



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA
COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. ANTONIO FRAGA MOURET”

“INDICE MONOCITO/LINFOCITO COMO MARCADOR DE SEVERIDAD EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR COVID 19”

TESIS

Para obtener el grado de Especialidad en:

MEDICINA INTERNA

Presenta:

**Dr. RICARDO MOISES SUAREZ SOLIS
GABRIEL ESAU JARVIO MENDEZ**

Médicos residentes de Medicina interna

Asesor investigador:

Dra. María del Pilar Cruz Domínguez
Médico No Familiar con especialidad en Medicina Interna
Adscrita al Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” de la UMAE
Centro Médico Nacional “La Raza” IMSS

Ciudad de México, Febrero 2021

No. De Registro: R-2020-3501-154

CARTA DE ACEPTACIÓN DEL TRABAJO DE TESIS



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Por medio de la presente, informamos que la **Dr. RICARDO MOISES SUAREZ SOLIS y GABRIEL ESAÚ JARVIO MÉNDEZ**, residentes de la Especialidad de Medicina Interna ha concluido la escritura de su tesis **“INDICE MONOCITO/ LINFOCITO COMO MARCADOR DE SEVERIDAD EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR COVID 19”** con número de proyecto R-2020-3501-154 y otorgamos la autorización para la presentación y defensa de la misma.

Dr. José Arturo Velázquez García
Director General
Instituto Mexicano del Seguro Social
Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” de la UMAE Centro Médico
Nacional “La Raza” IMSS

Dr. Jesus Arenas Osuna
Director de Educación e Investigación en Salud
Instituto Mexicano del Seguro Social
Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” de la UMAE Centro Médico
Nacional “La Raza” IMSS

Dra. Olga Lidia Vera Lastra
Jefe de servicio de Medicina Interna.
Instituto Mexicano del Seguro Social
Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” de la UMAE Centro Médico
Nacional “La Raza” IMSS

Dra. María del Pilar Cruz Domínguez Asesor de Tesis
Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” de la UMAE Centro Médico
Nacional “La Raza” IMSS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PREVENCIÓN Y MEDICINA



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3501.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Registro COFEPRIS 17 CI 09 002 047

Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 033 2017121

FECHA Viernes, 07 de agosto de 2020

Dra. MARIA DEL PILAR CRUZ DOMINGUEZ

PRESENTE

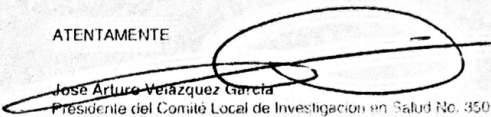
Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **ÍNDICE MONOCITO/LINFOCITO COMO MARCADOR DE SEVERIDAD EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR COVID 19** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A.P.R.O.B.A.D.O.**

Número de Registro Institucional

R-2020-3501-167

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE


José Arturo Veráquez García
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3501

IMPRESO

IMSS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Resumen

El índice monocito/linfocito (IML) puede ser un marcador de severidad en pacientes infectados por COVID-19. Este índice no ha sido evaluado previamente como marcador de severidad, por lo que se consideró importante su estudio.

Objetivos: Analizar el IML al ingreso hospitalario en supervivientes y fallecidos por neumonía moderada y grave por COVID-19.

Métodos: Estudio transversal de prueba diagnóstica, se incluyeron pacientes al ingreso hospitalario con enfermedad moderada y grave con COVID-19 según la Comisión Nacional de Salud de China. Se obtuvieron estudios de laboratorio como biometría hemática, PCR, dímero D, ferritina, química sanguínea al ingreso. El punto de corte de IML fue >0.4 para predecir progresión a neumonía severa. Se realizó estadística descriptiva, curva ROC, cálculo de sensibilidad, especificidad.

Resultados: Se incluyeron 131 pacientes con enfermedad COVID-19, 74 casos graves y 57 casos moderados (65 supervivientes, 66 fallecidos), de los cuales 96 fueron hombres y 35 mujeres. Se requirió ventilación mecánica en 48 de 74 (64%) pacientes durante su estancia hospitalaria. Se tomó en cuenta 75 pacientes de servicio de medicina interna y 56 de la Unidad de Cuidados Intensivos. El resultado del cálculo del índice monocito/linfocito no fue relevante en los resultados de mortalidad ni predijo sobrevida, sin embargo se correlacionó con los días de estancia hospitalaria ($\rho= 0.235$ con $p= 0.001$).

Conclusiones: El IML no resultó útil para predecir mortalidad o sobrevida en pacientes infectados con COVID-19, sin embargo se correlacionó con la duración de la enfermedad y estancia hospitalaria.

Palabras clave: Índice monocito/linfocito, mortalidad, COVID-19.

Abstract

The monocyte / lymphocyte ratio (MLR) can be a marker of severity in patients infected with COVID-19. This index has not been previously evaluated as a marker of severity, so its study was considered important.

Objectives: To analyze the MLR at hospital admission in survivors and deaths from moderate and severe pneumonia due to COVID-19.

Methods: Cross-sectional study of diagnostic test, patients were included at hospital admission with moderate and severe disease with COVID-19 according to the National Health Commission of China. Laboratory studies such as hematic biometry, CRP, D-dimer, ferritin, and blood chemistry were obtained upon admission. The cut-off point for MLR was > 0.4 to predict progression to severe pneumonia. Descriptive statistics, ROC curve, sensitivity calculation, specificity were performed.

Results: 131 patients with COVID-19 disease were included, 74 severe cases and 57 moderate cases (65 survivors, 66 deceased), of which 96 were men and 35 women. Mechanical ventilation was required in 48 of 74 (64%) patients during their hospital stay. 75 patients from the Internal Medicine Department and 56 from the Intensive Care Unit were taken into account. The result of the calculation of the monocyte / lymphocyte index was not relevant in the mortality results nor did it predict survival, however it was correlated with the days of hospital stay ($\rho = 0.235$ with $p = 0.001$).

Conclusions: The MLR was not useful to predict mortality or survival in patients infected with COVID-19, however it was correlated with the duration of the disease and hospital stay.

Key words: monocyte / lymphocyte ratio, mortality, COVID-19.

Introducción

Desde diciembre del 2019, la infección viral causada por el nuevo coronavirus SARS COV2 se ha esparcido rápidamente a través de todo el mundo, inicialmente en la provincia de Wuhan, Hunei en China, hasta afectar Europa y América. Declarada como pandemia en Febrero del 2020 por la Organización Mundial de la Salud (OMS) la infección por el nuevo coronavirus SARS COV2 implica un reto actual tanto diagnóstico, como terapéutico. (1) La presentación clínica es altamente heterogénea, variando desde un cuadro carente de síntomas, hasta cuadros de neumonía severa asociados a datos de insuficiencia Respiratoria Aguda Severa, ameritando ventilación mecánica invasiva, y en estos casos de alta mortalidad, reportándose presencia de SIRA en hasta un 15% de los pacientes hospitalizados, con una mortalidad variable, series reportan mortalidad desde un 40% hasta un 80% en el contexto de pacientes con SIRA y neumonía por SARS COV2. (2)

Esta enfermedad se ha caracterizado por presentar una fase inicial de replicación viral que puede ser seguida por una segunda fase mediada por el huésped donde llama la atención una respuesta inflamatoria intensa. Dicha fase se ha asociado a un estado de respuesta inmune exagerada, insuficiencia respiratoria aguda severa, así como demás fallas multiorgánicas. (2,3)

La forma de presentación más crítica ha sido descrita previamente como un síndrome de tipo “tormenta de citocinas” caracterizada por un disregulación pronunciada en la producción de citocinas tanto pro- inflamatorias como anti-

inflamatorias, lo cual puede producir daño a órgano específico a nivel de pulmón principalmente. (4)

A pesar de la inmensa investigación referente a posibles dianas y estrategias terapéuticas, ningún medicamento ha sido aprobado para el manejo de neumonía por COVID 19, a pesar de esto en la actualidad existen muchos lineamientos sustentados en limitada evidencia que consideran el uso de terapias inmunomoduladoras, por lo que entender la fisiopatología del cuadro causado por la infección por SARS COV2 pudiera ser la clave en la toma de decisiones y el manejo médico. (5, 6)

Los factores que propician a que se desencadene un estado hiperinflamatorio en un paciente con infección por SARS COV2 no están del todo dilucidados a la fecha, sin embargo la respuesta inflamatoria desmedida parece estar asociada a la severidad del cuadro clínico. Dicha disregulación se puede describir de manera resumida en un estado donde existen altas concentraciones de citocinas a nivel serico, así mismo, se manifiesta de la siguiente manera: linfopenia profunda e infiltración mononuclear en distintos tejidos (pulmón, corazón, bazo, hígado) (5).

Casi todos los pacientes tienen cierto involucro y manifestaciones a nivel pulmonar, mientras que una subgrupo de pacientes se complican con SIRA y/o muerte. Aunque estudios observacionales reportaban con mayor frecuencia a pacientes de mayor edad y portadores de más comorbilidades como población susceptible de presentar complicaciones por COVID, rápidamente fue evidente que pacientes jóvenes también se complicaban (5).

Niveles altos de marcadores inflamatorios como Proteína C Reactiva, Dímero D, Velocidad de Sedimentación Globular, Ferritina, entre otros, así mismo niveles serios elevados de citocinas inflamatorias se han observado y asociado con pacientes que cursan con un cuadro de mayor severidad y muerte (7, 8). Este perfil de citocinas en pacientes con COVID severo muestra similitudes con otros síndromes caracterizados por gran liberación de citocinas, como síndromes de activación de macrófago. Esto ha llevado a la teoría de que la activación inmune en pacientes con COVID severo está relacionada con la activación del componente fagocítico mononuclear de la inmunidad innata (5).

Una característica típica en muchos pacientes cursando con infección por SARS COV2 es la presencia de linfopenia global de Células T, más pronunciada en el compartimiento de Células T CD8, los mecanismos de dicha depresión aún son pobremente entendidos, aunque podrían deberse al alto nivel de reclutamiento en de dicho compartimiento de células T en tejidos inflamados (9, 10). El promedio de cuenta de linfocitos en pacientes críticos según el meta-análisis de Huang era de 300 linfocitos/mm³, a menor cifra se asoció a mayor mortalidad, presencia de SIRA, y manejo en Unidad de Cuidados intensivos. (9)

Acorde a lo comentado previamente y lo reportado en estudios previos, el papel del laboratorio de hematología básico puede ser muy importante, además cabe la pena recalcar su alta disponibilidad y accesibilidad alrededor del mundo, a pesar que mucha información aún está a la espera de ser validada su puede considerar el papel de la biometría hemática básica en el triage del paciente con cuadro compatible con neumonía por SARS COV2 (10).

Al momento a pesar del esfuerzo internacional por recabar información que sea de utilidad, tanto en el ámbito diagnóstico como terapéutico, existen pocos marcadores sencillos de pronóstico, recordando que la biometría hemática es un recurso de alta disponibilidad a nivel mundial, se han hecho intentos por validar datos en dicho laboratorio que ayuden a la toma de decisiones, y para identificar pacientes que puedan evolucionar a una forma grave de infección por COVID-19 o que serían meritorios de atención en servicios de tipo Terapia Intensiva. De los pocos reportes que existen esta la serie de pacientes de Suyu S y colaboradores (11) en dicho estudio hace un seguimiento durante de pacientes de la ciudad de Wenzhou en a China, del 19 de Enero al 20 de Febrero del 2020, reclutando 116 pacientes de los cuales 27 fueron diagnosticados como neumonía severa por SARS COV2. Describe los hallazgos iniciales de la biometría hemática de su cohorte desde el ingreso, y su evolución hospitalaria con controles de biometría hemática a los 03, 05, 06, 10 y 14 días desde su ingreso. Los hallazgos más sobresalientes son la linfopenia marcada en la totalidad de pacientes diagnosticados con neumonía severa, asociando el grado de linfopenia con mayor severidad. Así mismo hace el uso de índices de la biometría hemática de gran utilidad y aplicación en el ámbito clínico, como son los índices Neutrófilo/Linfocito, Monocito/Linfocito y Plaqueta/Linfocito.

Teniendo en cuenta las teorías comentadas previamente (9,10) que involucran la activación de componentes celulares principalmente macrófagos, así como el secuestro de componentes de tipo Linfocitos a nivel del tejido afectado, podríamos suponer que la identificación temprana de citopenias severas así como

observar su evolución durante la hospitalización del paciente nos ayudaría a identificar pacientes que podrían complicarse de persistir con dichas citopenias, agudizarse, o incluso identificar desde el ingreso alteraciones en la biometría hemática relevantes. En su estudio describe el área bajo la curva de valores absolutos de células cuantificadas en la biometría hemática así como sus índices para identificar a los pacientes con Neumonía Severa por SARS COV2, el área bajo la curva una cuenta de Linfocitos <860 salió en 0.856 con una sensibilidad del 81.48% y especificidad del 76.40%; para el Índice N/L >4.5 fue de 0.888 con una sensibilidad de 74.04% y especificidad del 89.89%; para un M/L >0.43 él área bajo la curva fue de 0.862 con una sensibilidad del 85.19% y especificidad del 76.40%, y reportó que cuando se usa en conjunto N/L con M/L él área bajo la curva para el diagnóstico de neumonía severa por COVID-19 alcanzaba el 0.925 con una sensibilidad del 96.30% y sensibilidad del 76.40%. (11) Cabe recalcar que estos datos son de la biometría hemática al ingreso hospitalario en dicha cohorte.

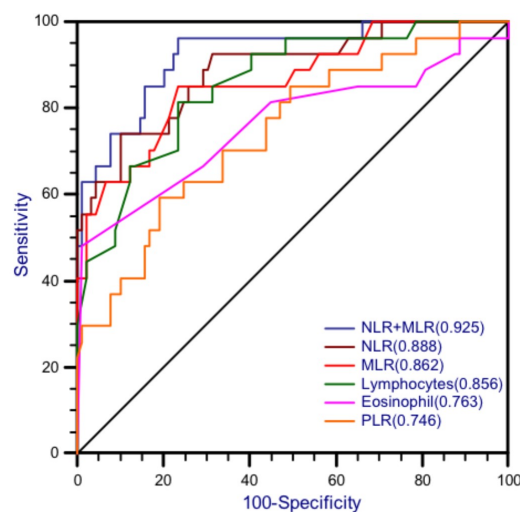
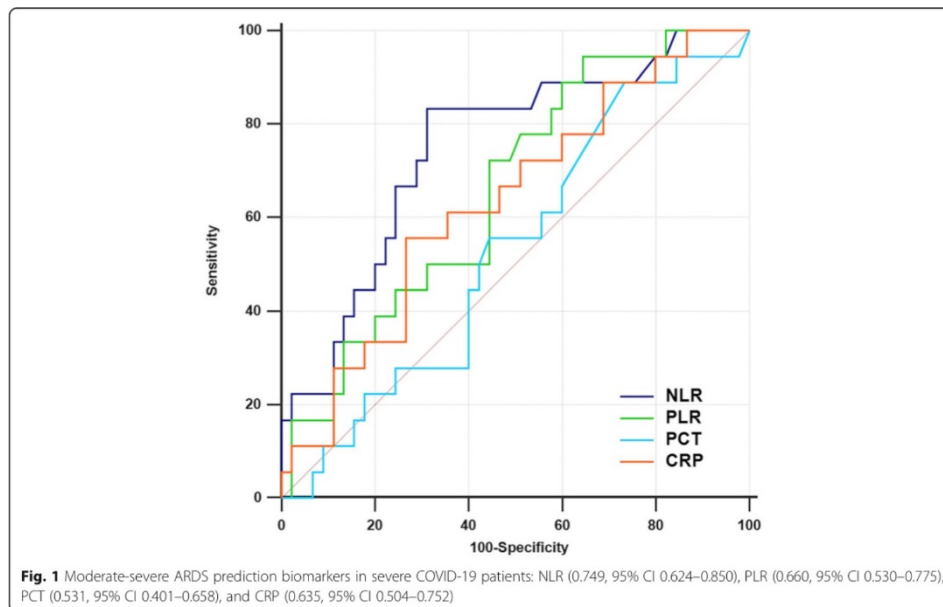


Fig. 1. The ROC curves of various parameters of blood routine in the diagnosis of severe COVID-19 on admission. NLR: Neutrophils-to-lymphocytes ratio; MLR: Monocyte-to- lymphocytes ratio; PLR: Platelet-to-lymphocytes ratio; MLR + NLR: the integration parameters of MLR and NLR; COVID-19 = coronavirus disease 2019.

La cuenta absoluta de Linfocitos por si solo es el parámetro de la biometría a hemática que tiene mayor sensibilidad y especificidad para identificar casos



severos de neumonía por SARS COV2 al ingreso, seguido del índice Neutrófilo/Linfocito y del índice Monocito/Linfocito acorde a este estudio (11). Se ha enfocado la investigación internacional en el uso del índice Neutrófilo/Linfocito, en el estudio de Ma, A y colaboradores se enfocan igualmente a demostrar la sensibilidad y especificada de dicho índice para identificar pacientes con neumonía moderada a severa por SARS COV2, dividieron su muestra de 81 pacientes en aquellos que valores altos de N/L (>9.8) (40 pacientes) y aquellos con un valor bajo de N/L. Comentan un área bajo la curva de 0.749 con un valor del índice N/L >11 para identificar pacientes con neumonía moderada a severa y SIRA en pacientes con infección por SARS COV2 con un intervalo de confianza 95% (0.624-0.850), y lo comparación con la determinación de procalcitonina y

proteína C reactiva, siendo superior el área bajo la curva de dicho índice en la muestra específica de este autor. (12).

Como se puede apreciar el área bajo la curva de dicho estudio es inferior al reportado en el estudio de Suyu S (11,12), probablemente a que el estudio de Mal A y colaboradores se enfoca a casos de de neumonía moderada y severa así mismo SIRA, mientras que la definición de los casos de neumonía en el estudio de Suyu es más clara, además, Suyu y colaboradores comentan y hacen hincapié en el uso complementario de más de un parámetro de la biometría hemática para aumentar el rendimiento de dichos índices o parámetros, no comparó con otros marcadores de inflamación como en el caso de Ma y colaboradores (11, 12). En conclusión, los estudios reportados, en su mayoría a nivel internacional han sido estudios de tipo retrospectivo en población China, por ser la que se vio afectada en primer lugar durante la pandemia actual, las alteraciones de la biometría hemática han sido reportadas en casi todos los reportes de severidad en neumonía por SARS COV2,

a pesar de que aún no está del todo establecido los mecanismos de la linfopenia en infección por SARS COV2, su interpretación como marcador de severidad cada vez es más claro, así mismo, considerando el papel de activación del sistema Macrófago/Monocito durante el curso de la enfermedad, asociado a la linfopenia, podemos considerar el alto valor diagnóstico del índice Monocito/Linfocito en pacientes con Neumonía por SARS COV2 para poder identificar pacientes desde su ingreso con alta probabilidad de presentarse o desarrollar un cuadro severo, por lo que el objetivo del presente estudio fue evaluar el índice monocito/linfocito como marcador pronóstico en pacientes con infección por COVID-19.

Pacientes y métodos

Pacientes

Se incluyeron pacientes del Hospital de Especialidades Centro Médico La Raza, IMSS en la Ciudad de México con enfermedad grave COVID-19. El diagnóstico de COVID-19 se realizó de acuerdo con las Pautas para el diagnóstico y tratamiento de la neumonía por nuevo coronavirus publicado por la Comisión Nacional de Salud de China (10). Todo paciente que ingresó al servicio de Admisión Continua, Área COVID de Medicina Interna y Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Especialidades del CMN La Raza con las siguientes características: neumonía severa: Pacientes con frecuencia respiratoria >30 respiraciones por minuto; y/o saturación $<94\%$ al aire ambiente al mar, y/o nivel del mar más $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 <300$ más datos radiológicos: infiltrados pulmonares $>50\%$ de infiltrados bilaterales; mayores de 18 años de ambos sexos, con PCR positiva o a la espera de prueba, con alta sospecha de positividad. Neumonía no severa: Pacientes que habían referido síntomas de tracto respiratorio bajo, disnea y/o saturación $>94\%$ al aire ambiente al nivel del mar más datos radiológicos: afección pulmonar sin cumplir $>50\%$ de infiltrados bilaterales, sin cumplir algún criterio para neumonía severa, mayores de 18 años de ambos sexos, con PCR positiva o a la espera de prueba con alta sospecha de positividad. Los sujetos se dividieron en dos grupos: pacientes sobrevivientes y fallecidos que fueron confirmados por la prueba de hisopado nasofaríngeo RT-qPCR para la infección por SARS-CoV-2, clasificados con neumonía moderada y grave al ingreso hospitalario (11). Se usó una fórmula para calcular el tamaño de una muestra en población de tamaño desconocido o

infinita. Se obtuvo una muestra de 80.67 pacientes para obtener una proporción esperada del 70% para nuestra prueba diagnóstica. El muestreo inició con casos que cumplieran con definición de Neumonía Severa.

La investigación fue aprobada por el Comité de Ética e Investigación del Hospital con número de registro R-2020-3501-108. Todas las muestras fueron recolectadas bajo consentimiento informado por escrito y registradas siguiendo los estándares internacionales para la protección de la privacidad y la información personal según la Declaración de Helsinki y la Ley General de Salud vigente en nuestro país.

Análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva, con frecuencias, porcentajes, desviación estándar y mediana. Se utilizó la curva de características operativas del receptor (ROC) para elegir los umbrales de corte. También se informó el área bajo la curva (AUC). Todo el análisis estadístico de los datos se realizó con el software SPSS 25.0 (Chicago, Illinois, EE. UU.)

Resultados

Se incluyeron 131 sujetos, 96 hombres y 35 mujeres hospitalizados que llegaron al hospital con enfermedad grave por COVID-19 en los meses de abril a noviembre de 2020. Se requirió ventilación mecánica en 81 de 131 (93%) pacientes durante su estancia hospitalaria. Los pacientes fallecidos fueron 56 hombres y 17 mujeres, edad media 61 (25-82) años en comparación con los que sobrevivieron, 40 hombres y 25 mujeres, edad media 52 (16-90) años ($p = 0.004$).

Las variables demográficas se muestran en la **tabla 1**.

La muestra se obtuvo con 75 (57%) pacientes en piso de Medicina interna y 56 (43%) pacientes de la Unidad de Cuidados intensivos, la relación se muestra en la **Figura 1**.

Los síntomas más frecuentes se enumeran en la **tabla 2**, entre los más frecuentes asociados a mortalidad se encontró fiebre en 54 (82%) ($p= 0.026$) pacientes que fallecieron, además de mialgias en 32 (49%) ($p= 0.032$).

Parámetro	Defunción	Sobreviviente	P
Género			
Hombres	56	40	
Mujeres	10	25	
Edad	61 (25 – 82)	52 (16-90)	0.004
IMC	27 ± 3	29 ± 8	NS
Días de estancia	16 (2-108)	12 (5-63)	NS
Diabetes (%)	25 (38)	21 (32)	NS

Hipertensión arterial (%)	26 (39)	18 (28)	NS
Saturación al ingreso (%)	78 ± 13	80 ± 11	0.035
Cuadro clínico			
Severo	41 (62)	16 (25)	0.0001
Moderado	25 (38)	49 (75)	
Ventilación mecánica	62 (93)	17 (26)	0.0001

Tabla 1. Variables demográficas

Síntomas (%)	Defunción n=66	Sobreviviente n=65	P
Cefalea	16 (24)	15 (23)	0.875
Odinofagia	18 (27)	10 (15)	0.097
Disgeusia	3 (4.5)	0 (0)	0.082
Adinamia	30 (45)	29 (45)	0.92
Astenia	30 (45.5)	29 (45)	0.92
Anosmia	4 (6)	3 (5)	0.73
Diarrea	6 (9)	11 (16)	0.182
Fiebre	54 (82)	42 (65)	0.026
Artralgias	32 (49)	21 (32)	0.059
Mialgias	32 (49)	20 (30)	0.032
Disnea	52 (79)	47 (72)	0.38
Tos	39 (59)	40 (62)	0.77

Tabla 2. Síntomas más frecuentes en pacientes con infección SARS-Cov-2.

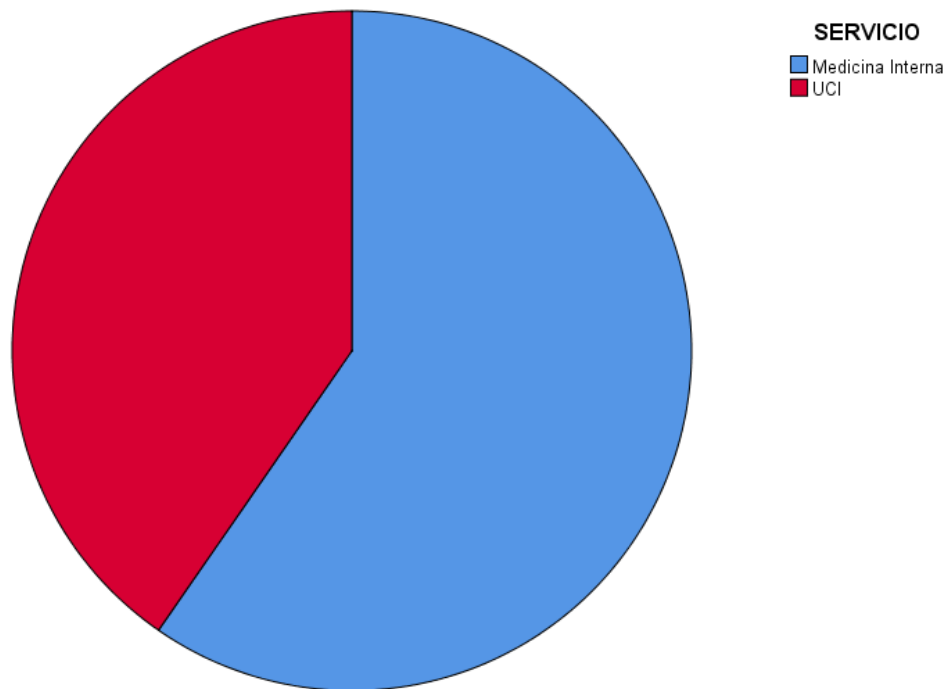


Figura 1. Servicio de procedencia

La media respecto a índice de masa corporal fue de $27 \text{ mg/m}^2 (\pm 3)$ en el grupo de fallecidos y $29 \text{ kg/m}^2 (\pm 8)$ ($p= \text{NS}$). Los días de estancia fueron 16 (2-108) en el grupo de pacientes fallecidos a diferencia de 12 (5-63) en el grupo de pacientes sobrevivientes ($p= \text{NS}$), con una diferencia significativa en la saturación al ingreso en los pacientes que fallecieron $78 (\pm 13)$ en comparación con los sobrevivientes $80 (\pm 11)$ ($p= 0.035$).

Respecto a las comorbilidades, las más frecuentes que se reportaron fue diabetes tipo 2 en 25 (38%) de los fallecidos y 21 (32%) de los sobrevivientes; hipertensión arterial en 26 (39%) de los fallecidos y 18 (28%) de los sobrevivientes. ($p= \text{NS}$).

Los pacientes que tuvieron un cuadro clínico más severo y fallecieron mostraron una menor saturación de oxígeno a su ingreso con media $78\% (\pm 13)$, a diferencia

del grupo de pacientes sobrevivientes 80% (± 11) ($p= 0.035$). Esta relación tuvo significancia respecto a los días de estancia, como se muestra en la **figura 2**. Los pacientes que requirieron ventilación mecánica fueron 62 (93%) en el grupo de los fallecidos, a diferencia de 17 (26%) en el grupo de sobrevivientes. ($p= 0.0001$).

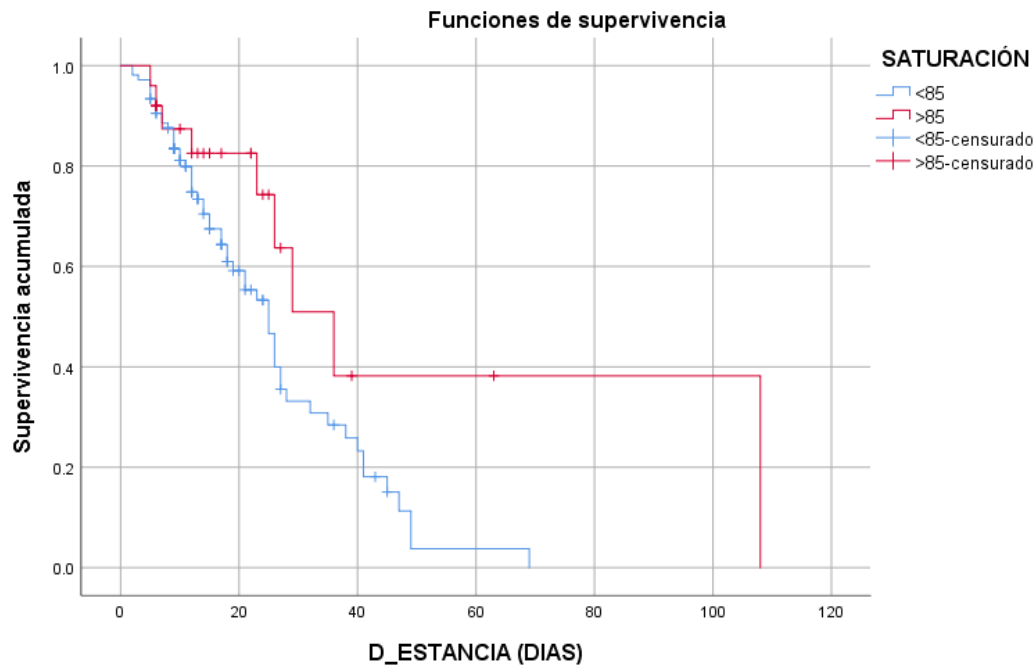


Figura 2. Kaplan-Meier probabilidad de sobrevida respecto a la saturación por oximetría de pulso al ingreso.

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	4.591	1	.032

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de SATURACIÓN.

Los estudios de laboratorio que se realizaron en los pacientes a su ingreso se describen en la tabla 2. Los que mostraron significancia estadística fueron leucocitos (p= 0.0001), neutrófilos (p= 0.0001), glucosa (p= 0.02), BUN y urea (p= 0.0001), PCR (p= 0.03), dímero D (p= 0.01), procalcitonina (p= 0.04) y ferritina (p= 0.008). Los resultados se aprecian en la **tabla 3**.

Parámetro	Defunciones	Sobrevivientes	P
Hemoglobina	13 ± 3	14 ± 3	NS
Hematocrito	42 ± 9	41 ± 9	NS
Leucocitos	12 044 ± 5 316	8 821 ± 4563	0.0001
Neutrófilos	10 522 ± 5145	7 236 ± 4 193	0.0001
Linfocitos	741 ± 451	914 ± 607	NS
Monocitos	560 ± 385	575 ± 392	NS
Plaquetas *	290 372 (150 000-303 000)	255 000 (181 000 – 307 000)	NS
Glucosa	165 ± 133	136 ± 85	0.02
Creatinina *	1 (0.83 – 1.3)	1 (0.75-1.35)	NS
BUN *	13 (0-39)	0 (0-16)	0.0001
Urea *	27 (0-65)	0 (0-34)	0.0001
Sodio	136 ± 6	137 ± 5	NS
Potasio	4.3 ± 1	4.1 ± 1	NS
ALT *	37 (23-56)	36 (24-59)	NS
AST *	40 (25-63)	40 (24-65)	NS
DHL *	642 (437-793)	539 (358-665)	NS
Albúmina	3.1 ± 1	3.3 ± 1	NS
CPK *	90 (33-229)	72 (0-185)	NS
PCR *	139 (76-236)	103 (27-168)	0.03
TP	13 ± 3	14 ± 13	NS

TPT *	31 (28-25)	31 (27-35)	NS
Dímero D *	0.35 (0-1.78)	0 (0-0.27)	0.01
Fibrinógeno	479 ± 352	470 ± 295	NS
Procalcitonina *	0.75 (0-0.53)	0 (0-0.13)	0.04
Ferritina *	775 (0-1746)	0 (0-1153)	0.008

Tabla 3. Estudios de laboratorio.

* Valores expresados en medianas

En la curva ROC para la supervivencia en el cálculo del índice monocito/linfocito no mostró utilidad para predecir severidad y/o mortalidad, pues no hubo diferencias entre los pacientes que sobrevivieron y las defunciones, con un área bajo la curva para índice monocito/linfocito de 0.592, monocitos 0.471 y linfocitos 0.408, como se muestra en las **Figuras 3 y 4**.

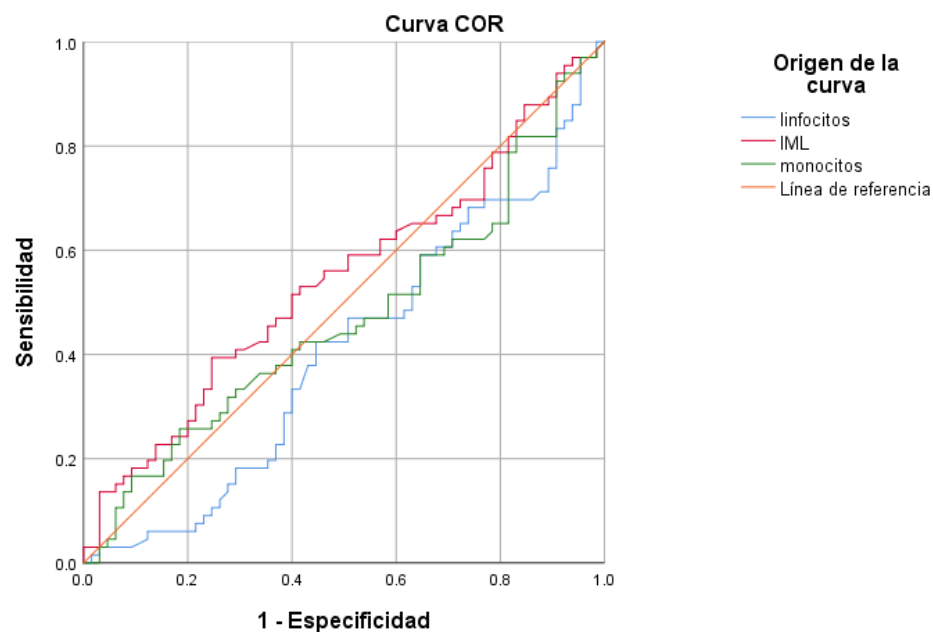
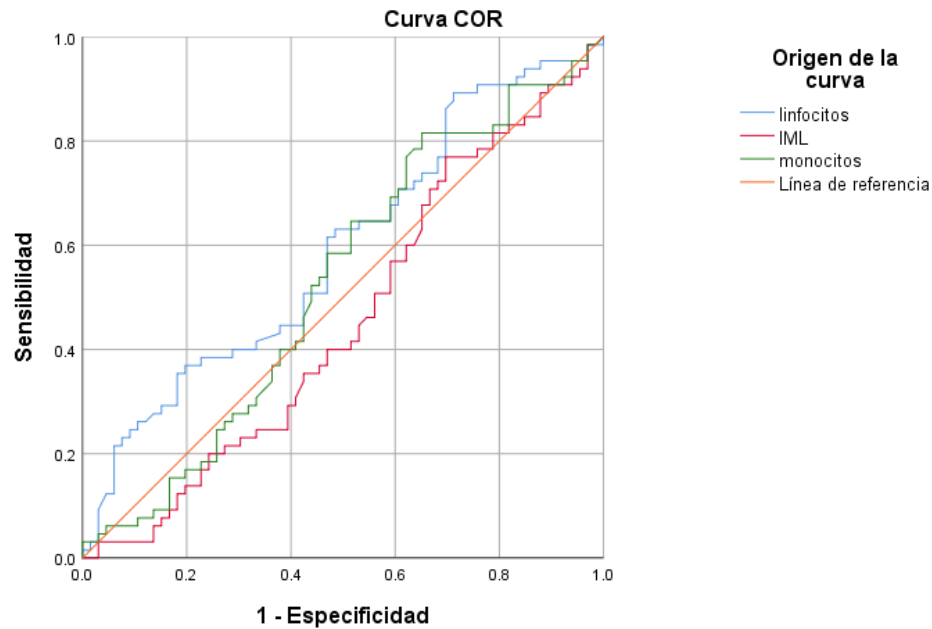


Figura 3. Curva ROC comparativo entre linfocito, monocito e índice Monocilo /linfocito en pacientes que fallecieron.



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

Figura 4. Curva ROC comparativo entre linfocito, monocito e índice Monocilo /linfocito en pacientes que sobrevivieron.

Respecto al tratamiento que se administró en el hospital de especialidades de CMN La Raza se administró principalmente esteroides, anticoagulantes, macrólidos y otros antibióticos, solo se encontró significancia estadística en el uso de antimaláricos en 12 (18%) de pacientes que fallecieron y 5 (8%) de pacientes que sobrevivieron ($p= 0.07$), el resto de fármacos se muestra en la **tabla 4**.

Fármacos (%)	Defunción n=66	Sobreviviente n=65	P
Antivirales	14 (21)	14 (21)	0.96
Esteroides	55 (83)	62 (95)	0.26
Anticoagulantes	64 (97)	65 (100)	0.15
Antiagregantes	5 (8)	7 (11)	0.52
Tocilizumab	2 (3)	0 (0)	0.15

AINEs	8 (12)	6 (9)	0.59
Antimaláricos	12 (18)	5 (8)	0.07
Antiparasitarios	9 (14)	13 (20)	0.33
Macrólidos	56 (85)	58 (89)	0.45
Otros ATB	62 (94)	62 (95)	0.71

Tabla 4. Fármacos utilizados en pacientes con COVID-19.

Se realizó correlación de Spearman en el grupo de defunciones y sobrevivientes. Para las defunciones hubo correlación en la cifra de monocitos con los neutrófilos, que se mantuvo en los sobrevivientes, la cual fue de 0.248 con significancia $p=0.05$. Hubo correlación en monocitos con linfocitos, que se mantuvo en los sobrevivientes, la cual fue de 0.363 con significancia $p= 0.05$. Se encontró correlación entre el índice monocito/linfocito y el número de neutrófilos, que se mantuvo en los sobrevivientes, la cual fue de 0.317 con significancia $p= 0.01$. Así mismo se encontró correlación entre el índice monocito/linfocito y el dímero D, que se perdió en los sobrevivientes, la cual fue de 0.287 con significancia de $p= 0.05$. Se presentó correlación entre el índice neutrófilo/linfocito y ferritina, que se perdió en los sobrevivientes, la cual fue de 0.272 con significancia de $p= 0.05$, correlación negativa entre el valor del dímero D y la PCR, que se perdió en los sobrevivientes, la cual fue de -0.419 con una significancia de $p= 0.01$, correlación entre el dímero D y la ferritina, que se mantuvo en los sobrevivientes, con un valor de 0.312 y una significancia de $p= 0.05$.

J

Conclusiones

Los linfocitos son de gran relevancia especialmente para la resolución de la presentación clínica grave de COVID-19. El índice monocito/linfocito no resultó útil para establecer un pronóstico, sin embargo se correlacionó su incremento con los días de estancia hospitalaria. La gravedad de la linfopenia en pacientes con enfermedad grave por COVID-19 es útil como biomarcador de supervivencia hospitalaria.

REFERENCIAS

1. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497-506.
2. Suárez V, Suarez Quezada M, Oros Ruiz S, Ronquillo de Jesús E. Epidemiology of COVID-19 in Mexico: from the 27th of February to the 30th of April 2020. *Rev Clin Esp* 2020; 27;S0014-2565(20)30144-2. doi: 10.1016/j.rce.2020.05.007. Online ahead of print.
3. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, Xie C, Ma K, Shang K, Wang W, Tian DS. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020; 12:ciaa248. doi: 10.1093/cid/ciaa248.
4. Xuetao Cao. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy *Nat Rev Immunol* 2020;20(5):269-270. doi: 10.1038/s41577-020-0308-3.
5. Bo Xu, Cun-Yu Fan , An-Lu Wang , Yi-Long Zou , Yi-Han Yu , Cong He , Wen-Guang Xia , Ji-Xian Zhang , Qing Miao. Suppressed T cell-mediated immunity in patients with COVID-19: A clinical retrospective study in Wuhan, China. *J Infect* 2020;81(1):e51-e60. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.012. Epub 2020 Apr 18.
6. Huang W, Berube J, McNamara M, Saksena S, Hartman M, Arshad T, Bornheimer SJ, O'Gorman M. Lymphocyte Subset Counts in COVID-19 Patients: A Meta-Analysis. *Cytometry A* 2020;10.1002/cyto.a.24172. doi: 10.1002/cyto.a.24172.
7. Wan S, Yi Q, Fan S, Lv J, Zhang X, Guo L, et al. Relationships among lymphocyte subsets, cytokines, and the pulmonary inflammation index in

coronavirus (COVID-19) infected patients. *Br J Haematol* 2020 ;189(3):428-437.
doi: 10.1111/bjh.16659.

8. Tong PB, Lin LY, Tran TH. Coronaviruses pandemics: Can neutralizing antibodies help? *Life Sci.* 2020 Aug 15;255:117836. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117836.

9. Hou H, Wang T, Zhang B, Luo Y, Mao L, Wang F, Wu S, Sun Z. Detection of IgM and IgG antibodies in patients with coronavirus disease 2019. *Clin Transl Immunology.* 2020;9(5):e01136. doi: 10.1002/cti2.1136.

10. National Health Commission The guidelines for the diagnosis and treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2(SARS-CoV-2) infection (Pilot 3rd version) [S/OL]. (2020-01-22)[2020-01-22]. Available from: <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202001/f492c9153ea9437bb587ce2ffcbee1fa/files/39e7578d85964dbe81117736dd789d8f.pdf>.

11. World Health Organization Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected: interim guidance[S/OL]. (2020-01-12)[2020-01-22]. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/clinical-management-of-novel-cov.pdf?sfvrsn=bc7da517_2&download=true..

12. Weissa P, Murdochb DR. Clinical course and mortality risk of severe COVID-19. *Lancet.* 2020; 395(10229): 1014–1015.

13. Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Why COVID-19 Silent Hypoxemia Is Baffling to Physicians. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(3):356-360.

14. Jing Liu, Sumeng Li, Jia Liu, Boyun Liang, Xiaobei Wang, Hua Wang, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine* 2020;55:102763. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102763.
15. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;395(10223):514–23.
16. Ni M, Tian FB, Xiang DD, Yu B. Characteristics of inflammatory factors and lymphocyte subsets in patients with severe COVID-19. *J Med Virol.* 2020 May 29;10.1002/jmv.26070. doi: 10.1002/jmv.26070.
17. Zheng M, Gao Y, Wang G, Song G, Liu S, Sun D, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol.* 2020; 17(5): 533–535.
18. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Lisa FP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* 2020: 1–12.
19. Liu X, Zhang R, He G. Hematological findings in coronavirus disease 2019: indications of progression of disease. *Ann Hematol.* 2020;99(7):1421-1428.
20. Lewnard JA, Liu VX, Jackson ML, Schmidt MA, Jewell BL, Flores JP. Incidence, clinical outcomes, and transmission dynamics of severe coronavirus disease 2019 in California and Washington: prospective cohort study. *BMJ.* 2020; 369: m1923.

