



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD

ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA

HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DE ZUMPANGO



PROYECTO TERMINAL

**“ASOCIACIÓN ENTRE EL ÍNDICE NEUTRÓFILOS/LINFOCITOS Y
MORTALIDAD EN PACIENTES CON COVID-19”**

QUE PRESENTA EL MÉDICO CIRUJANO

ESAÚL DE JESÚS VARGAS TAPIA

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA

M.C. ESP. SUB. ESP. CÉSAR PEDRAZA HERVERT
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA Y ENDOCRINOLOGIA
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA

M.C. ESP. ABRAHAM EDGAR GRACIA RAMOS
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA
ASESOR CLÍNICO DEL PROYECTO TERMINAL

M.C. ESP. SUB. ESP. MARÍA TERESA SOSA LOZADA
MTRA. EN S.P. CLAUDIA TERESA SOLANO PEREZ
DRA. DPH. ROSARIO BARRERA GÁLVEZ
ASESORAS METODOLÓGICAS UNIVERSITARIAS

PACHUCA DE SOTO, HIDALGO; OCTUBRE DEL 2021

DE ACUERDO CON EL ARTÍCULO 77 DEL REGLAMENTO GENERAL DE ESTUDIOS DE POSGRADO VIGENTE, EL JURADO DE EXAMEN RECEPCIONAL DESIGNADO, AUTORIZA PARA SU IMPRESIÓN EL PROYECTO TERMINAL TITULADO:

“ASOCIACIÓN ENTRE EL ÍNDICE NEUTRÓFILOS/LINFOCITOS Y MORTALIDAD EN PACIENTES CON COVID-19”

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA, QUE SUSTENTA EL MÉDICO CIRUJANO:

ESAÚL DE JESÚS VARGAS TAPIA

PACHUCA DE SOTO, HIDALGO; OCTUBRE DEL 2021

POR LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

M.C. ESP. ADRIÁN MOYA ESCALERA
DIRECTOR DEL INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD

M.C. ESP. LUIS CARLOS ROMERO QUEZADA
JEFE DEL ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA

M.C. ESP. SUB ESP. MARÍA TERESA SOSA LOZADA
COORDINADORA DE ESPECIALIDADES MÉDICAS
ASESORA METODOLÓGICA UNIVERSITARIA

DRA. DPH ROSARIO BARRERA GALVEZ
ASESORA METODOLÓGICA UNIVERSITARIA

MTRA. EN S.P. CLAUDIA TERESA SOLANO PEREZ
ASESORA METODOLÓGICA UNIVERSITARIA

POR EL HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DE ZUMPANGO

M.C. ESP. MARIA JOSÉ PECERO HIDALGO
DIRECTORA GENERAL DEL HOSPITAL
REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD ZUMPANGO

M.C. ESP. MIGUEL ÁNGEL PÉREZ GUERRERO
TITULAR DE LA UNIDAD DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
DEL HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD ZUMPANGO

M.C. ESP. SUB. ESP. CÉSAR PEDRAZA HERVERT
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA Y ENDOCRINOLOGÍA
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA
INTERNA

M.C. ESP. ABRAHAM EDGAR GRACIA RAMOS
MEDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA
ASESOR CLÍNICO DE PROYECTO TERMINAL



[Handwritten signatures in blue and red ink over horizontal lines]



"2021. Año de la Consumación de la Independencia y la Grandeza de México".

Zumpango, Estado de México a 21 de octubre de 2021

Asunto: Autorización para impresión de Tesis

**MÉDICO CIRUJANO
ESAÚL DE JESÚS VARGAS TAPIA
RESIDENTE DE CUARTO AÑO DEL CURSO DE ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA
P R E S E N T E**

Derivado de la revisión por los asesores académicos e institucionales, cuyas firmas aparecen al calce y ratificadas por el Titular de la Unidad de Enseñanza e Investigación de este Organismo, del trabajo titulado:

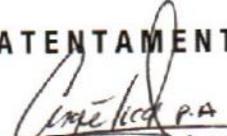
**"ASOCIACIÓN ENTRE EL ÍNDICE NEUTRÓFILOS/LINFOCITOS Y MORTALIDAD EN PACIENTES CON
COVID-19"**

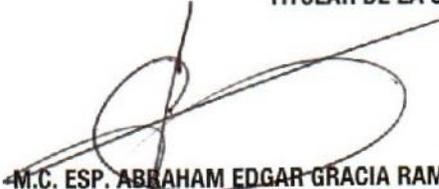
Se hace constar que cumple con los requisitos establecidos y no habiendo impedimento alguno, se comunica la:

AUTORIZACIÓN PARA IMPRESIÓN DE TESIS

Sin más por el momento, reciba un cordial saludo.

ATENTAMENTE


M.C. ESP. MIGUEL ÁNGEL PÉREZ GUERRERO
TITULAR DE LA UNIDAD DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN


M.C. ESP. ABRAHAM EDGAR GRACIA RAMOS
ASESOR CLÍNICO DEL HRAEZ


DR. EN C. SAÚL GONZÁLEZ GUZMÁN
ENLAÇE DE INVESTIGACIÓN


LCDA. MARIET JEZABEL VARGAS TÉLLEZ
JEFA DE ÁREA DE POSGRADO

Ccp. Archivo

UEI/MAPG/mjyt

"2021. Año de la Consumación de la Independencia y la Grandeza de México"

Estimado: MC Esaúl de Jesús Vargas Tapia

PRESENTE.

Por este medio le informo que el protocolo presentado por Usted, cuyo título es:

"Asociación entre el índice de neutrófilos/linfocitos y mortalidad en pacientes con COVID-19"

Fue sometido a revisión por el Comité de Investigación y de acuerdo a las recomendaciones de sus integrantes, se emite el dictamen de:

APROBADO

Quedando registrado con el número: CI/HRAEZ/2021/01

Sin más por el momento le envío un cordial saludo.

ATENTAMENTE

Dra. María José Pecero Hidalgo

*Presidenta del comité de investigación del
Hospital Regional de Alta Especialidad de Zumpango*

SECRETARÍA DE SALUD
HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DE ZUMPANGO
UNIDAD DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

Hospital Regional de Alta Especialidad de Zumpango
Unidad de Enseñanza e Investigación
Carretera Zumpango-Jilotzingo #400, Barrio de Santiago 2da Sección C.P. 55600
Zumpango, Estado de México

“2020. Año de Laura Méndez de Cuenca, emblema de la mujer mexiquense”.

Zumpango, Estado de México, a 08 de julio del 2021

**Asunto: DICTAMEN COMITÉ DE ÉTICA EN
INVESTIGACION**

Dr. Esaúl de Jesús Vargas Tapia
Médico Residente de cuarto año de Medicina Interna

P r e s e n t e

En seguimiento a la solicitud de revisión del protocolo de investigación por parte del Comité de Ética en Investigación titulado: “Asociación entre el índice de neutrófilos/linfocitos y mortalidad en Pacientes COVID-19”, le informo a usted que después de someterlo a sesión del Comité de Ética en Investigación de esta unidad hospitalaria se ha dictaminado como:

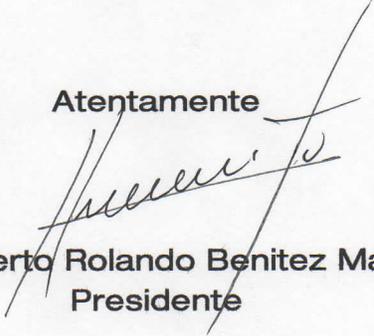
A P R O B A D O

Para su desarrollo, registrado con el número: **CEI/HRAEZ/2021/01.**

Le expreso mi más sincera felicitación por este hecho, deseándole el mayor de los éxitos.

Sin otro particular quedo a sus órdenes.

Atentamente



Dr. Humberto Rolando Benitez Márquez
Presidente

AGRADECIMIENTOS

A mi familia, maestros y amigos.

Un agradecimiento especial para la doctora Arizai Yolia Landa Juárez por su invaluable apoyo, al doctor Abraham Edgar Gracia Ramos y a la doctora María Teresa Sosa Lozada.

ÍNDICE GENERAL

	Página
1 INTRODUCCIÓN.....	4
2 ANTECEDENTES.....	5
3 MARCO TEÓRICO.....	9
4 JUSTIFICACIÓN.....	18
5 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	18
6 OBJETIVOS.....	19
7 MATERIAL Y MÉTODOS.....	20
8 ANÁLISIS	28
9 CONCLUSIÓN.....	48
10 RECOMENDACIONES Y SUGERENCIAS.....	49
11 FUENTES BIBLIOGRÁFICAS.....	50
12 ANEXOS.....	57

1. INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019 comenzaron a ser reportados casos de neumonía de etiología desconocida en Wuhan, en la provincia de Hubei en China.¹ El 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud definió la enfermedad por coronavirus 2019 (*coronavirus disease 2019*, COVID-19) como una pandemia.¹ El *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV2), agente causal de la COVID-19 se transmite por vía respiratoria y genera una respuesta inmune inicial limitada, después se propaga por todo el tracto respiratorio e inicia una respuesta inmune innata más intensa, que en algunos pacientes conduce al fallo respiratorio agudo y la muerte y que se acompaña de un incremento en biomarcadores de inflamación sistémica y alteraciones en el recuento de linfocitos.²

Desde los primeros estudios que describen las características clínicas de los pacientes con COVID-19 se identificó que éstos presentan una linfopenia significativa, en relación a pacientes con infecciones virales de otra etiología.³ Adicionalmente se identificaron los mecanismos fisiopatológicos que originan tales modificaciones en la biometría hemática de estos pacientes, posteriormente se comenzó a describir que estas alteraciones en el recuento de células linfocitarias se asociaban con la presencia de una respuesta inflamatoria desregulada y consecuentemente con un peor pronóstico de la enfermedad.⁴

La identificación oportuna del paciente en quien esta respuesta inflamatoria excesiva se está desarrollando, es el objetivo de la determinación de múltiples biomarcadores como el dímero D o la proteína C reactiva,⁵ siendo el índice de neutrófilos linfocitos (INL) una alternativa rápidamente disponible para a identificación de una respuesta inflamatoria severa⁶. El uso del INL en el contexto de infección por SARS-CoV2, se basa en la disminución del número de linfocitos y el agotamiento funcional linfocitario secundario a la respuesta inflamatoria generada durante la infección;⁷ se han reportado previamente diferentes puntos de corte de este índice sin embargo, sólo existe reporte de un valor de corte que asoció dicho incremento a un mayor riesgo de mortalidad, al momento no es posible extrapolar

estos datos a la población mexicana, de tal manera que el objetivo del presente estudio es identificar la asociación del INL con mortalidad en nuestra población.

2. ANTECEDENTES

La presencia de linfopenia es una de las alteraciones de laboratorio que se ha evidenciado desde los primeros estudios que describieron las características clínicas y alteraciones en laboratorio de pacientes con COVID-19 donde se identificó que a comparación de la neumonía de origen viral de otra etiología, la linfopenia es una característica prevalente⁸ y que esta predominaba y era aún más marcada en los pacientes con COVID-19 clasificada como grave con respecto a los pacientes con enfermedad más leve,⁹ adicionalmente se ha descrito que en niños, donde la infección se presenta con una mortalidad baja se ha observado que la linfopenia es observada con poca frecuencia.⁹

La respuesta inmune desencadenada en la infección por SARS-CoV2 puede dividirse en dos fases, la primera considerada como protectora y una segunda caracterizada por inducir daño mediado por inflamación se ha reportado que una desregulación inmunitaria a los 7-10 días del inicio cuando aparece un incremento significativo en los niveles de citocinas y quimiocinas,¹⁰ documentando que a pesar de haber un incremento en el valor total de leucocitos, el conteo de células T CD4 y CD8 se encontraban significativamente disminuidas en pacientes con COVID-19 grave ($p=0.018$), es decir linfopenia, así como una disminución en la expresión de interferón gamma (IFN- γ) en células T CD4 en pacientes con enfermedad grave, todo lo anterior relacionado directamente con la gravedad de la enfermedad.¹¹

Adicional a la disminución en el recuento de linfocitos, se ha observado que existe una alteración en su función, denominada agotamiento linfocitario.¹¹ Los antígenos virales son presentados a linfocitos TCD4 por células presentadoras de antígeno, seguido de su activación hay una producción de TNF- α (tumor necrosis factor), interleucina (IL)-2 e IFN- γ , este proceso permite la diferenciación linfocitaria y la formación de linfocitos T citotóxicos cuyo objetivo es la destrucción de células infectadas. Se sabe que este proceso activado de forma continua genera una

alteración en la función linfocitaria, por lo que a pesar de existir una extensión del proceso inflamatorio no existirá una adecuada limitación del proceso infeccioso.¹¹

La llamada “tormenta inflamatoria de citocinas” es probablemente la clave detrás de la presencia de esta alteración hematológica.¹² Se ha logrado identificar IL-6 en niveles elevados en los pacientes con linfopenia lo anterior con implicaciones terapéuticas que corroboran estas teorías ya que los pacientes tratados con tocilizumab, un fármaco anti IL-6 han presentado un incremento en el valor total de linfocitos posterior a la administración de este fármaco.¹² Otros mecanismos descritos no relacionados con una respuesta inflamatoria excesiva que llevan a la apoptosis linfocitaria se relacionan con la presencia de un estímulo desencadenante que no necesariamente se debe a la infección por SARS-Cov2 ya que se ha identificado una respuesta similar desencadenada por trauma severo, quemaduras extensas, sepsis y cirugía mayor; estas circunstancias representan un estímulo para el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, generando un exceso de producción de corticosteroides endógenos, lo que ocasiona una movilización de los linfocitos de la circulación periférica y apoptosis mediante la activación de la vía intrínseca mitocondrial a través de la vía intrínseca de la caspasa 9 y la vía extrínseca asociada a receptores de muerte.¹³

Un estudio identificó la linfopenia como un buen predictor de severidad de la enfermedad, así como también su asociación con marcadores de inflamación sistémica y con hospitalización prolongada. La normalización del recuento de linfocitos indicó en la mayoría de los casos recuperación de la enfermedad.¹⁴

La significancia pronóstica ante la respuesta terapéutica también se ha descrito en el caso particular del uso de esteroides sistémicos, donde se ha comparado el uso de esteroides en pacientes con un recuento linfocitario menor a 0.82×10^9 que además presentaban un recuento de neutrófilos elevado así como niveles altos de proteína C reactiva. En estos pacientes el uso de esteroide demostró una reducción en mortalidad por todas las causas, sin embargo en pacientes en quienes el recuento de linfocitos es mayor a 0.82×10^9 no se demostró una diferencia significativa con el uso de corticosteroides sistémicos.¹⁵

Existe una relación inversa entre el incremento de citocinas inflamatorias y la disminución de linfocitos T que se puede evidenciar de forma objetiva mediante la obtención del índice de neutrófilos/linfocitos, entendiendo éste como un marcador que refleja directamente la presencia de respuesta inflamatoria sistémica.¹⁶

El INL fue descrito inicialmente como un marcador de estrés y respuesta inflamatoria sistémica en los pacientes en estado crítico hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos, esto a partir de la descripción de casos de linfopenia posterior a politraumatismo, cirugía mayor y sepsis.¹⁶ A partir de entonces en la literatura existen artículos que muestran el uso del INL en diferentes condiciones, desde sepsis hasta el síndrome de piernas inquietas, asociando su uso como marcador pronóstico en entidades como embolismo pulmonar y diferentes tipos de cáncer sobre todo colorrectal así como posterior a cirugía cardiorácica.¹⁶

El índice de neutrófilos linfocitos (INL) es obtenido a partir de la división del número de neutrófilos entre el número de linfocitos, el valor normal de este oscila entre 1-3¹⁶, en situaciones de estrés fisiológico el número de neutrófilos incrementa a la vez que el número de linfocitos disminuye, el INL combina ambos cambios lo cual lo vuelve más sensible que cada uno por separado.¹⁶

En un estudio realizado en pacientes sin COVID-19 pero en estado crítico se estableció un INL < 3.48 con una probabilidad de supervivencia del 56%, un INL de 3.48 a 6.73 del 52% de probabilidad de supervivencia, INL 6.74 a 13.6 con 50 % e INL mayor o igual a 13.6 con 38% de probabilidad de supervivencia a los 50 días de iniciado el proceso inflamatorio, este estudio definió una sensibilidad del 37.04 % y una especificidad del 81.8 %.¹⁷

En pacientes con COVID-19 se ha estudiado este índice, lo que se ha reportado es que los pacientes con un INL ≥ 3 mostraron una probabilidad 8 veces mayor de desarrollar un cuadro grave que aquellos con un INL < 3, no obstante, este estudio fue realizado en Argentina y el INL fue utilizado para predecir gravedad de la enfermedad y no mortalidad, estableciendo una sensibilidad (S) del INL para predecir gravedad del 81%, y la especificidad (E) del 67%, un valor predictivo negativo (VPN) del 95% y un valor predictivo positivo (VPP) del 32%.¹⁸

En otro estudio se estableció un punto de corte distinto del INL para identificar a aquellos pacientes con alto riesgo de desarrollar enfermedad crítica, definida como aquella en la cual el paciente requiere de asistencia mecánica ventilatoria, así como la presencia de choque con requerimiento de soporte vasopresor.¹⁹ Se utilizó un punto de corte de $\text{INL} \geq 3.13$, agregando como un factor de riesgo adicional una edad mayor a 50 años, lo anterior sirvió para clasificar a aquellos pacientes en quienes la disminución de la respuesta inflamatoria es capaz de brindar beneficio reduciendo entonces el riesgo de desarrollo de enfermedad grave, así como de muerte, en este estudio se demostró que la incidencia de desarrollar una enfermedad grave con un $\text{INL} \geq 3.13$ y edad mayor a 50 años fue del 50%, y del 9.1 % en los pacientes con la misma edad pero con un $\text{INL} < 3.13$.¹⁹

Un estudio realizado con una mayor cantidad de pacientes utilizó un punto de corte distinto, en este, adicionalmente se logró identificar una asociación directa de la elevación del INL con un incremento de mortalidad, para ello se usó un INL obtenido al momento del ingreso hospitalario estableciéndose un valor de corte de 7.45 y se concluyó que el INL elevado es un factor de riesgo independiente asociado a mortalidad, demostrándose que aquellos pacientes con un $\text{INL} > 7.45$ tuvieron 1.63 veces más riesgo de fallecer por enfermedad grave por COVID-19.²⁰

3. MARCO TEÓRICO

Estructura viral y filogenia

El virus de coronavirus pertenece a la familia *Coronaviridae* del orden *Nidovirales*, los del género alfa y *Betacoronariviurs* pueden infectar mamíferos, los *Betacoronariviurs* incluyen al SARS-CoV, MERS-CoV; es un virus de cadena de RNA, de aproximadamente 27 a 32 kilobases (kb).²¹ El genoma está almacenado dentro de una cápside helicoidal formada por la proteína de nucleocápside (N), existen otras proteínas estructurales asociadas como son la proteína de membrana (M), y la proteína de envoltura (E)²² existen otras proteínas que están involucradas en el ensamblaje del virus como es la proteína spike (S) que es la proteína mediante el cual el virus ingresa a la célula huésped.²³(Figura 1).

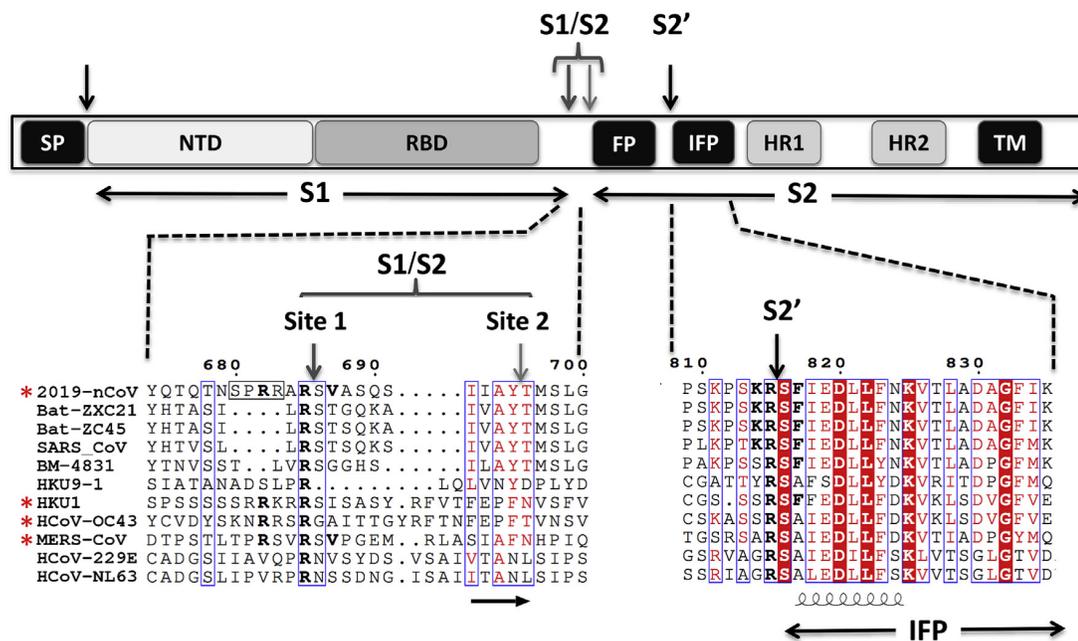


Figura 1. Representación esquemática de la proteína S del SARS-Cov2 2019.

Los dominios fueron previamente caracterizados en SARS-CoV y MERS-CoV: péptido señal (SP, *signal peptide*), dominio N-terminal (NTD, *N-termina domain*), receptor de unión de dominio (RBD, *receptor-binding domain*), péptido de fusión (FP, *fusión peptide*), péptido interno de fusión (IFP, *internal fusión peptide*), dominio transmembranal (TM, *transmembrane domain*). Tomado de Coutard et al; 2020.

<https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104742>

Mecanismos de infección y replicación viral

En humanos, la enzima convertidora de angiotensina (ECA-2) se expresa en prácticamente todos los órganos, como estómago, tracto gastrointestinal, corazón y riñón, siendo el pulmón es el principal objetivo del SARS-CoV-2,²⁴ pero la expresión general de ECA2 en el pulmón humano varía significativamente según los diferentes estudios.

Se ha documentado que en el pulmón, específicamente en las células alveolares tipo II además de la ECA2 también se expresan en gran medida ciertos genes que están involucrado en la promoción de la reproducción y transmisión viral.²⁵

La afinidad entre la proteína spike de SARS-CoV-2 y ACE2 parece ser de 10 a 20 veces más alto que el SARS-CoV y ACE2, lo que sugiere que el SARS-CoV-2 tiene un transmisibilidad de persona a persona mucho mayor.²⁶ El SARS-CoV2 utiliza la serina proteasa transmembrana del huésped 2 (TMPRSS2, *transmembrane protease serine 2*) y otras proteasas como β -Catepsina y L- catepsina L) para escindir su proteína spike y mejorar la entrada viral a las células²⁶ (Figura 2).

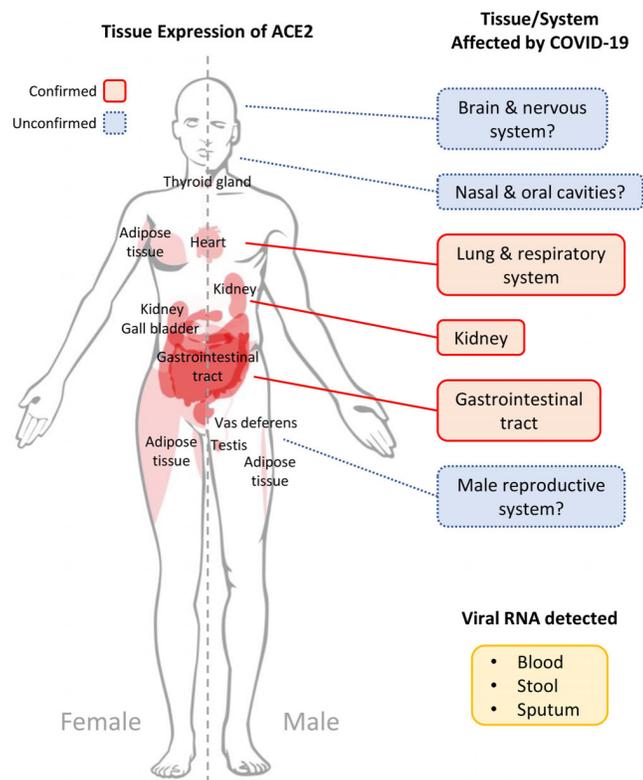


Figura 2. Distribución tisular de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) y posible susceptibilidad a COVID-19. El órgano resaltado de color rojo representa una expresión positiva a ECA2. Tomado de Tan et al., 2020.

<https://doi.org/10.1002/rmv.2122>

Una vez que el material genético del SARS-CoV-2 ingresa a la célula, el virus asume el control sobre una familia de enzimas cinasas que a través del proceso de fosforilación que actúa como interruptores que activan o desactivan proteínas clave.²⁷ El resultado es que la maquinaria molecular del huésped se convierte en productor de nuevas partículas virales. En particular, los investigadores encontraron que dichas cinasas actúan a través de la vía cinasa de proteína activada por mitógenos (MAPK, *Mitogen-Activated Protein kinases*), que es conocida por desencadenar la producción de citocinas inductoras de inflamación,²⁷ la vía MAPK/p38 se activó significativamente en células infectadas por SARS-CoV-2,²⁷ no obstante en muestras de tejido pulmonar y de suero se detectó que en las etapas tempranas de la enfermedad, el número total de recuento de linfocitos está muy disminuido, con cuenta normal, disminuida o aumentada de monocitos, evidenciando que cuando el valor absoluto de linfocitos es inferior a $0.8 \times 10^9/L$ o el número de células T CD4 y CD8 se reducen significativamente, se requiere mucha atención, generalmente enfatizando una nueva verificación de niveles en sangre después de 3 días, ya que enfatizaron en que estos valores son de suma importancia en el curso de la enfermedad.²⁸ Por otra parte, se ha demostrado que se genera una mayor nivel de expresión de IL-10, del receptor de Interleucina 2 (IL-2R, *interleukin-2 receptor*) e IL-6²⁸ evidenciando un papel importante de las interleucinas y de los linfocitos y neutrófilos como marcadores de la predicción de la gravedad de la neumonía por SARS-CoV2 y el pronóstico de los pacientes con COVID-19 (Figura 3).

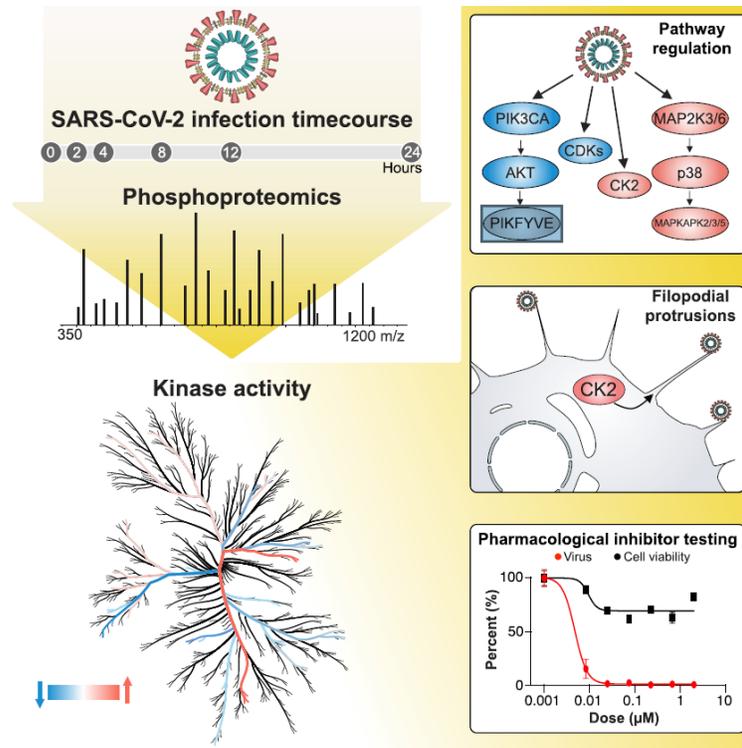


Figura 3. Análisis fosfoproteómico del SARS-CoV-2 en células VERO E6 infectadas. Vías de la desregulación del sistema inmune. *Tomado de Bouhaddou et al., 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.034>*

Alteraciones inmunitarias generadas durante la infección

Se ha demostrado que el SARS-CoV-2 altera la respuesta del sistema inmunológico normal, lo que lleva a un detrimento del sistema inmunológico, llevando consigo respuestas inflamatorias en pacientes graves y críticos con COVID-19, habiendo una correlación de la respuesta inflamatoria con la aparición de síntomas, pues se ha observado que la disnea en pacientes graves se presenta en 4 a 7 días luego del inicio de los síntomas,²⁹ presentando estos pacientes linfopenia, activación y disfunción linfocitaria, anomalías de granulocitos y monocitos, niveles altos de citocinas con aumento de expresión de inmunoglobulinas.²⁹(Figura 4).

La respuesta inmune antiviral es crucial para combatir la invasión; en condiciones normales, las células infectadas son destruidas por células asesinas naturales y

CD8+ citotóxicos, desatando apoptosis de las células presentadoras de antígenos y de células citotóxicas a fin de evitar la activación innecesaria.³⁰ Una vez que la actividad antigénica ha concluido se produce aclaramiento viral, disminución de la respuesta inmune y la recuperación del paciente.³⁰ Sin embargo, si existe un defecto en la actividad citotóxica de los linfocitos debido a problemas genéticos o adquiridos, se genera una respuesta inmune disfuncional incapaz de lisar las células infectadas ni las presentadoras de antígenos, resultando en interacciones prolongadas y exageradas que promueven la actividad aumentada de los macrófagos y la activación de todo el sistema inmune, con una producción masiva de citocinas proinflamatorias (p. ej., IFN- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL18, IL-33, FNT- α , TGF- β) y quimiocinas (p. ej., CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10), que amplifican la inflamación pulmonar y el daño de los tejidos del hospedero.³⁰

Esta respuesta aberrante es conocida como “tormenta de citocinas” y es responsable del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda ocasionado por la secreción de proteasas y especies reactivas de oxígeno que resultan en daño alveolar difuso, incluyendo descamación alveolar, formación de membranas hialinas y edema pulmonar, conjuntamente provoca una tendencia trombótica, falla multiorgánica y eventualmente la muerte.³¹

Los siguientes mecanismos desencadenan la tormenta de citocinas:³¹

1. Aclaramiento viral alterado

El SARS-CoV-2, como el SARS-CoV y el MERS-CoV, puede generar vesículas con doble membrana sin receptores de reconocimiento de patrones y replicarse dentro de estas. Aunque la prueba de reacción en cadena de la polimerasa resulta negativa, se han encontrado cuerpos de inclusión viral en alvéolos y macrófagos por al menos 2 semanas, lo que apoya la alteración en el aclaramiento viral.³¹

2. Bajos niveles de IFN- γ

Las proteínas celulares que reconocen los ácidos nucleicos virales son estimuladas por interferones. El reconocimiento del ARN viral por MDA5, enzima que activa la vía de señalización del IFN- γ , es esencial para la inmunidad antiviral; en virus como

el MERS-CoV una proteína denominada 4a se une al ARN, bloqueando la activación de MDA5.³¹

3. Aumento de trampas extracelulares de neutrófilos (NETS)

Las NET son redes de fibras extracelulares compuestas de ADN de neutrófilos que se unen y eliminan patógenos extracelulares mientras minimizan el daño a la célula hospedera. La transferencia de fragmentos de ADN puede ser causada por un proceso de muerte celular programada denominada NETosis, que estimula la actividad proinflamatoria.³²

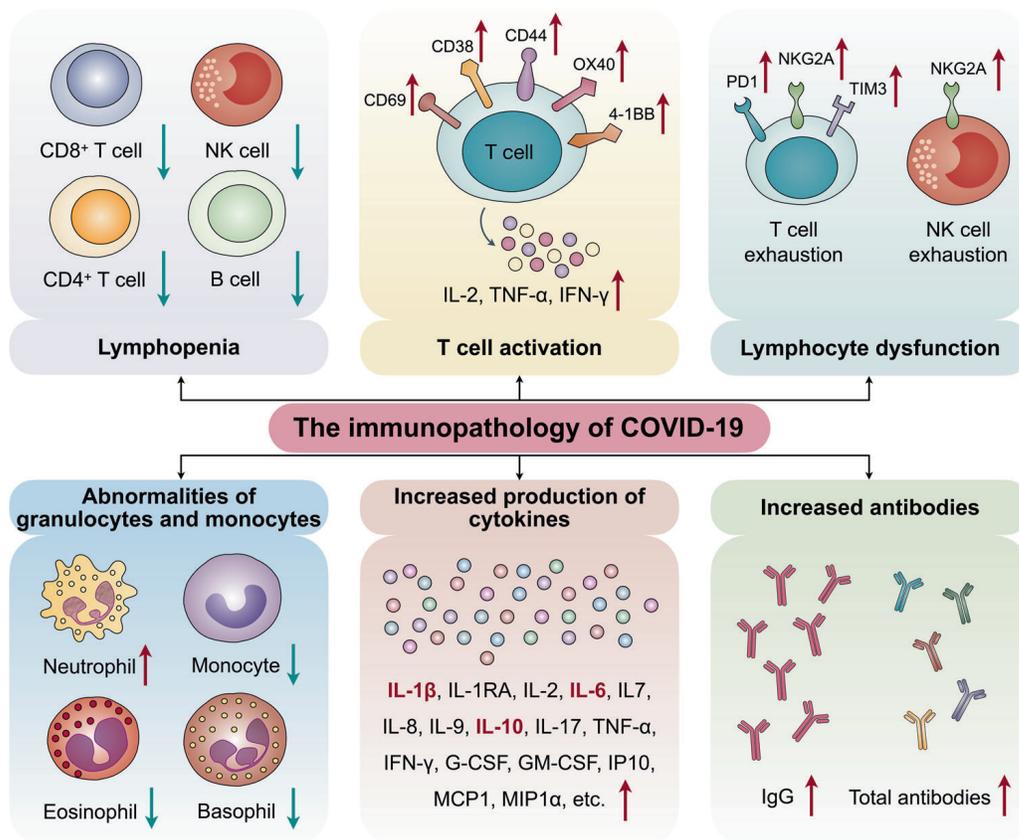


Figura 4. Inmunopatología del COVID-19. Los patrones inmunes de COVID-19 incluyen linfopenia, activación y disfunción de linfocitos, anomalías de granulocitos y monocitos, aumento de la producción de citocinas y aumento de anticuerpos. La linfopenia es una característica clave de pacientes con COVID-19, especialmente en casos graves. Los CD69, CD38 y CD44 se expresan en gran medida en las células T CD4 y CD8 de los pacientes, y las células T específicas de virus de casos graves exhiben un fenotipo de memoria central con niveles altos de IFN- γ , TNF- α e IL-2. Sin embargo, los linfocitos muestran

un fenotipo de agotamiento con proteína de muerte celular programada 1 (PD1), dominio de inmunoglobulina de células T y dominio de mucina 3 (TIM3), y una regulación positiva del miembro 1 de la subfamilia C del receptor similar a lectina de células asesinas (NKG2A). Los niveles de neutrófilos son significativamente más altos en pacientes graves, mientras que se reduce el porcentaje de eosinófilos, basófilos y monocitos. El aumento de la producción de citocinas, especialmente de la IL-1 β , IL-6 e IL-10, es otra característica clave del COVID-19 severo. Los niveles de IgG también aumentan y hay un título más alto de anticuerpos totales. Tomado de Yang, L et al., 2020. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00243-2>

Daño endotelial y coagulopatía

Se ha reportado en autopsias de pacientes con COVID-19 un severo daño alveolar con adelgazamiento de la pared alveolar, formación de membranas hialinas, así como infiltración de macrófagos y células mononucleares, además de importante coagulopatía como coagulación intravascular diseminada, así mismo, se identificaron niveles elevados de Dímero D (DD) y de productos de la degradación de fibrina que están íntimamente relacionados con un mal pronóstico.³³

Presentación clínica

El periodo de incubación de la infección por SARS-CoV-2 es de aproximadamente 5 días y aproximadamente 97.5% de los individuos que desarrollan síntomas lo hacen a partir de 11.5 días de la infección.³⁴ El promedio de intervalo de tiempo desde el inicio de síntomas hasta el momento de la hospitalización es de 7 días 45 mientras que el promedio de edad de los pacientes hospitalizados varía entre los 47 y 73 años,³⁵ con un predominio del género masculino de aproximadamente el 60%.³⁶

Aunque aproximadamente el 25% de los pacientes infectados tienen comorbilidades, del 60 al 90% de los pacientes hospitalizados tienen alguna comorbilidad.³⁷ Dentro de las comorbilidades más frecuentemente reportadas incluyen la hipertensión en 48-57% de los pacientes, diabetes (17-34%) enfermedad cardiovascular (21-28%) enfermedad pulmonar crónica (4-10%) enfermedad renal crónica (3-13%), malignidad (6-8%) y enfermedad hepática crónica (<5%).³⁷

Los síntomas más comunes reportados en pacientes hospitalizados incluyen fiebre (70-90%), tos seca (60-86%), disnea (53-80%), fatiga (38%) mialgias (15-44%), náusea, vómito o diarrea (15-39%), la anosmia o ageusia puede ser la única forma de presentación en el 3% de los pacientes con COVID-19.³⁸

Dentro de las complicaciones más frecuentes se han reportado la alteración orgánica a múltiples niveles, con alteraciones a nivel de la función cerebral, pulmonar, renal, hepática y cardiovascular incluyéndose miocarditis, arritmias ventriculares, inestabilidad hemodinámica, eventos tromboembólicos.³⁹

Aproximadamente del 17 al 35% de los pacientes hospitalizados son tratados en la unidad de cuidados intensivos más habitualmente por falla respiratoria aguda.⁴⁰

Pruebas diagnósticas

La detección molecular del virus es el estándar de oro en el diagnóstico de la infección basada en técnicas que usan transcripción reversa mediante reacción en cadena de la polimerasa a partir de muestras respiratorias (hisopado nasofaríngeo).⁴¹

Un estudio identificó una sensibilidad de esta técnica del 33% 4 días a partir de la infección, 62% en el momento del inicio de los síntomas y 80% 3 días tras la aparición de los síntomas;⁴² la detección a partir de muestras obtenidas del tracto respiratorio inferior mediante lavado bronquioalveolar poseen una mayor sensibilidad.⁴² El uso de técnicas serológicas pudieran ser de ayuda en el diagnóstico y en la medición de respuestas generadas por las nuevas vacunas, sin embargo la presencia de anticuerpos no refleja inmunidad ante la infección ya que no todos los anticuerpos generados son neutralizantes.⁴³ Los títulos de IgM durante la infección son detectables a partir de los primeros 5 días, durando hasta la semana 2 o 3 de la infección, mientras que la respuesta IgG se ve aproximadamente a partir de los 14 días del inicio de los síntomas, títulos más elevados de anticuerpos se ven en pacientes con enfermedad más grave.⁴⁴

Hallazgos de laboratorio

Una revisión sistemática que incluyó 19 estudios de 2874 pacientes que eran más frecuentemente originarios de China, de los cuales 88% se encontraban hospitalizados reportó que las anormalidades de laboratorio más frecuentes incluyeron la presencia de la elevación de proteína C reactiva (elevada en > 60%) de los pacientes, incremento de la deshidrogenasa láctica (50-60%), ALT (25%), AST (33%).⁴⁵

La anormalidad hematológica más frecuentemente registrada es la linfopenia (<1.0 x 10⁹) presente en hasta el 83% de los pacientes hospitalizados con COVID-19.⁴⁵

Dentro de las alteraciones de la coagulación destacan el incremento leve del tiempo de protrombina (>5%) trombocitopenia leve (30%) y valores elevados de dímero D (presentes en el 43-60%).⁴⁶

Algunos metaanálisis han identificado una correlación entre los marcadores de inflamación principalmente procalcitonina, proteína C reactiva, IL-6 y la velocidad de sedimentación globular con la severidad de la infección por COVID-19, identificando que la elevación de los mismos es la manifestación bioquímica de la presencia de tormenta de citocinas en los pacientes y que su uso podría permitir monitorizar el curso clínico de los pacientes y establecer un pronóstico,^{47,48} aunque la utilidad de estos como herramienta para establecer o ayudar a determinar el momento de inicio de terapia farmacológica no ha sido aún dilucidada.

4. JUSTIFICACIÓN

Existen múltiples marcadores bioquímicos que se correlacionan con la presencia de una respuesta inflamatoria intensa en los pacientes con COVID-19, la mayoría no están disponibles en la mayoría de centros o demoran en ser obtenidos. El INL es un marcador que refleja directamente la presencia de esta respuesta inflamatoria sistémica, que es causa directa del fallo orgánico y muerte en los pacientes.⁴⁸

El INL es posible obtenerlo de una manera rápida en cualquier laboratorio, se está implementando esta evidencia para correlacionar el INL como un factor pronóstico de mortalidad.

El presente trabajo permitirá obtener información que determine si la evidencia actualmente disponible sobre uso pronóstico de valores de linfopenia y INL que se ha realizado en población europea o asiática pueden emplearse en nuestra población.

El rol que podría tener el INL como predictor de mortalidad, radica en el aumento del riesgo de presentar un curso grave de COVID-19 con un INL establecido en la población mexicana, esto haría al INL una herramienta potencialmente útil, ya que podría emplearse para establecer un pronóstico al momento del diagnóstico y así poder intervenir con medidas terapéuticas específicas que pueden representar un impacto significativo en la morbimortalidad del paciente con COVID-19.

5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿El INL es útil como factor pronóstico de mortalidad en pacientes con COVID-19?

6. OBJETIVOS

1. OBJETIVO GENERAL

- Determinar el Índice de Neutrófilos/Linfocitos (INL) como un factor de mal pronóstico en pacientes con COVID-19.

2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar si la elevación del índice de neutrófilos/linfocitos es un factor de mal pronóstico en pacientes con COVID-19
- Determinar el valor de INL con mayor rendimiento para predecir mortalidad en pacientes con COVID-19

7. MATERIAL Y MÉTODOS

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

TIPO DE DISEÑO: **Descriptivo transversal**

2. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Cuadro 1. Operacionalización de las variables

VARIABLES DEPENDIENTES						
VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE LA VARIABLE	AMPLITUD DE LA ESCALA
Mortalidad	Cantidad de personas que mueren en un lugar y en un período de tiempo determinados en relación con el total de la población ⁴⁹	Número proporcional de muertes ocurridas en la población del estudio	1.Sí 2.No	Cualitativa	Nominal	Dicotómica
Días de estancia hospitalaria (DEH)	Días de estancia intrahospitalaria, marcador indirecto de calidad de atención otorgada ⁵⁰	Número de días en los cuales el paciente permanece hospitalizado	1.1-5 días 2.6-10 días 3. 11-15 días 4.16-20 días 5.21-25 días	Cuantitativa	Intervalo	Discreta
Clasificación clínica de la enfermedad por COVID-19	Es una estadificación de la enfermedad en cuanto a severidad ⁵¹	Etapa clínica en la cual se clasifica la enfermedad de acuerdo a la presencia de síntomas y afectación orgánica pulmonar	1.Leve 2.Moderada 3.Severa 4.Crítica	Cualitativa	Ordinal	Politómica

VARIABLES INDEPENDIENTES						
VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE LA VARIABLE	AMPLITUD DE LA ESCALA
Edad	Tiempo que ha vivido una persona ⁵²	Edad al momento de realizar el estudio	Edad en años (15-19 20-24 25-29 30-34 35-49 40-44 45-49 50-54 55-59 60-64 65-69 70-74 75-79 >80)	Cuantitativo	Intervalo	Discreta
Género	Clasificación de los hombres o mujeres teniendo en cuenta numerosos criterios, entre ellos las características fenotípicas, anatómicas y cromosómicas ⁵²	La obtención de esta variable se hará mediante la revisión de la hoja de Historia Clínica la cual se obtendrá del expediente.	1.Masculino 2.Femenino	Cualitativo	Nominal	Dicotómica
Neutrófilos	Leucocitos que presentan granulaciones citoplasmáticas ⁵²	Células de la respuesta inmune innata	Número total por microlitro de sangre (0.<4000 1.4000-10,000 2.>10,000)	Cuantitativa	Ordinal	Continua
Linfocitos	Célula linfática originada en el tejido linfoide o la médula ósea, formada por un núcleo grande y con poco citoplasma ⁵²	Células de la respuesta inmune adaptativa	Número total por microlitro de sangre (1.<1000 2.>1000)	Cuantitativa	Ordinal	Continua

Índice neutrófilos/linfocitos (INL)	Marcador de inflamación que se obtiene del cociente entre el número absoluto de neutrófilos y el número absoluto de linfocitos ¹⁶	Es el cociente entre el número absoluto de neutrófilos y el número absoluto de linfocitos	Valor de los neutrófilos ente linfocitos (1.1-5 2.6-10 3.11-15 4.16-20 5.21-25 6.26-30 7.>30)	Cuantitativa	Razón	Continua
Hipertensión arterial	Es la elevación sostenida de las cifras de presión arterial por arriba de los niveles considerados como normales ⁵²	Presencia de niveles altos de la presión arterial durante o antecedente del paciente en el momento de su ingreso	1.Sí 2.No	Cualitativa	Nominal	Dicotómica
Diabetes Mellitus	Es una enfermedad prolongada (crónica) en la cual el cuerpo no puede regular la cantidad de glicemia en la sangre ⁵³	Presencia de niveles de glicemia elevada durante o antecedente de DM en el momento de su ingreso	1.Sí 2.No	Cualitativa	Nominal	Dicotómica

3. UBICACIÓN ESPACIO TEMPORAL

El presente estudio se realizará en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Zumpango, en los pacientes con COVID-19 ingresados del mes de abril a noviembre del 2020.

4. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes con diagnóstico de COVID-19 en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Zumpango que cumplan los criterios de inclusión.

5. MUESTRA

Todo paciente con diagnóstico de COVID-19 admitido de abril a noviembre del 2020.

CALCULO DE TAMAÑO MUESTRAL

De acuerdo con las características del estudio en cuestión, se realizó un cálculo de tamaño de muestra en estudios transversales con población finita con una α del 5%, y una potencia β del 90%.

$$n = \frac{Nz^2pq}{d^2(N - 1) + z_{\alpha}^2pq}$$

	Lo que significa	Explicación	Valor
n	Tamaño muestral	Es lo que se desea saber	
N	Total, de la población	Lo que se registró en 8 meses en el HRAEZ	1200
p	Tamaño del efecto	Lo que busco en la bibliografía, prevalencia anterior, se divide 25 % ÷ 100, para quitarle el valor en porcentaje	0.25
q	1 – p	1-p= 1 – 0.092	0.85
d	Diferencia mínima esperada	Es también el valor de B, el ideal es < 10%, en este caso es del 9 %, se divide 10% ÷ 100, para quitarle el valor en porcentaje	0.09
z $_{\alpha}$	Valor crítico de α	1.96 para una α de 0.05 (95%)	1.96

Fórmula para el cálculo de n

$$n = \frac{(N * Z_{\alpha}^2)(pq)}{d^2(N - 1) + (Z_{\alpha}^2 * p * q)}$$

Sustituyendo:

$$n = \frac{(1200 * 1.96^2)(0.25 * 0.85)}{0.09^2(640 - 1) + (1.96^2 * 0.15 * 0.85)}$$

$$n = \frac{(1200 * 3.84)(0.2125)}{0.0081(639) + (3.94 * 0.1275)}$$

$$n = \frac{(4608)(0.2125)}{5.1759 + 0.5023}$$

$$n = \frac{979.2}{5.67}$$

$$n = 172.698$$

N= 172.698

El tamaño muestral ajustado a las pérdidas:

185.69 pacientes.

Con una $p \leq 0.05$ se requirieron 186 pacientes para poderse llevar a cabo este proyecto de investigación.

7. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA

7.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes mexicanos
- Pacientes de ambos sexos
- Pacientes mayores de 18 años de edad
- Pacientes que cuenten con expediente clínico completo
- Pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19

7.2. CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

- Pacientes no mexicanos
- Pacientes menores de 18 años de edad
- Pacientes con expedientes incompletos
- Pacientes que no tengan diagnóstico de COVID-19

8. DESARROLLO GENERAL DEL PROYECTO

La presente investigación se realizó con previa autorización y de acuerdo con los lineamientos del comité de ética registrado con el número CI/HRAEZ/2021/01, e investigación del Hospital Regional de Alta Especialidad de Zumpango, con el número CEI/HRAEZ/2021/01.

Se realizó una revisión del expediente electrónico SAP, agregándose los expedientes de aquellos pacientes que cumplieron criterios de inclusión, posteriormente se hizo una cédula de captura de datos, se hizo una determinación de biometría hemática al ingreso del paciente para obtener el valor total de células sanguíneas, se calculó la relación entre el conteo absoluto de neutrófilos y el conteo absoluto de linfocitos, una vez completándose la cédula de captura de datos con la cantidad de pacientes de la muestra calculada se realizó el análisis estadístico.

8. ANÁLISIS

8.1. Características generales de los pacientes

Se incluyeron 182 pacientes en este estudio, el número de pacientes del género masculino y femenino fue de **119 (65.38 %)** y **63 (34.61 %)** respectivamente, la edad de los pacientes del género masculino fue **51.83 ± 1.2** y de **52.89 ± 1.5** edad en años del género femenino, con un valor de p de 0.6083, no habiendo diferencia estadísticamente significativa entre la edad de los pacientes femenino y masculinos, si hay diferencia estadísticamente significativa entre el porcentaje de pacientes del género masculino y femenino, considerándose más frecuente la presencia de COVID-19 en el género masculino, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$). (**Gráfico 1**).

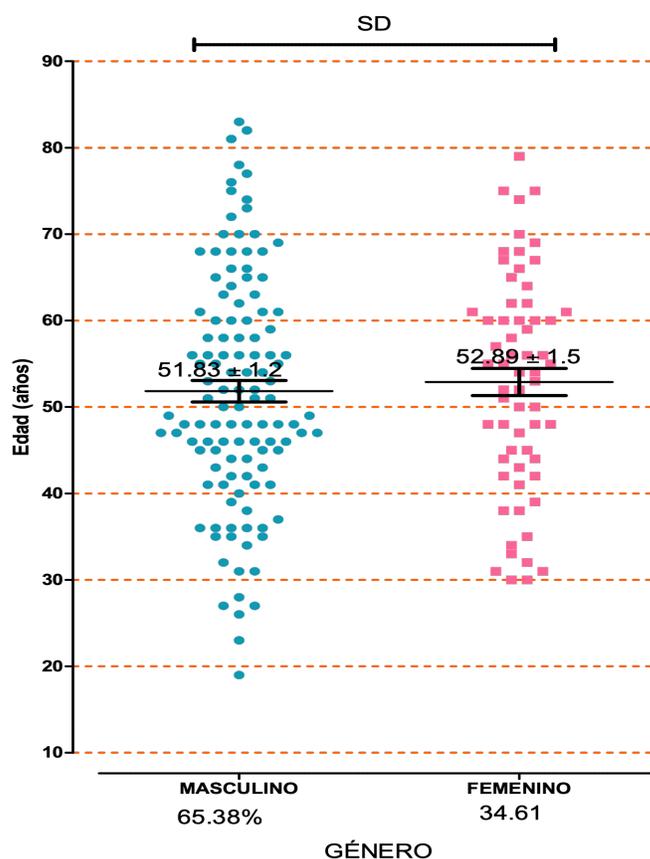


Gráfico 1. Género y edad. Los datos se muestran como las frecuencias de pacientes de la edad en años, y la media ± DE. T de Student de dos colas, $*p < 0.05$. Diferencia entre las medias -1.05 ± 2.059 . $n = 182$ pacientes.

Discusión del resultado: En estudios previos se ha identificado que el predominio de la enfermedad es más frecuente en el género masculino que el femenino, reportando un predominio en el género masculino del 62 % y del femenino del 38 %⁵⁴ nosotros encontramos datos muy similares, con un 65.38 % en el género masculino y 34.61 % en el género femenino, la media de edad que nosotros reportamos fue de 52.36 años, datos muy similares ya se habían reportado en México al inicio de la pandemia, con un predominio de hombres (50.54 %) comparado con las mujeres (49.46%).⁵⁵

8.2. Edad quinquenal por género

La frecuencia de edad de los pacientes de género masculino, se puede describir que la mayor frecuencia es de los **45** a los **49** años, seguido del grupo de edad de **55** a **59** años, comparado con la frecuencia de edad de las pacientes del género femenino, en el cual la mayor frecuencia solo fue de **60** a **64** años, es decir, más vieja la población femenina que presenta COVID-19, comparado con el género masculino, presentado una edad mínima de **19** y **30** años del género masculino y femenino respectivamente, y una edad máxima de **83** y **79** años del género masculino y femenino respectivamente (**Gráfico 2**).

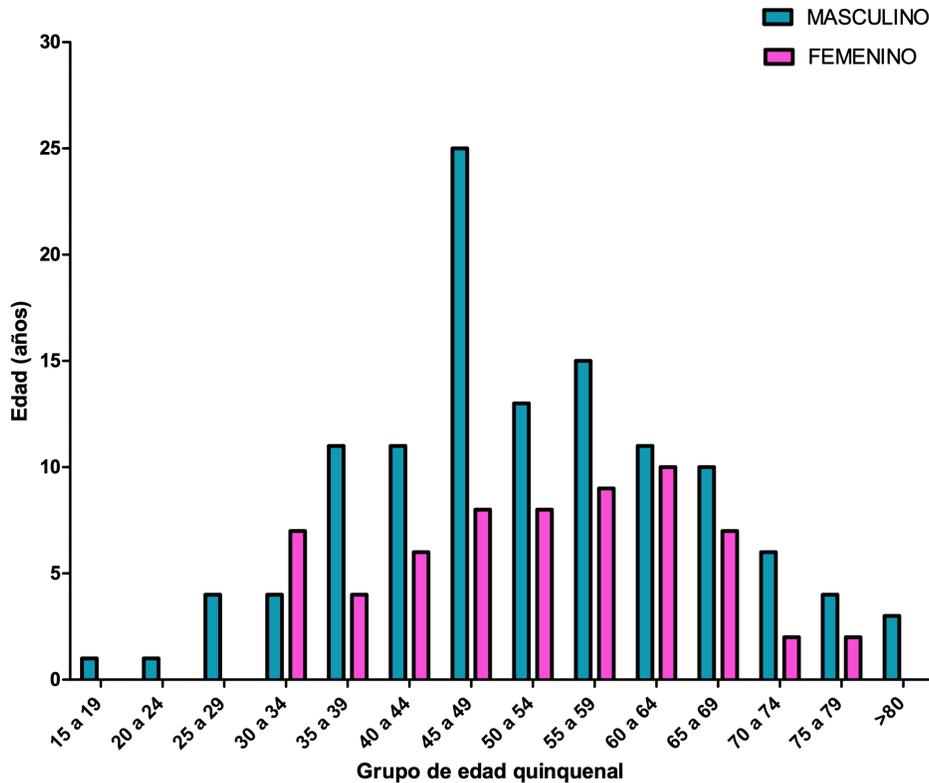


Gráfico 2. Edad quinquenal por género. Los datos se muestran por frecuencias de la edad quinquenal en años del género masculino y femenino. $n= 182$ pacientes.

Discusión del resultado: La distribución de frecuencia de enfermedad por edad que se encontró en nuestro estudio difiere a la descrita en México para el género femenino siendo más frecuente en el grupo de edad entre los 30 y 34 años con un segundo pico de distribución entre los 50 y 54 años, en cuanto al género masculino difiere al igual al describirse una mayor frecuencia en el grupo de edad entre los 30 y 35 años seguido por el grupo de entre 25 y 29 años,⁵⁵ esto considerando los pacientes tanto ambulatorios como hospitalizados; sin embargo de acuerdo a otros estudios que describen las características epidemiológicas en nuestro país, entre los pacientes hospitalizados la mayor frecuencia tanto para género masculino y femenino es en la edad de 45 a 50 años algo más similar a lo reportado por nuestro estudio.⁵⁶

8.3. Comorbilidades en pacientes con COVID-19

En orden descendiente, las comorbilidades más frecuentes presentadas en los pacientes con COVID-19 fueron Diabetes Mellitus tipo 2 (**77.4 %**), seguido de hipertensión arterial sistémica (**33.35 %**) y obesidad (**22.9 %**), seguido de personas aparentemente sanas (**22.6 %**), la presencia de dos o más comorbilidades fue en primer lugar DM y HAS (**18.9 %**), seguido de DM, HAS con obesidad (**Gráfico 3**). No hubo diferencias estadísticamente significativo en la frecuencia de comorbilidades entre hombres y mujeres.

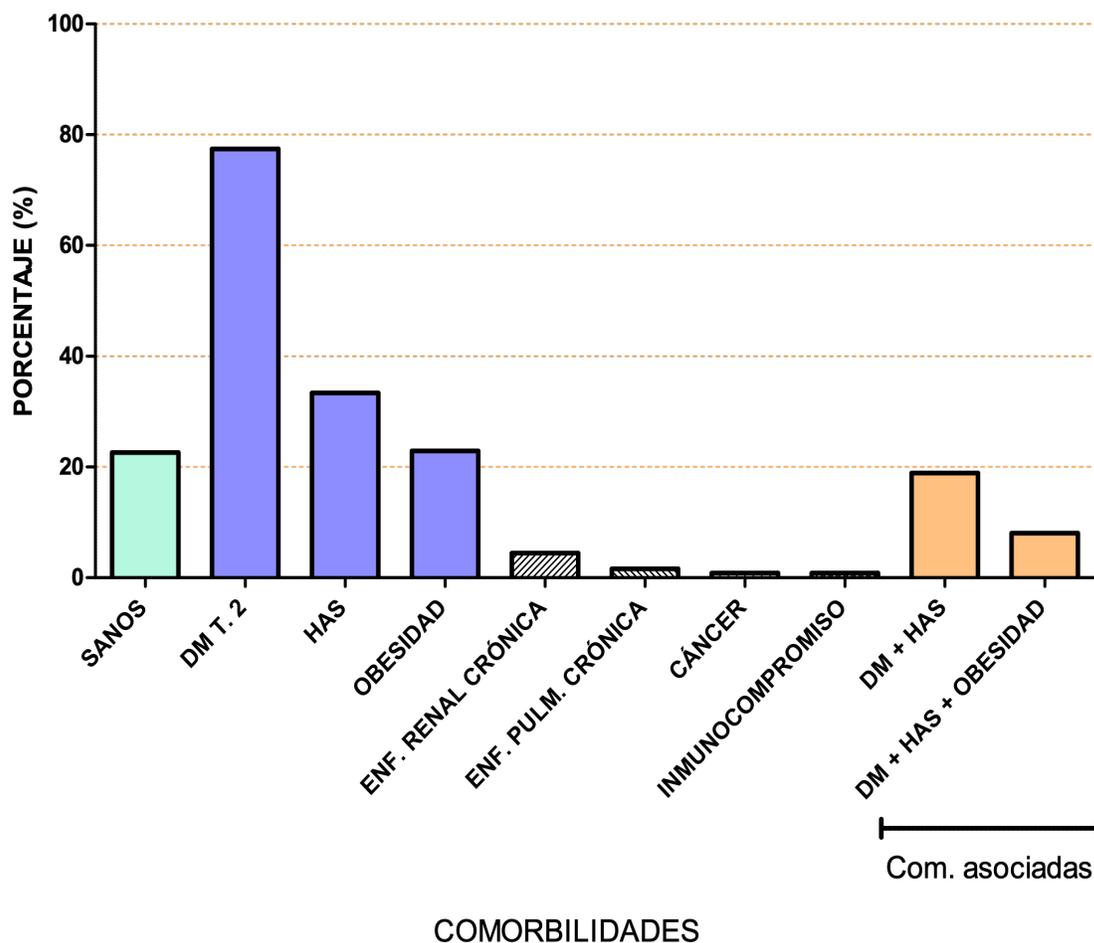


Gráfico 3. Comorbilidades en pacientes COVID-19. Los datos se muestran en porcentaje (%) de la comorbilidades, $n= 182$ pacientes.

Discusión del resultado: La comorbilidad más frecuente de acuerdo a nuestros resultados es la diabetes mellitus 2 (77.4%), seguida de hipertensión arterial (33.35%) y obesidad (22.9%) datos bastante similares a lo reportado para nuestra población, reportándose como comorbilidad más frecuente hipertensión arterial sistémica (16.86%), obesidad (14.01%), y diabetes como la tercer más frecuente (12.96%) en la población mexicana⁵⁵, estos datos difirieron en nuestros resultados, en el cual en el HRAEZ ocupó la diabetes mellitus el primer lugar, así como también se ha reportado diferente en otros estudios realizados dentro de nuestro país donde al igual se reporta un predominio de hipertensión arterial como comorbilidad más frecuente.^{54,56}

8.4. Síntomas a su ingreso de los pacientes con COVID-19

Los síntomas más frecuentes referidos por los pacientes fueron disnea, tos y mialgias (92.8, 76.5 y 74.4 %) respectivamente, el 50% de los pacientes presentaron además fatiga, artralgias, cefalea y dolor faríngeo (**Gráfico 4**).

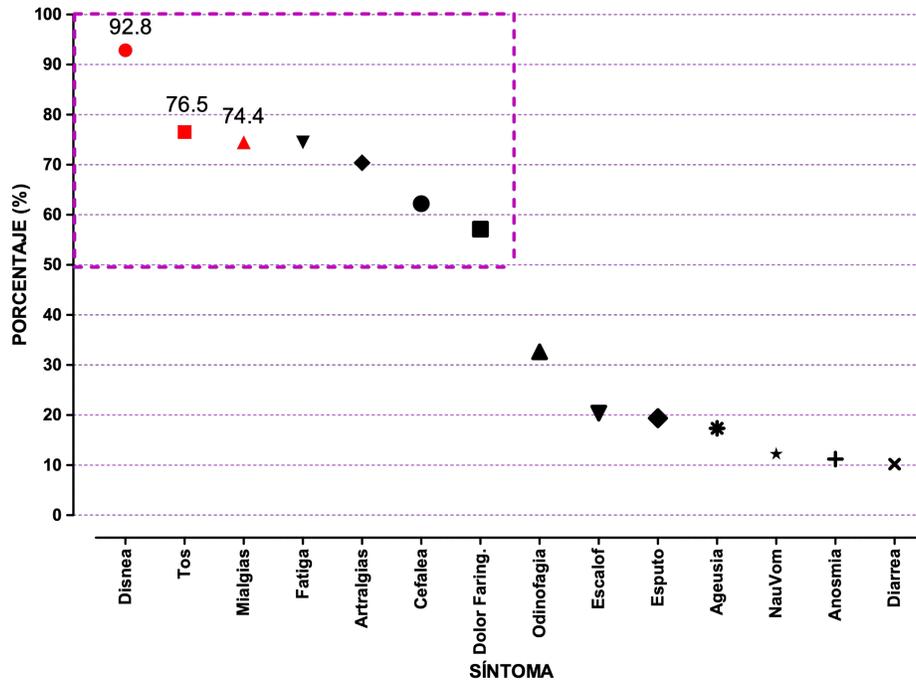


Gráfico 4. Síntomas. Los datos se muestran como el porcentaje (%) en orden descendente de los síntomas de los pacientes internados por COVID-19. $n= 182$

Discusión del resultado: se ha descrito en la bibliografía que los principales síntomas que tenían los pacientes con COVID-19 fue en orden decreciente: tos, fiebre y disnea, posteriormente mialgias y síntomas gastro-intestinales como náusea y vómito,² el porcentaje de síntomas que se observó en nuestro estudio concuerda con los estudios previamente reportados, siendo la disnea y tos en el que la mayoría de los síntomas predominan en todos los pacientes,⁴⁶ por lo que nuestra población tiene un comportamiento igual al resto de la población.

8.5. Estado de gravedad al ingreso hospitalario

El porcentaje de pacientes de su condición de gravedad al ingreso de su estancia hospitalaria es en orden descendente grave, moderado, crítico y leve tanto en el género masculino como el femenino, no hay diferencia estadísticamente significativa entre la condición de gravedad y el género (**Gráfico 6**), presentando mayor porcentaje el estado grave tanto del género masculino como femenino con **51.2** y **47.6** % respectivamente.

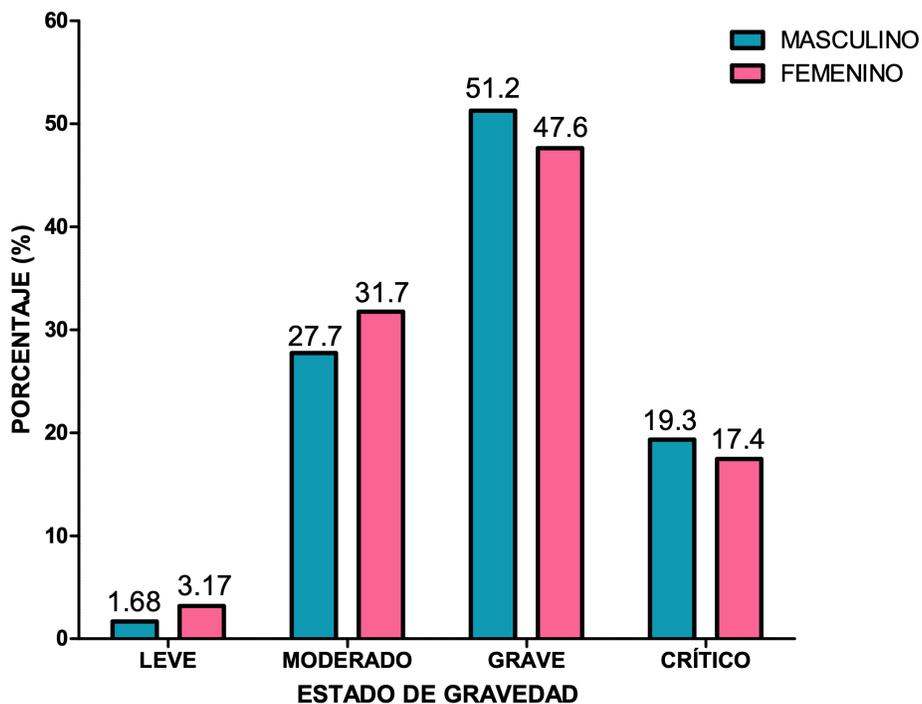


Gráfico 6. Estado de gravedad por género. Los datos se muestran en porcentaje (%) de la condición del paciente a su ingreso hospitalario por género, $n= 182$ pacientes.

8.6. Defunción y sobrevida en pacientes con COVID-19

El porcentaje de fallecimientos en los pacientes hospitalizados con COVID-19 fue del 52.38%, considerando el 100% de estos pacientes, 57.14% fue del género masculino y 47.61% del género femenino, en este contexto, es mayor el porcentaje de fallecimientos del género masculino, sin embargo no hay diferencia estadísticamente significativa entre el porcentaje de defunción entre el género masculino y femenino ($p = 0.7048$). La sobrevida en la población total de pacientes internados con COVID-19 es del 47%, siendo mayor la sobrevida en pacientes del género femenino que del masculino, no hay diferencia estadísticamente significativa entre la defunción y sobrevida de la población total, tampoco observándose diferencia entre la defunción del género femenino y masculino. El riesgo relativo de fallecer por ser del género masculino es de 0.69 (69%), comparado del riesgo relativo de fallecer por ser del género femenino 0.60 (60%), no hay diferencia estadísticamente significativa entre el género masculino y femenino, es decir, por ser hombre solo existe un 9.2% más veces de fallecer, no existiendo una relación entre el género y la defunción (**Gráfico 7**).

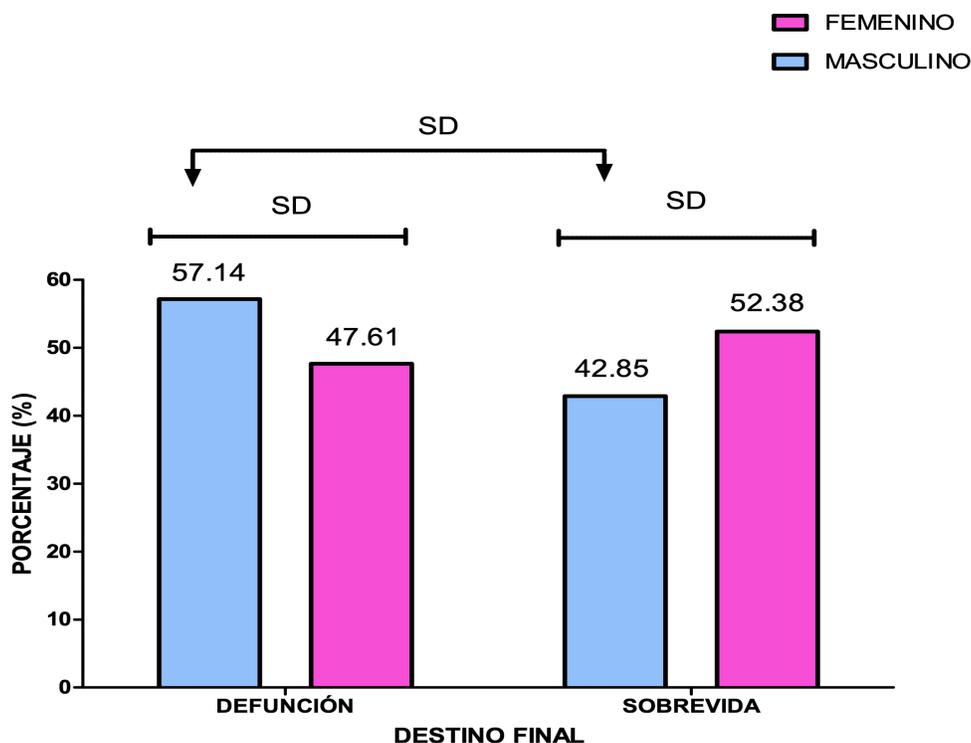


Gráfico 7. Defunción y sobrevida en pacientes COVID-19. Los datos se muestran en porcentaje (%). ANOVA de 2 vías. Factor Row 1, Valor de F= 0.25, $n= 182$ pacientes. Prueba Exacta de Fisher, $p 0.2742$. Diferencia entre las proporciones 0.0952 (9.52%), no hay diferencia estadísticamente significativa. Fuerza de asociación= 1.2, IC 95%=0.8870 to 1.623.

Discusión del resultado: Se ha reportado que la mortalidad de los pacientes con COVID-19 va del 40.5% a 47%²⁰ datos muy similares a los encontrados en nuestro estudio (52.38%) y similar a la mortalidad registrada por otros centros de tercer nivel en el país en pacientes sometidos a ventilación mecánica e ingreso a UCIA de aproximadamente el 49%,⁵⁴ por lo que la mortalidad en nuestra población no varía a lo reportado en la bibliografía.

8.7. Riesgo de mortalidad por estado de gravedad a su ingreso hospitalario

El riesgo relativo de fallecer por tener un estado de gravedad moderado a su ingreso hospitalario es del 0.2174 (21.74 %), comparado del riesgo relativo de fallecer al tener un estado grave a su ingreso hospitalario de 0.4933 (49.33%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$), es decir, a partir de que un paciente a su ingreso llegue en estado grave, tienen un riesgo relativo de 0.47, es decir 47% más probable de fallecer secundario a su estado grave (**Gráfico 8**).

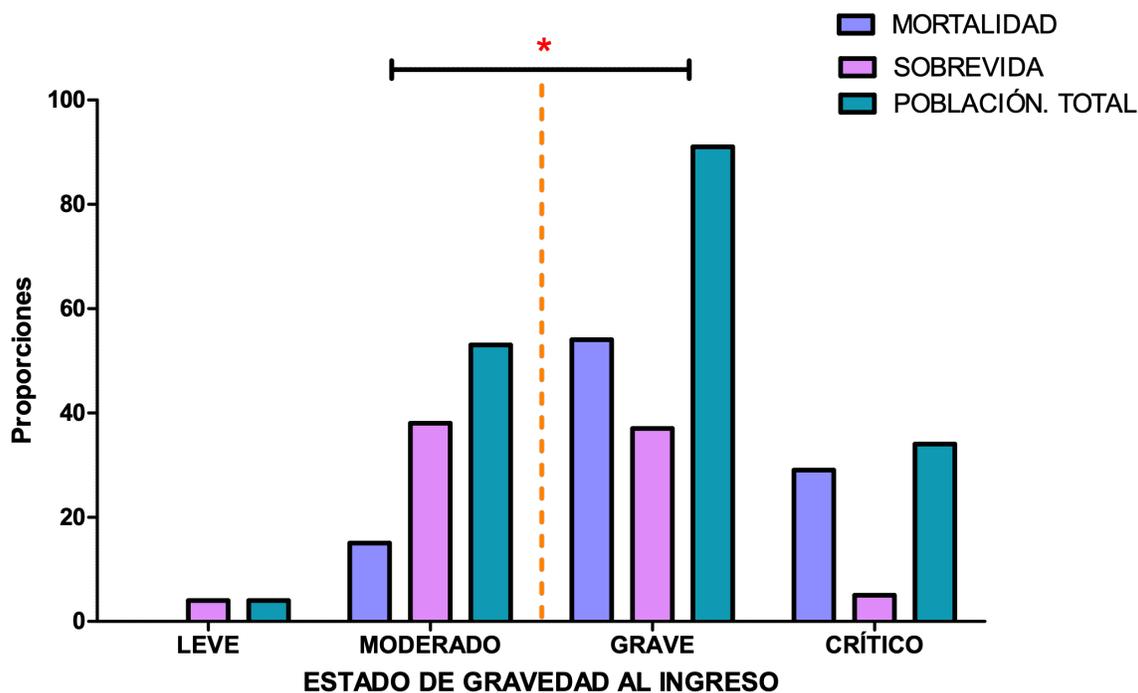


Gráfico 8. Riesgo de mortalidad por estado de gravedad. Los datos se muestran como las frecuencias de defunción por estado de gravedad al ingreso. χ^2 con Prueba Exacta de Fisher, $p < 0.05$. Diferencia entre las proporciones 0.4767 (47.67%), Odds ratio= 0.2705, IC 95%=0.3007 a 0.7564. $n= 182$ pacientes.

Discusión del resultado: Encontramos que el hecho de ingresar en estado grave se correlaciona con un riesgo incrementado de fallecer durante la hospitalización, estos resultados son similares a lo reportado en otros centros de tercer nivel en los cuales la asociación entre el estado clínico al ingreso y la mortalidad se hizo objetiva de acuerdo a la escala de valoración de NEWS que considera los mismos parámetros clínicos que se utilizan para clasificar a los pacientes de acuerdo a su gravedad, es decir, a mayor puntaje, mayor estado de gravedad, reportando en estos estudios un puntaje alto (> 7 puntos) de dicha escala como un factor de riesgo de mortalidad.⁵⁴

8.8. Sobrevida de los pacientes con ventilación mecánica

El porcentaje de pacientes que fallece y que estuvieron intubados fue del 87.2%, y el 12.7 % logró sobrevivir ya sea por extubación exitosa o por traqueostomía, el 81.8 % de los pacientes que sobrevivieron no requirió intubación orotraqueal (**Gráfico 13**).

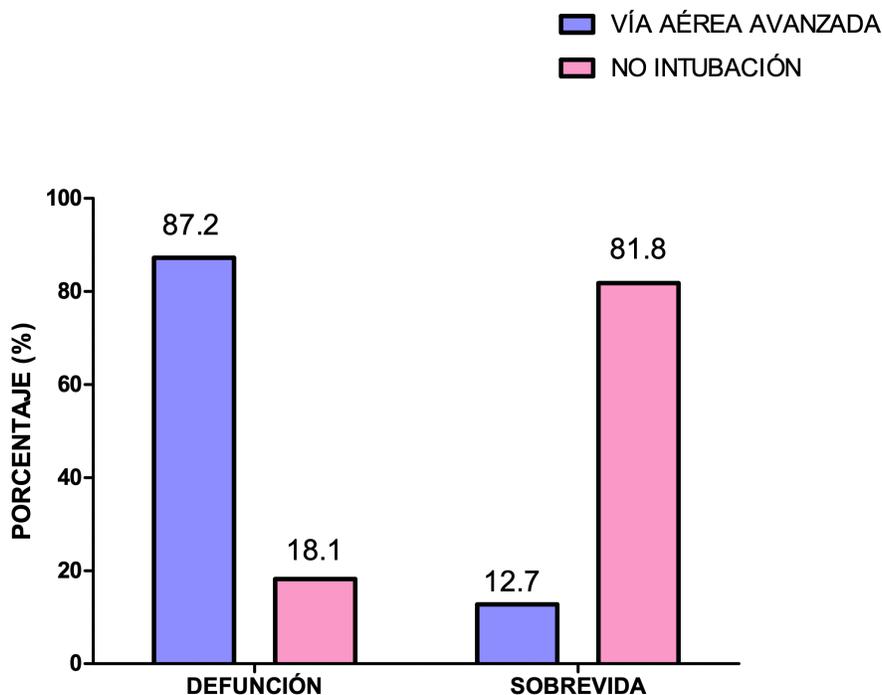


Gráfico 13. Sobrevida de los pacientes con ventilación mecánica con COVID-19. Los datos se muestran como los porcentajes (%) de los pacientes con defunción y sobrevida. $n= 182$ pacientes.

Discusión del resultado: al igual que lo que encontramos en nuestro estudio, reportes han sido similares, ya que han reportado que desde el 67% hasta el 97 %^{54,56} de los pacientes que requirieron ventilación mecánica fallecieron nosotros reportamos el 87.2% de defunción de los pacientes intubados.

8.9. Niveles de neutrófilos de los pacientes con COVID-19 a su ingreso hospitalario y a los 7 días.

La media de neutrófilos al ingreso hospitalario que están dentro de los parámetros normales (1.8 a 6.3) $10^9/L$, es de 4.58 ± 1.3 , comparado con el mismo grupo pero con 7 días de estancia hospitalaria 4.42 ± 1.3 , no habiendo diferencia estadísticamente significativa entre estos valores, sin embargo, si es muy diferente la cantidad de pacientes que a su ingreso tienen los niveles normales de neutrófilos, siendo de 81 pacientes (44.5%), comparado con los pacientes que a los 7 días de estancia hospitalaria continúan con niveles normales de neutrófilos, siendo ya solamente 38 pacientes (20.87 %). La media de neutrófilos al ingreso hospitalario que están dentro de los parámetros aumentados (≥ 6.4) $10^9/L$, es de 9.51 ± 11.33 , comparado con el mismo grupo pero con 7 días de estancia hospitalaria 12.37 ± 16.55 , existiendo diferencia estadísticamente significativa entre estos valores, aunado a esto, es muy diferente la cantidad de pacientes que a su ingreso tienen los niveles elevados de neutrófilos, siendo de 100 pacientes (54.94%), comparado con los pacientes que a los 7 días de estancia hospitalaria con niveles elevados de neutrófilos, siendo ya solamente 144 pacientes (79.12 %) (**Gráfico 14**).

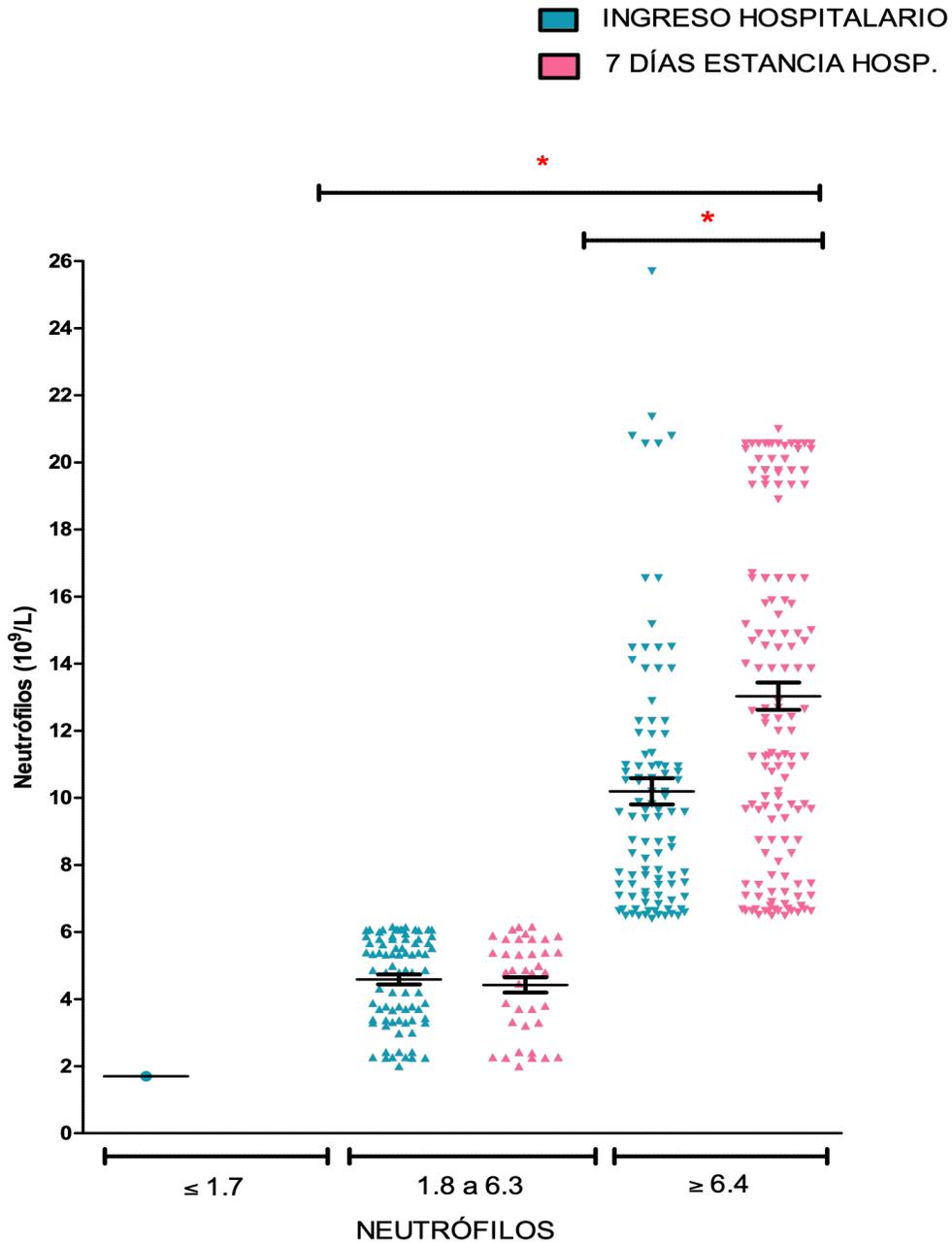


Gráfico 14. Niveles de neutrófilos al ingreso hospitalario y a los 7 días de estancia hospitalaria. Los datos se muestran como la media \pm Desviación Estándar de los niveles de neutrófilos en $10^9/L$. ANOVA de 1 vía, *Newman-Keuls* Multiple Comparison Test, * $p < 0.05$, $R^2 = 0.48$. $n = 182$ pacientes.

8.10. Niveles de linfocitos de los pacientes con COVID-19 a su ingreso hospitalario y a los 7 días.

Los linfocitos al ingreso hospitalario que están dentro de los parámetros inferiores (<1.09) $10^9/L$, es de 0.710 ± 0.21 , comparado con el mismo grupo pero con 7 días de estancia hospitalaria 0.663 ± 0.22 , no habiendo diferencia estadísticamente significativa entre estos valores, sin embargo, si es muy diferente la cantidad de pacientes que a su ingreso tienen los niveles normales de linfocitos, siendo de 116 pacientes (63.73 %), comparado con los pacientes que a los 7 días de estancia hospitalaria continúan con niveles disminuidos de linfocitos, aumentando a 136 pacientes (74.72 %). Los linfocitos al ingreso hospitalario que están dentro de los parámetros normales (1.1 a 3.2) $10^9/L$, es de 1.38 ± 0.25 , comparado con el mismo grupo pero con 7 días de estancia hospitalaria 1.25 ± 0.14 , no existiendo diferencia estadísticamente significativa entre estos valores, pero es muy diferente la cantidad de pacientes que a su ingreso tienen los niveles normales de linfocitos, siendo de 65 pacientes (35.71%), comparado con los pacientes que a los 7 días de estancia hospitalaria con niveles elevados de linfocitos, siendo ya solamente 46 pacientes (25.27 %) (**Gráfico 15**).

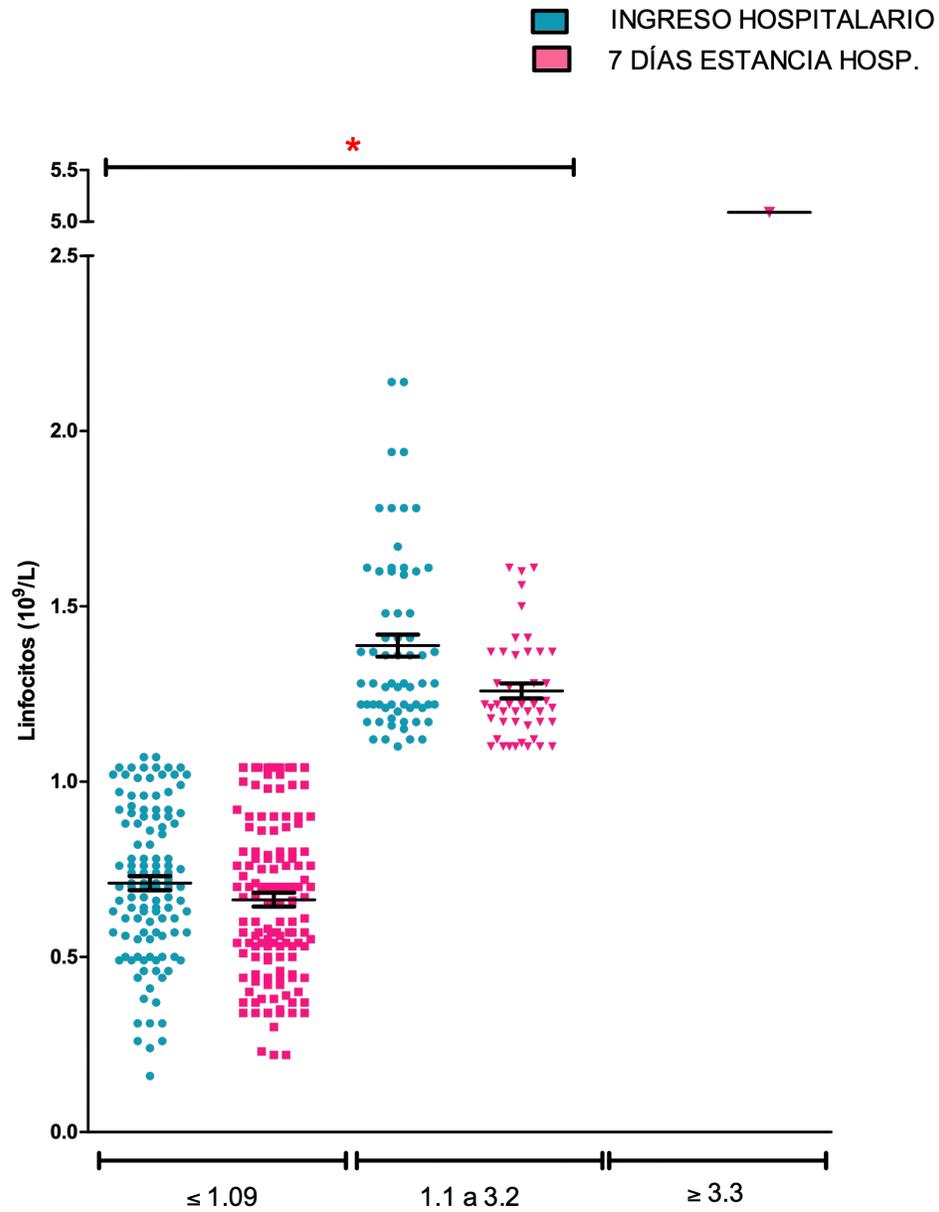


Gráfico 15. Niveles de linfocitos al ingreso hospitalario y a los 7 días de estancia hospitalaria. Los datos se muestran como la media \pm Desviación Estándar (DE) de los niveles de linfocitos en $10^9/L$. ANOVA de 1 vía, *Newman-Keuls* Multiple Comparison Test, $*p < 0.05$. $n = 182$ pacientes.

8.11. Mortalidad, frecuencia de pacientes y días de estancia hospitalaria por gravedad del paciente con COVID-19

Existe una clara relación que a mayor gravedad del paciente, es mayor los días de estancia hospitalaria, así mismo, existe una menor frecuencia de pacientes graves, es decir, a mayor gravedad, menor cantidad de pacientes, secundario a mayor mortalidad conforme aumenta la gravedad del paciente con COVID-19 (**Gráfico 9, 10, 11**).

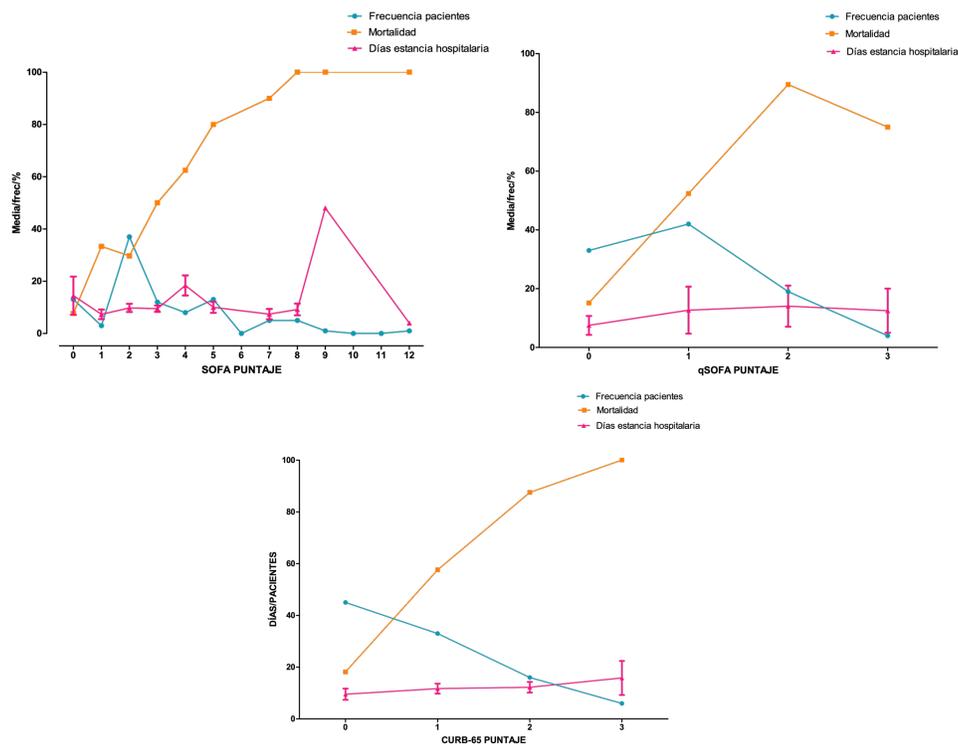


Gráfico 9, 10 y 11. Frecuencia de pacientes, porcentaje de mortalidad y días de estancia hospitalaria. Los datos se muestran como la frecuencia de pacientes con un puntaje de gravedad específico, el porcentaje de mortalidad y los días de estancia hospitalaria por estado de gravedad a su ingreso por clasificación de SOFA, qSOFA y CURB-65. $n= 182$ pacientes.

8.12. Punto de corte del índice INL de los pacientes con COVID-19.

El punto de corte del índice neutrófilos/linfocitos (INL) de los pacientes con COVID-19 fue de 16.1, con una sensibilidad del 77.97 % y especificidad del 72.7 % (**Gráfico 16**). Se calculó el punto de corte del INL para predecir el valor de corte de mortalidad utilizando la curva ROC. Es decir, teniendo un $\text{INL} \geq 16.1$, tienen una probabilidad de fallecer del 77.97%.

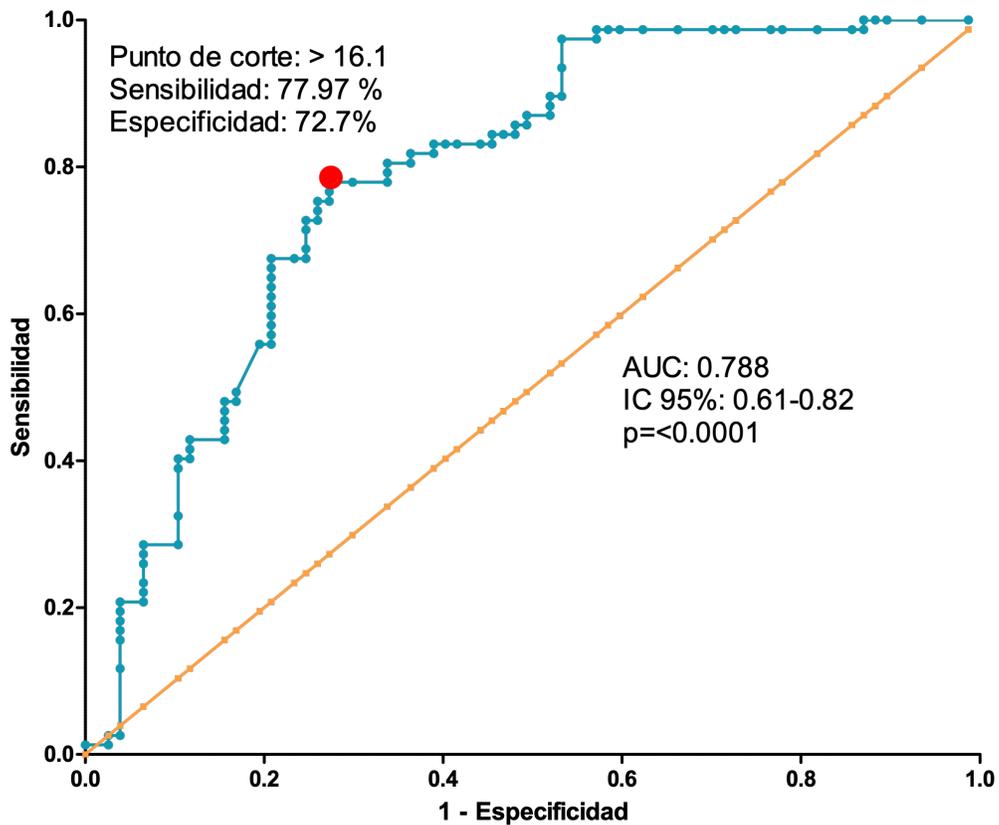


Gráfico 16. Punto de corte el INL de los pacientes con COVID-19. Curva ROC. IC 95%. $p < 0.0001$. Likelihood ratio 2.86.

8.13. Mortalidad y sobrevida de los pacientes con INL ≥ 16.1 .

El porcentaje de pacientes que falleció con un INL ≥ 16.1 , fue del 85.58 %, sólo un 14.42 % de los pacientes que tuvieron un INL ≥ 16.1 sobrevivió, el 76.92% de los pacientes con un INL ≤ 16.1 sobrevivió (**Gráfico 17**).

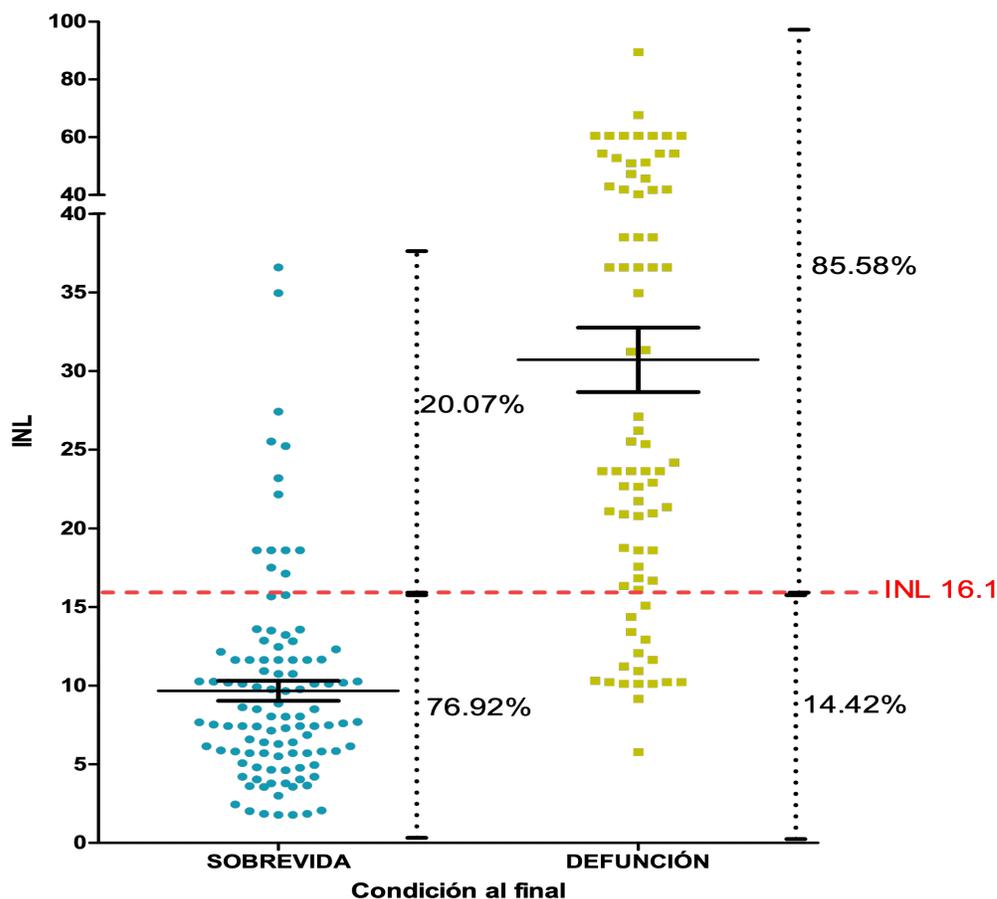


Gráfico 17. Defunción y sobrevida de los pacientes con INL ≥ 16.1 . Los datos están representados como los porcentajes (%) de defunción y sobrevida. N=182 pacientes.

Discusión del resultado: Al igual que lo ya reportado en un estudio que relaciona el INL con mortalidad, los pacientes que presentaron un INL por arriba de su punto de corte, presentaron una mortalidad del 67%, representando 1.32 veces más de riesgo de mortalidad,²⁰ nuestros resultados presentaron cifras similares, con un 85.5 % de mortalidad lo cual se relaciona a un incremento de más de 30 veces de probabilidad de defunción presentando un INL por arriba de 16.1.

8.14. Curva de sobrevida en pacientes con INL 16.1

Los pacientes con un INL ≥ 16.1 , presentaron una curva marcadamente con una menor probabilidad de vida a lo largo del curso temporal de la estancia intrahospitalaria, se presentó un 85 % de mortalidad al día 20 en los pacientes con un INL ≥ 16.1 , comparado con una sobrevida de hasta el 10% a los 40 días de EHI en los pacientes con un INL ≤ 16.1 (**Gráfico 18**).

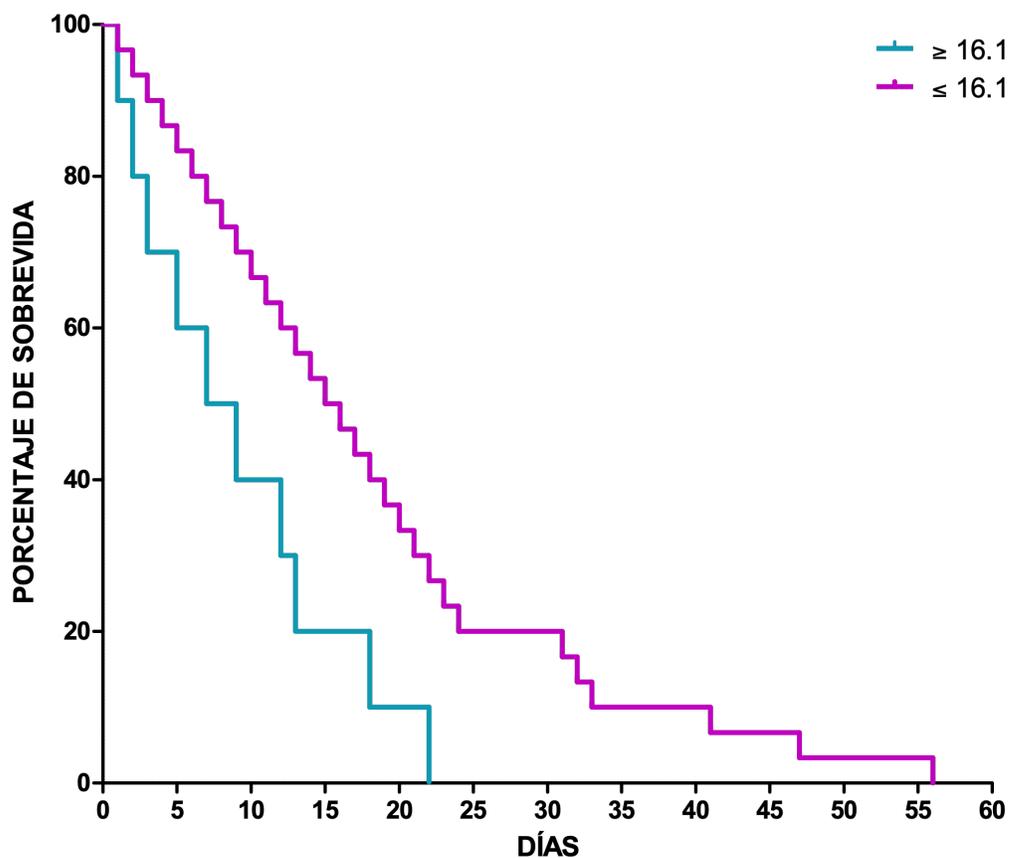


Gráfico 18. Curva de Kaplan Meier. N=182 pacientes.

Hazard Ratio 3.015 (riesgo de ocurrencia vinculado a un INL mayor de 16.1 es del 30.15 %), es decir, la probabilidad de defunción con un INL mayor a 16.1 es 30%

mayor probabilidad de defunción), con un valor de p de 0.0321, por lo que el INL mayor de 16.1 se considera un factor pronóstico de defunción por COVID.19.

8.15. Defunción y sobrevida en pacientes con INL 16.1 y su estado de gravedad

Los pacientes con un $\text{INL} \geq 16.1$ y un estado de gravedad moderado, ya presentan una diferencia estadísticamente significativa en mortalidad comparado con los pacientes que sobrevivieron con un estado de gravedad moderado que tuvieron un $\text{INL} \leq 16.1$ (**Gráfico 19**).

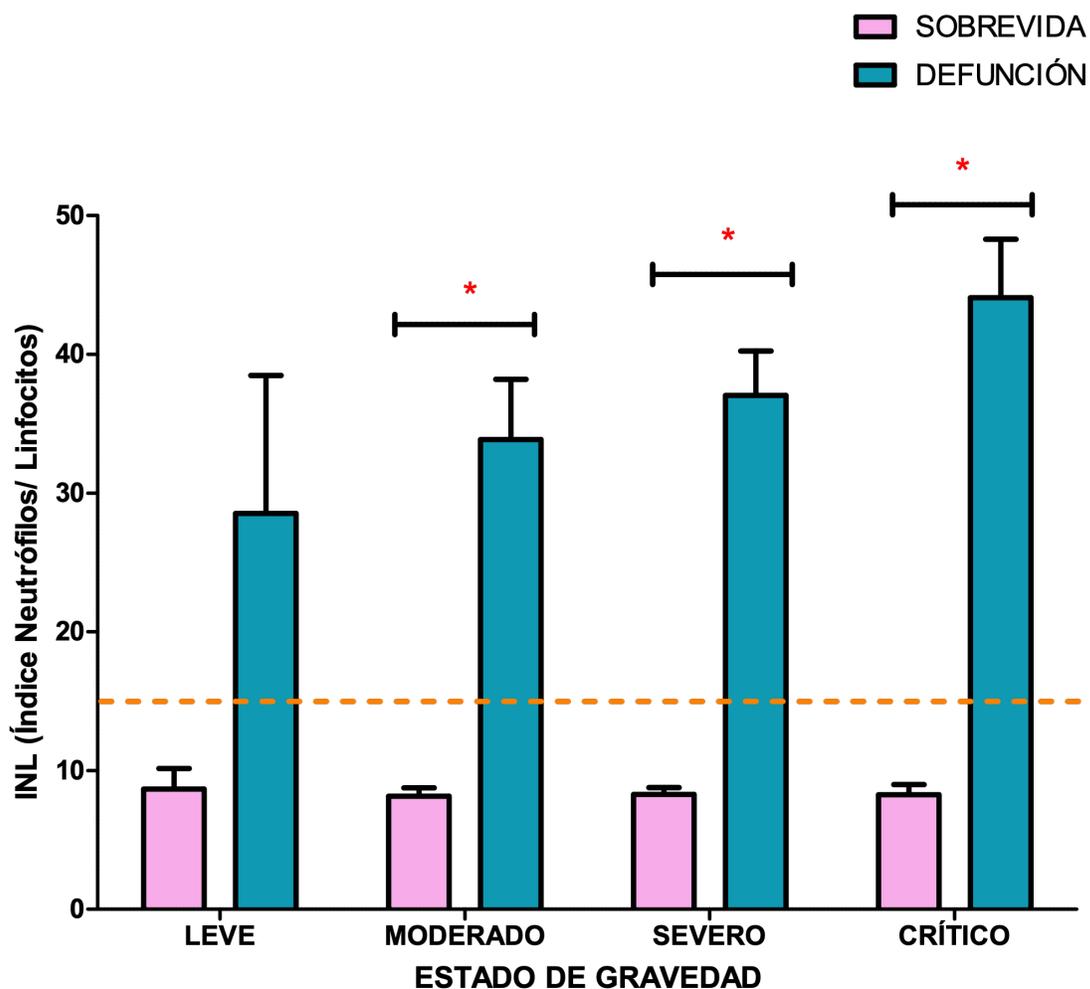


Gráfico 19. Defunción por estado de gravedad . N=182 pacientes.

9. CONCLUSIONES

La media de edad de los pacientes con COVID-19 fue de 52.36 años, el mayor porcentaje de pacientes con COVID-19 fue del género masculino con un 65.38% y la comorbilidad más frecuente fue la presencia de diabetes mellitus tipo 2.

El síntoma más frecuente de los pacientes con COVID-19 fue la disnea (92.8%), con un pico de frecuencia a los 7 días de iniciado los síntomas, siendo el estado de gravedad de acuerdo a la clasificación clínica de la enfermedad más frecuente presentado por los pacientes el de grave, además de describirse un 87.2 % de mortalidad en pacientes intubados.

El punto de corte del índice neutrófilos/linfocitos (INL) de los pacientes con COVID-19 fue de 16.1, con una sensibilidad del 77.97 y el porcentaje de mortalidad en pacientes con un $INL \geq 16.1$ fue del 85.58%.

Existe una probabilidad de defunción de 30 veces más con un INL de 16.1 a partir del día 1 de estancia intrahospitalaria y pronosticando hasta un 100 % de defunción al día 22 de EIH, además los pacientes con un estado de gravedad moderado y un INL de 16.1 ya tienen alta probabilidad de defunción hasta del 75 %.

A partir de los hallazgos encontrados, consideramos que el INL podría ser utilizado como un marcador pronóstico de mortalidad en pacientes con COVID-19, así como para predecir gravedad utilizando otros factores, dada su alta accesibilidad y bajo costo, podría incorporarse a la evaluación inicial de los pacientes con COVID-19 en nuestro medio.

10. RECOMENDACIONES

- Analizar el INL establecido “16.1” como factor pronóstico de intubación endotraqueal
- Analizar el INL establecido como factor pronóstico de mortalidad en pacientes con COVID-19 y que requirieron hemodiálisis
- Analizar el INL establecido como factor pronóstico de mortalidad en pacientes pediátricos.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. WHO. Pneumonia of unknown cause – China [Internet]. [Consultado 30 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2020-DON229>
2. Suleyman G, Fadel RA, Malette KM, Hammond C, Abdulla H, Entz A, et al. Clinical Characteristics and Morbidity Associated With Coronavirus Disease 2019 in a Series of Patients in Metropolitan Detroit. *JAMA Netw Open.* 2020;3(6):e2012270.
3. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet.* 2020;395(10223):507-13.
4. 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. *The Lancet.* 2020;395(10229):1054-62.
5. Ye W, Chen G, Li X, Lan X, Ji C, Hou M, et al. Dynamic changes of D-dimer and neutrophil-lymphocyte count ratio as prognostic biomarkers in COVID-19. *Respir Res.* 2020;21(1):169.
6. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy.* 2001;102(1):5-14.
7. Vardhana SA, Wolchok JD. The many faces of the anti-COVID immune response. *Journal of Experimental Medicine.* 2020;217(6):e20200678.
8. Tavakolpour S, Rakhshandehroo T, Wei EX, Rashidian M. Lymphopenia during the COVID-19 infection: What it shows and what can be learned. *Immunol Lett.* 2020;225:31-2.

9. Elhassadi, Morton, Hourigan, McDonald, Elstead. Impact of Lymphopenia on COVID-19 infection Severity Single-center experience. *Hematol Med Oncol* [Internet]. 2020 [citado 30 de agosto de 2021];5(4). Disponible en: <https://www.oatext.com/impact-of-lymphopenia-on-covid-19-infection-severity-single-center-experience.php>
10. Shi Y, Wang Y, Shao C, Huang J, Gan J, Huang X, et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ*. 2020;27(5):1451-4.
11. Zheng H-Y, Zhang M, Yang C-X, Zhang N, Wang X-C, Yang X-P, et al. Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*. 2020;17(5):541-3.
12. Zhao Q, Meng M, Kumar R, Wu Y, Huang J, Deng Y, et al. Lymphopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A systemic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020;96:131-5.
13. Yan S, Wu G. Is lymphopenia different between SARS and COVID-19 patients? *The FASEB Journal*. 2021;35(2):e21245.
14. Liu J, Li H, Luo M, Liu J, Wu L, Lin X, et al. Lymphopenia predicted illness severity and recovery in patients with COVID-19: A single-center, retrospective study. *PLoS One*. 2020;15(11):e0241659.
15. Lu C, Liu Y, Chen B, Yang H, Hu H, Liu Y, et al. Prognostic value of lymphocyte count in severe COVID-19 patients with corticosteroid treatment. *Sig Transduct Target Ther*. 2021;6(1):106.
16. EMCrit A, Farkas J. *PulmCrit: Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR): Free upgrade to your WBC* [Internet]. EMCrit.org. 2019 [Citado el 30 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://emcrit.org/pulmcrit/nlr/>
17. Akilli NB, Yortanlı M, Mutlu H, Günaydın YK, Koylu R, Akca HS, et al. Prognostic importance of neutrophil-lymphocyte ratio in critically ill patients: short- and

- long-term outcomes. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2014;32(12):1476-80.
18. Basbus L, Lapidus MI, Martingano I, Puga MC, Pollán J. Índice neutrófilo-linfocito como factor pronóstico de COVID-19 [Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic marker in COVID-19]. *Medicina B Aires*. 2020; 3:31-36.
 19. Liu J, Liu Y, Xiang P, Pu L, Xiong H, Li C, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *J Transl Med*. 2020;18(1):206.
 20. King AH, Mehkri O, Rajendram P, Wang X, Vachharajani V, Duggal A. A High Neutrophil-Lymphocyte Ratio Is Associated With Increased Morbidity and Mortality in Patients With Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Explor*. 2021;3(5):e0444.
 21. Li F. Structure, Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins. *Annu Rev Virol*. 2016;3(1):237-61.
 22. Tan HW, Xu Y, Lau ATY. Angiotensin-converting enzyme 2: The old door for new severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Rev Med Virol*. 2020;30(5):e2122.
 23. Buonvino S, Melino S. New Consensus pattern in Spike CoV-2: potential implications in coagulation process and cell–cell fusion. *Cell Death Discov*. 2020;6(1):134.
 24. Bouhaddou M, Memon D, Meyer B, White KM, Rezelj VV, Correa Marrero M, et al. The Global Phosphorylation Landscape of SARS-CoV-2 Infection. *Cell*. 2020;182(3):685-712.e19.
 25. Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, Zhou Y, Ma Y, Zuo W. Single-Cell RNA Expression Profiling of ACE2, the Receptor of SARS-CoV-2. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(5):756-9.

26. Liu Y, Qu H-Q, Qu J, Tian L, Hakonarson H. Expression Pattern of the SARS-CoV-2 Entry Genes ACE2 and TMPRSS2 in the Respiratory Tract. *Viruses*. 2020;12(10):1174.
27. Jacob CO. On the genetics and immunopathogenesis of COVID-19. *Clin Immunol*. 2020;220(108591):108591
28. Forouzesh M, Rahimi A, Valizadeh R, Dadashzadeh N, Mirzazadeh A. Clinical display, diagnostics and genetic implication of Novel Coronavirus (COVID-19) epidemic. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(8):4607-15
29. Yang L, Liu S, Liu J, Zhang Z, Wan X, Huang B, et al. COVID-19: immunopathogenesis and Immunotherapeutics. *Sig Transduct Target Ther*. 2020;5(1):128.
30. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect*. 2020;80(6):607-13.
31. Soy M, Keser G, Atagündüz P, Tabak F, Atagündüz I, Kayhan S. Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment. *Clin Rheumatol*. 2020;39(7):2085-94.
32. Mahmoudi S, Rezaei M, Mansouri N, Marjani M, Mansouri D. Immunologic Features in Coronavirus Disease 2019: Functional Exhaustion of T Cells and Cytokine Storm. *J Clin Immunol*. 2020;40(7):974-6.
33. Fu J, Kong J, Wang W, Wu M, Yao L, Wang Z, et al. The clinical implication of dynamic neutrophil to lymphocyte ratio and D-dimer in COVID-19: A retrospective study in Suzhou China. *Thromb Res*. 2020;192:3-8.
34. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med*. 2020;172(9):577-82.

35. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323(20):2052.
36. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1985.
37. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020;323(16):1574.
38. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
39. Hendren NS, Drazner MH, Bozkurt B, Cooper LT. Description and Proposed Management of the Acute COVID-19 Cardiovascular Syndrome. *Circulation*. 2020;141(23):1903-14.
40. Myers LC, Parodi SM, Escobar GJ, Liu VX. Characteristics of Hospitalized Adults With COVID-19 in an Integrated Health Care System in California. *JAMA*. 2020;323(21):2195.
41. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA* [Internet]. 2020 [citado el 8 de septiembre de 2021]; Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762997>
42. Kucirka LM, Lauer SA, Laeyendecker O, Boon D, Lessler J. Variation in False-Negative Rate of Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction–Based

- SARS-CoV-2 Tests by Time Since Exposure. *Ann Intern Med.* 2020;173(4):262-7.
43. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients With Novel Coronavirus Disease 2019. *Clinical Infectious Diseases.* 2020;71(16):2027-34.
 44. Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, Yang F, et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):778-85.
 45. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2020;34(101623):101623.
 46. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* 2020;324(8):782.
 47. Ji P, Zhu J, Zhong Z, Li H, Pang J, Li B, et al. Association of elevated inflammatory markers and severe COVID-19: A meta-analysis. *Medicine.* 2020;99(47):e23315.
 48. Zeng F, Huang Y, Guo Y, Yin M, Chen X, Xiao L, et al. Association of inflammatory markers with the severity of COVID-19: A meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020;96:467-74.
 49. Oxford Languages and Google - Spanish | Oxford Languages [Internet]. [citado el 30 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://languages.oup.com/google-dictionary-es/>
 50. Aguirre-Gas H, García-Melgar M, Garibaldi-Zapatero J. Factores asociados con la estancia hospitalaria prolongada en una unidad de tercer nivel. *Gac Med Mex.* 1997;133(2):71-77.

51. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi Z-L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(3):141-54.
52. Pons JI. *Gran diccionario de la lengua española.* 4ta ed. Grupo Anaya Comercial; 2012.
53. Diabetes [Internet]. [citado el 30 de agosto de 2021]. Disponible en: https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1
54. Olivas-Martínez A, Cárdenas-Fragoso JL, Jiménez JV, Lozano-Cruz OA, Ortiz-Brizuela E, Tovar-Méndez VH, et al. In-hospital mortality from severe COVID-19 in a tertiary care center in Mexico City; causes of death, risk factors and the impact of hospital saturation. *PLoS One.* 2021;16(2):e0245772.
55. COVID-19 Tablero México - CONACYT - CentroGeo - GeoInt - DataLab [Internet]. [citado el 30 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://datos.covid-19.conacyt.mx/>
56. Suárez V, Suarez Quezada M, Oros Ruiz S, Ronquillo De Jesús E. Epidemiología de COVID-19 en México: del 27 de febrero al 30 de abril de 2020. *Rev Clin Esp.* 2020;220(8):463-71.

12. ANEXOS

1. ANEXO 1. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS


Instituto de Salud del Estado de México
Hospital Regional de Alta Especialidad de Zumpango
**“ASOCIACIÓN ENTRE EL ÍNDICE NEUTRÓFILOS/LINFOCITOS Y MORTALIDAD EN
PACIENTES CON COVID-19”**

Ficha de identificación

NOMBRE: _____ **ID** del
paciente: _____

VARIABLES RESPUESTA

Género 1. Femenino
2. Masculino

Edad Años

Peso kilogramos

Talla Metros

IMC Kg/m2

Tipo de confirmación de COVID-19 Prueba QT-PRC positiva

CORADS 4 o 5

Comorbilidades Diabetes Mellitus

Hipertensión

Obesidad

Días de estancia hospitalaria Días

Presencia de complicaciones intrahospitalarias

Índice Neutrófilos /linfocitos

Desenlace final de muerte Sí
NO

Días diagnóstico al desenlace muerte Días

Grado de severidad de la enfermedad Leve
Moderado
Severa
Crítica

FECHA: _____ **Persona que elaboró:** _____

Se realizó la captura de datos en una hoja de Excel de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión descritos previamente. Se obtuvieron los valores de sensibilidad y especificidad de los distintos marcadores para predecir la mortalidad de la enfermedad por COVID-19. Las variables categóricas se compararon mediante el test de Chi cuadrado y test exacto de Fisher cuando las frecuencias esperadas fueron menores a 5. Las variables continuas se compararon mediante el test de Wilcoxon. Se utilizó un modelo de regresión logística para analizar los factores asociados (INL) con la mortalidad. Se consideró estadísticamente significativo un valor de p menor a 0.05.

Para el análisis de todos los resultados se empleó la plataforma GraphPad Prism Versión 5.01 por GraphPad Software, Inc. graphpad.com/prism

3. ASPECTOS ÉTICOS

En el presente proyecto de investigación, el procedimiento está de acuerdo con las normas éticas, de acuerdo al artículo 100 del Reglamento de la Ley General de Salud correspondiente al Título Quinto en Materia de Investigación para la Salud y con la declaración del Helsinki de 1975 enmendada en 1989 y códigos y normas Internacionales vigentes de las buenas prácticas de la investigación clínica. Así mismo, el investigador principal se apegó a las normas y reglamentos institucionales y a los de la Ley General de Salud. Esta investigación se considera como “sin riesgo”. Conforme a la norma oficial **NOM-012-SSA3-2012: que Establece los Criterios para la Ejecución de Proyectos de Investigación para la Salud en Seres Humanos, la Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012, del expediente clínico**. También como fundamento en el artículo 103, el médico pudo utilizar recursos terapéuticos y/o de diagnóstico en caso necesario, para salvar la vida del paciente, restablecer la salud o disminuir el sufrimiento, lo anterior siempre sin perjuicio.

4. RECURSOS HUMANOS Y FÍSICOS

4.1. RECURSOS HUMANOS

- a) Médico Residente a cargo de la elaboración del trabajo.

4.2. RECURSOS FÍSICOS

- a) Hospital Regional de Alta Especialidad de Zumpango.