando el conteo de linfocitos era $\leq 1 \times 10^9/L$. La linfocitopenia mostró baja capacidad discriminativa para estimar la evolución a formas graves o críticas de la enfermedad, pero tuvo una alta especificidad en aquellos pacientes que no desarrollan formas graves o críticas. Existió un VPP de 63 %, que expresa la probabilidad de que la linfocitopenia esté presente en quienes desarrollaron formas graves o críticas. El 96 % de VPN refleja que es improbable que la linfocitopenia esté presente en pacientes que no desarrollaron formas graves o críticas. Según este análisis, es posible utilizar la linfocitopenia a la llegada del paciente, como biomarcador para estimar la gravedad en pacientes pediátricos con la COVID-19. Otros autores^(8,12) realizan similar planteamiento en su análisis, pero utilizan puntos de corte superiores al del presente estudio.



La linfocitopenia tiene una alta especificidad para descartar los estados de graves y críticos en pacientes con la COVID 19, no así para detectarlos, pues muestra una baja sensibilidad.

La linfocitopenia es un biomarcador para estimar el pronóstico en pacientes pediátricos con la COVID-19.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zeng F, Li L, Zeng J, Deng Y, Huang H, et al. Can we predict the severity of coronavirus disease 2019 with a routine blood test? Polish archives of internal medicine. 2020; 130(5):400–6. DOI: 10.20452/pamw.15331
2. Rabaan AA, Al-Ahmed SH, Haque S, Sah R, Tiwari R, Mallk YS, et al. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-COV: A comparative overview. Le Infezioni in Medicina. 2020 [acceso: 31/07/2022]; 28(2):174-84. Disponible en: https://infezmed.it/media/journal/Vol_28_2_2020_7.pdf
3. Chafekar A, Fielding BC. MERS-CoV: Understanding the Latest Human Coronavirus Threat. Viruses. 2018; 10(2):93. Published 2018 Feb 24. DOI: 10.3390/v10020093
4. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan Y, Yang Y, Yan Y, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. Allergy. 2020; 75:1730–1741. DOI: 10.1111/all.1423
5. Al Johani S, Hajeer AH. MERS-CoV diagnosis: An update. J Infect Public Health. 2016 [acceso: 31/07/2022]; 9(3):216-9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876034116300223>
6. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. 2020; 395(10229):1038. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
7. Hoang VT, Dao TL, Gautret P. Recurrence of positive SARS-CoV-2 in patients recovered from COVID-19. J Med Virol. 2020 [acceso: 30/06/2022]; 92(11):2366-7. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.26056>
8. López-Escobar A, Madurga R, Castellano JM, Ruiz de Aguiar S, Velázquez S, Bucar M, et al. Hemogram as marker of in-hospital mortality in COVID-19. J Investig Med. 2021; [acceso:



31/07/2022]; 69(5):962-9. Disponible en:

https://web.archive.org/web/20210429073154id_/https://jim.bmj.com/content/jim/early/2021/04/12/jim-2021-001810.full.pdf

9. Qu R, Ling Y, Zhang YH. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *J Med Virol.* 2020; 92(9):1533-41. DOI: 10.1002/jmv.25767

10. Sun X, Liu X, Liu J, Chen S, Xu D, Li W, et al. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio plus platelet-to-lymphocyte ratio in predicting survival for patients with stage I-II gastric cancer. *Chin J Cancer.* 2016; [acceso: 30/06/2022]; 35(1):57. Disponible en:

<https://cancercommun.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40880-016-0122-2>

11. Huang I, Pranata R. Lymphopenia in severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care.* 2020; 8(36):[aprox. 20 p.]. DOI: 10.1186/s40560-020-00453-4

12. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy.* 2020; 75(7):1730-41. DOI: 10.1111/all.14238

Conflictos de interés

Los autores no tienen conflictos de interés que declarar.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: *Alberto Rubén Piriz Assa, Juan Carlos Ortiz Sablón, Gratel Ramos Hernández.*

Curación de datos: *Juan Carlos Ortiz Sablón, Yarima Poll Ayala.*

Análisis formal: *Alberto Rubén Piriz Assa, Juan Carlos Ortiz Sablón, Yudith Aracelis Fornaris Pérez.*

Adquisición de fondos: *Gratel Ramos Hernández, Yudith Aracelis Fornaris Pérez, Yarima Poll Ayala.*

Investigación: *Alberto Rubén Piriz Assa, Juan Carlos Ortiz Sablón, Yarima Poll Ayala.*

Metodología: *Alberto Rubén Piriz Assa, Gratel Ramos Hernández.*

Administración del proyecto: *Gratel Ramos Hernández.*

<http://scielo.sld.cu>

<https://revmedmilitar.sld.cu>



Recursos: *Alberto Rubén Piriz Assa, Yudith Aracelis Fornaris Pérez.*

Supervisión: *Alberto Rubén Piriz Assa, Juan Carlos Ortiz Sablón.*

Validación: *Gratel Ramos Hernández, Yudith Aracelis Fornaris Pérez.*

Visualización: *Alberto Rubén Piriz Assa, Juan Carlos Ortiz Sablón, Yarima Poll Ayala.*

Redacción – borrador original: *Alberto Rubén Piriz Assa, Yarima Poll Ayala.*

Redacción – revisión y edición: *Alberto Rubén Piriz Assa, Juan Carlos Ortiz Sablón, Gratel Ramos Hernández.*