



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”**

TITULO

**“RELACIÓN NEUTRÓFILOS A LINFOCITOS COMO PREDICTOR DE
REQUERIMIENTOS DE VENTILACIÓN MECÁNICA INVASIVA EN PACIENTES
CON COVID-19 QUE INGRESAN AL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR.
BERNARDO SEPÚLVEDA EN EL PERÍODO ABRIL A DICIEMBRE DE 2020”**

**TESIS QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE
ANESTESIOLOGÍA**

**PRESENTA:
DR. JHEISSON SAMIR BERNAL ARGOTY**

**TUTOR PRINCIPAL:
DRA. MA GUADALUPE ESCALONA HERNÁNDEZ**

**COTUTOR:
DR. ANTONIO CASTELLANOS OLIVARES**

Ciudad de México, 2021



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).

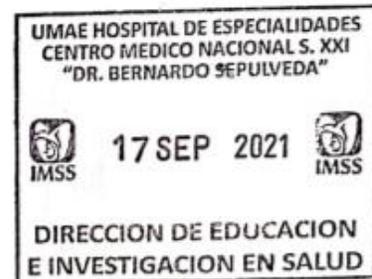
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

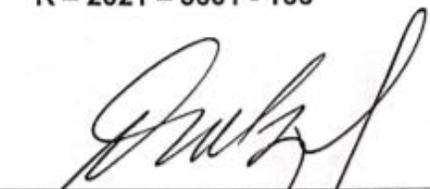


**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL IMSS
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ"**

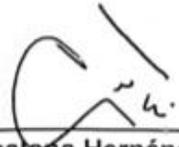
FIRMAS DE AUTORIZACION DE TESIS

Número de Registro del Estudio
R – 2021 – 3601 - 166




Dra. Victoria Mendoza Zubieta
Jefe de División de Educación en Salud
UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G"
Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS


Dr. Antonio Castellanos Olivares
Jefe de Servicio y Profesor Titular de Anestesiología
UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G"
Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS


Dra. Ma Guadalupe Escalera Hernández
Médica adscrita al servicio de Anestesiología
UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G"
Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS

DICTÁMEN DE AUTORIZACIÓN



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3601.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034
Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 023 2017082

FECHA Miércoles, 25 de agosto de 2021

Dr. Ma Guadalupe Escalona Hernandez

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Relación neutrófilos a linfocitos como predictor de requerimiento de ventilación mecánica invasiva en pacientes COVID-19 que ingresan al Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda en el periodo abril a diciembre de 2020** 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 **APROBADO**:

Número de Registro Institucional

R-2021-3601-166

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

Dr. Carlos Fredy Cuevas García
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

HOJA DE IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES

DR. JHEISSON SAMIR BERNAL ARGOTY

Médico Residente de tercer año del Curso Universitario de Especialización en Anestesiología del Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Centro Médico Nacional Siglo XXI perteneciente al Instituto Mexicano del Seguro Social.

Teléfono: 5556276900, extensión 21607.

Correo electrónico: samirbernal@hotmail.es

DRA. MA GUADALUPE ESCALONA HERNÁNDEZ

Médica no familiar Anestesióloga, Adscrita al Servicio de Anestesiología del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Centro Médico Nacional Siglo XXI perteneciente al Instituto Mexicano del Seguro Social.

Teléfono: 5556276900, extensión 21607.

Correo electrónico: lupitamip@hotmail.com

DR. ANTONIO CASTELLANOS OLIVARES

Médico no familiar Anestesiólogo con Maestría en Ciencias Médicas y Maestría en Organización de Sistemas de Salud.

Jefe del Servicio de Anestesiología de la UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Centro Médico Nacional Siglo XXI perteneciente al Instituto Mexicano del Seguro Social.

Teléfono: 5556276900, extensión 21607.

Correo electrónico: antonio55_0654@hotmail.com

ÍNDICE

1. RESUMEN	6
2. ABSTRACT	7
3. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS	8
4. JUSTIFICACIÓN	12
5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
6. PREGUNTA CIENTÍFICA	13
7. HIPÓTESIS	13
8. OBJETIVOS	14
8.1. Objetivo General	14
8.2. Objetivos Específicos	14
9. MATERIAL Y MÉTODOS	15
9.1. Diseño de estudio	15
9.1.1. Tipo de estudio	15
9.1.2. Características del estudio	15
9.2. Ubicación, espacio, tiempo	15
9.3. Universo de trabajo	15
9.4. Criterios de selección	15
9.4.1. Inclusión	15
9.4.2. No inclusión	15
9.4.3. Eliminación	16
9.5. Estrategia de trabajo	16
9.5.1. Tamaño de la muestra	16
9.5.2. Tipo de muestreo	16
9.6. Descripción de variables	17
9.7. Recolección de la información	19
9.7.1. Fuentes de información	19
9.7.2. Instrumento de medición	19
9.8. Técnicas y procedimientos	19
9.9. Análisis estadístico	20
9.10. Logística	21
9.10.1. Recursos humanos	21
9.10.2. Recursos materiales	21
9.10.3. Recursos financieros	21
9.11. Consideraciones éticas	23
10. RESULTADOS	24
11. DISCUSIÓN	30
12. CONCLUSIONES	32
13. BIBLIOGRAFÍA	33
14. ANEXOS	37
14.1. Carta de Consentimiento Informado	37
14.2. Instrumento de Recolección de datos	39

1.- RESUMEN

RELACIÓN NEÚTRÓFILOS A LINFOCITOS COMO PREDICTOR DE REQUERIMIENTO DE VENTILACIÓN MECÁNICA INVASIVA EN PACIENTES COVID-19 QUE INGRESAN AL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPÚLVEDA EN EL PERÍODO ABRIL A DICIEMBRE DE 2020

ANTECEDENTES: El coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), una nueva familia de coronavirus puede causar infecciones respiratorias graves. La enfermedad por coronavirus-2019 (COVID-19) se convirtió rápidamente en una pandemia debido a la velocidad y la escala de transmisión. Estudios previos sugieren que existe una desregulación de la respuesta inmunitaria y niveles de citoquinas alteradas con la presencia de síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) causado por SARS-CoV-2 y a la linfopenia, como una característica común de COVID-19, lo que se propone como un factor crítico que explicaría la gravedad y mortalidad por esta enfermedad.

OBJETIVO: Determinar una posible asociación de los valores elevados de la relación neutrófilos a linfocitos con el requerimiento de ventilación mecánica en pacientes con diagnóstico de COVID-19 que ingresan al Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda en el periodo abril a diciembre de 2020.

MATERIALES Y MÉTODOS: Mediante un diseño metodológico de Casos y Controles (Estudio observacional, retrospectivo, transversal y comparativo), se registraron 143 casos de COVID-19 confirmado con RT-q-PCR SARS-CoV-2 positiva con requerimiento de VMI conformando el grupo de casos; mediante muestreo probabilístico simple aleatorizado se asignó a cada caso un control con una relación 1:1 y se compararon características clínicas y de laboratorio con el desenlace final de requerimiento de ventilación mecánica invasiva y mortalidad.

RESULTADOS: La edad promedio en los dos grupos fue de 57 ± 15 años. El 37% corresponde al sexo femenino y 63% fueron hombres; los antecedentes patológicos de Hipertensión arterial sistémica (HAS), Diabetes mellitus (DM) y Obesidad, 31.8%, 23% y 16% respectivamente fueron los que se presentaron con más frecuencia en esta población. Se cruzó la variable grupo de edad con la necesidad de VMI y mortalidad, se encontró que en el decenio de 20 a 30 años la mortalidad se situó en 36%, mientras que en los grupos de 71 a 80 años y 81 a 90 años la mortalidad se calculó en 71% y 87% respectivamente. Tras la construcción de la curva ROC solo la RNL y la PCR tuvieron área bajo la curva (ABC) >0.7 como indicativo de una buena prueba diagnóstica, los siguientes valores obtenidos con un intervalo de confianza fueron de 95% (IC-95%) para RNL de 0.941 (IC-95% = 0.916 - 0.967) y para PCR de 0.882 (IC-95% = 0.842 - 0.92), siendo optimizado por el índice de Youden el punto de corte para RNL de 4.085 y para PCR de 4.835 para ventilación mecánica invasiva (VMI).

CONCLUSIONES: La NLR puede predecir el mal resultado en pacientes con COVID-19 sobre la evidencia de la asociación entre la inflamación relacionada con NLR y la gravedad de la enfermedad, en este caso representada por los casos en los que la población necesito ventilación mecánica invasiva.

Palabras Clave: *Relación neutrófilos linfocitos, COVID 19, Ventilación Mecánica.*

2. – ABSTRACT

NEUTROPHILS TO LYMPHOCYTES RATIO AS A PREDICTOR OF INVASIVE MECHANICAL VENTILATION REQUIREMENT IN COVID-19 PATIENTS ADMITTED TO THE “DR. BERNARDO SEPÚLVEDA” SPECIALTIES HOSPITAL IN THE PERIOD APRIL TO DECEMBER 2020

BACKGROUND: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), a new family of coronaviruses can cause serious respiratory infections. Coronavirus disease-2019 (COVID-19) quickly became a pandemic due to the speed and scale of transmission. Previous studies suggest that there is a dysregulation of the immune response and altered cytokine levels with the presence of acute respiratory distress syndrome (ARDS) caused by SARS-CoV-2 and lymphopenia, as a common feature of COVID-19, which it is proposed as a critical factor that would explain the severity and mortality from this disease.

OBJECTIVE: To determine a possible association of the elevated values of the neutrophil to lymphocyte ratio with the requirement of mechanical ventilation in patients diagnosed with COVID-19 who are admitted to the Dr. Bernardo Sepulveda Specialties Hospital in the period April to December 2020.

MATERIALS AND METHODS: Observational, analytical, case-control, retrospective, diagnostic precision and single-center study. 143 cases of COVID-19 confirmed by SARS-CoV-2 RT-q-PCR positive with IMV requirement were registered, making up the group of cases; Using simple randomized probability sampling, each case was assigned a control with a 1: 1 ratio and clinical and laboratory characteristics were compared with the final outcome of the requirement for invasive mechanical ventilation and mortality.

RESULTS: The average age in the two groups was 57 years with a standard deviation of ± 15 ; 37% were female and 63% were men; the pathological antecedents of systemic arterial hypertension (HAS), diabetes mellitus (DM) and obesity, 31.8%, 23% and 16% respectively, were those that presented more frequently in this population. The age group variable was crossed with the need for IMV and mortality, it was found that in the decade from 20 to 30 years the mortality was 36%, while in the groups of 71 to 80 years and 81 to 90 years the mortality was calculated at 71% and 87% respectively. After the construction of the ROC curve, only the LRN and CRP had an area under the curve (AUC) > 0.7 as indicative of a good diagnostic test, the following values obtained with a confidence interval were 95% (95% CI) for RNL of 0.941 (CI-95% = 0.916 - 0.967) and for CRP of 0.882 (CI-95% = 0.842 - 0.92), being optimized by the Youden index the cut-off point for RNL of 4.085 and for CRP of 4.835 for invasive mechanical ventilation (IMV).

CONCLUSION: NLR can predict poor outcome in patients with COVID-19 on the evidence of the association between inflammation related to NLR and the severity of the disease, in this case represented by the cases in which the population requires invasive mechanical ventilation.

KEYWORDS: *Neutrophil lymphocyte ratio, COVID 19, Mechanical Ventilation.*

3.- ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

A finales del año 2019, el mundo conocía la aparición de un brote de neumonía atípica severa de rápida progresión en la ciudad China de Wuhan. El 29 de diciembre de 2019 la OMS, utilizó el término “*nuevo coronavirus 2019*” (2019-nCoV) para designar al virus responsable de este brote, que posteriormente, fuera renombrado “coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo” (SARS-CoV-2) por parte del Comité Internacional de Taxonomía de Virus. (1). En febrero, la nueva neumonía asociada al coronavirus fue llamada enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) (2).

El 11 de marzo de 2020, la OMS declara al SARS-CoV-2 como pandemia identificándola en 19 países en los cinco continentes, representando una escalada global sin precedentes en las personas afectadas, así como la gravedad de sus repercusiones. (3). En el momento que se presenta la revisión del presente trabajo, es decir, hasta el 26 de mayo 2021, la OMS informa 169.071.044 casos confirmados de COVID-19 en todo el mundo, llevando consigo un total de 3.513.320 muertes. (4). Con respecto al territorio mexicano, las estadísticas tampoco son alentadoras, cifras actualizadas a la misma fecha informan 2.405.772 casos acumulados y un total de 222.661 muertes acumuladas, acarreando daños sensibles a la salud pública y economía nacional. (4)

El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) causado por SARS-CoV-2 se clasifica como una afección pulmonar grave y potencialmente mortal que requiere en muchos casos apoyo ventilatorio mecánico. Estudios previos han relacionado una desregulación de la respuesta inmunitaria y niveles de citoquinas alteradas con la presencia de SDRA (5-7); la linfopenia es una característica común de COVID-19, lo que sugiere un factor crítico que explica la gravedad y mortalidad por COVID-19. (8)

El envejecimiento y las enfermedades crónicas inducen disfunción endotelial crónica que provocan el desmontaje de las uniones intracelulares, la muerte de las células endoteliales y la ruptura de la barrera del tejido sanguíneo, junto con una mayor adhesión y extravasación de los leucocitos, lo que podría contribuir a explicar la linfopenia observada en pacientes con COVID-19. La disfunción endotelial induce un aumento del estrés oxidativo y la inflamación sistémica, la degradación y la eliminación del glucocálix junto con un estado pro coagulante y antifibrinolítico (11).

Las alteraciones de laboratorio más frecuentes fueron linfopenia que estuvo presente en 60% a 90% de los pacientes, leucopenia en 33,7%, dímero D elevado hasta en 46% y con menor frecuencia trombocitopenia de 5% a 36%; todos ellos aunado a cifras menores de linfocitos T CD4+ y CD8+ que se asociaron a un peor desenlace. Los pacientes presentan, además, incremento de los niveles séricos de proteína C reactiva (PCR) hasta en 60.7% y de lactato deshidrogenasa (LDH) en 41%, mientras que se encontró hipoalbuminemia en 75.8% de los casos. Otros hallazgos menos frecuentes son el incremento de aspartato aminotransferasa (AST), alanino aminotransferasa (ALT), bilirrubinas, creatina quinasa (CK) y glucosa, además de hipoalbuminemia, proteinuria y hematuria.

En el transcurso de la presente pandemia se ha buscado un marcador clínico o paraclínico que sea suficientemente sensible y específico para distinguir a los pacientes con riesgo de desarrollar formas más graves de la enfermedad, favoreciendo un diagnóstico rápido y un tratamiento oportuno (9). Según lo publicado por Huang et al. en The Lancet en enero 2020, los pacientes con COVID-19 se presentan principalmente con fiebre, mialgia o fatiga y tos seca. Aunque se cree que la mayoría de ellos tienen un pronóstico favorable, los pacientes de mayor edad, obesos y aquellos con afecciones crónicas subyacentes pueden tener peores resultados. (10)

El estudio de Guan et al. presentó las primeras investigaciones acerca del componente inflamatorio en pacientes que cursaban con COVID-19 en varias

provincias en China reportó la elevación de la proteína C reactiva (PCR), lactato deshidrogenasa y de la procalcitonina en 60.7%, 41 % y 5.5% respectivamente. Sin embargo, esta última también puede sugerir infección bacteriana secundaria que complica el curso clínico de la enfermedad COVID-19. Los casos más graves mostraron un aumento más marcado en comparación con los no graves (81.5% versus 56.4% para la PCR, 58.1% versus 37.2% para la LDH y 13.7% versus 3.7% para la procalcitonina). (13)

En un ensayo prospectivo en Wuhan, China, publicado en JAMA que incluyó a 416 pacientes, 82 (19.7%) habían documentado lesión miocárdica. En comparación con los demás, estos pacientes con lesión miocárdica tenían leucocitos más altos ($p < 0,001$), linfocitos más bajos ($p < 0,001$) y recuentos plaquetarios disminuídos ($p < 0,001$). (12). En sus trabajos, Yang C y Chen N proponen una acción citotóxica directa del virus para explicar los bajos recuentos de linfocitos observados en los casos graves de COVID-19. (14,15)

En este mismo sentido, Jing Liu et al., documentaron que los pacientes afectados por el SARS-CoV-2 presentan una notable disminución en los niveles de linfocitos con una elevación significativa en los niveles de neutrófilos en casos graves en comparación con los casos leves (16). Previamente, Zahorec et al., señalaron la existencia de una relación entre los neutrófilos y los linfocitos (RNL) como un marcador de inflamación en pacientes críticos. (17) Desde entonces, esta relación es comúnmente utilizada como marcador inflamatorio sistémico en bacteriemia, síndrome coronario agudo, evento cerebro vascular hemorrágico, polimiositis, dermatomiositis y como un posible factor pronostico valido en varios tumores sólidos (18-20) y se obtiene fácilmente a partir del cálculo de sus valores absolutos en un análisis de sangre. (21)

Hoy en día, la medición de esta relación ha cobrado importancia como posible marcador de gravedad en pacientes con COVID-19. Jianhong Fu realizó un estudio retrospectivo en donde, encontró que un valor elevado de RNL distinguió los casos

graves de los leves en los días 1, 4 y 14 ($p < 0.01$) en pacientes con COVID-19 confirmado (22). Posteriormente, Jingyuan Liu reportó la RNL como un factor predictivo precoz, para que los pacientes con COVID-19 desarrollen enfermedad crítica con un punto de corte de RNL ≥ 3.13 ($p < 0.0005$) (23). Mientras tanto, un estudio reciente de Qin et al., realizado en el Hospital Tongji de Wuhan, China, que incluyó 452 pacientes con diagnóstico de COVID-19, evidenció una RNL con un punto de corte ≥ 5.5 ($p < 0.001$) para los casos críticos.(24)

Por otro lado, Arturo Ciccullo y cols., publicaron a principios del presente año en la Fundación Policlínica de la Universidad Agostino Gemelli, Roma, Italia, que una NLR más alta al ingreso hospitalario se asoció con un resultado más severo: en particular, una NLR > 4.0 ($p < 0.046$) fue un predictor de ingreso a la UCI (9).

En México y Latinoamérica en general, hay muy pocos estudios publicados para establecer la validez de la RNL como predictor de complicaciones en paciente con COVID-19. El presente estudio pretende determinar una posible asociación entre valores elevados de la RNL con el requerimiento de ventilación mecánica en pacientes con diagnóstico de COVID-19 que ingresan al Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” en el periodo abril a diciembre de 2020.

4.- JUSTIFICACIÓN

EL 25 de mayo de 2021, la OMS informa 169.071.044 casos confirmados de COVID-19 en todo el mundo, llevando consigo un total de 3.513.320 muertes. Con respecto al territorio mexicano, las estadísticas tampoco son alentadoras, cifras actualizadas a la misma fecha informan 3.405.772 casos acumulados y un total de 222.661 muertes acumuladas, acarreando daños sensibles a la salud pública y economía nacional.

En el transcurso de la presente pandemia se ha buscado un marcador clínico o paraclínico que sea suficientemente sensible y específico para distinguir a los pacientes con riesgo de desarrollar formas más graves de la enfermedad, favoreciendo un diagnóstico rápido y un tratamiento oportuno sin dejar a un lado la mejor administración de los recursos hospitalarios.

Al conocer los resultados de esta investigación, se podría brindar una excelente herramienta diagnóstica como lo es la relación neutrófilos linfocitos, a médicos de primer, segundo y tercer nivel de atención, mejorando el enfoque diagnóstico, el tratamiento oportuno y las remisiones pertinentes de pacientes con COVID-19 y alto riesgo de complicación.

5.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) causado por SARS-CoV-2 se clasifica como una afección pulmonar grave y potencialmente mortal que requiere en muchos casos apoyo ventilatorio mecánico. Estudios previos han relacionado una desregulación de la respuesta inmunitaria y niveles de citoquinas alteradas con la presencia de SDRA (5-7); la linfopenia es una característica común de COVID-19, lo que sugiere un factor crítico que explica la gravedad y mortalidad por COVID-19.

En función a lo anteriormente expuesto es necesario realizar estudios que muestren la asociación entre esta desregulación inmunitaria, representada en un alto valor en la relación neutrófilos a linfocitos y el requerimiento de ventilación mecánica invasiva en este tipo de pacientes.

6.- PREGUNTA CIENTÍFICA

¿En pacientes con diagnóstico de COVID-19 que ingresan al Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” en el periodo abril a diciembre de 2020, un alto valor de la relación neutrófilos a linfocitos se asociará a mayor riesgo de requerir ventilación mecánica invasiva?

7.- HIPÓTESIS

En pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19, un alto valor de la relación neutrófilos a linfocitos se asocia a mayor riesgo de requerir ventilación mecánica invasiva

8.- OBJETIVOS

8.1. Objetivo General

Determinar una posible asociación de los valores elevados de la relación neutrófilos a linfocitos con el requerimiento de ventilación mecánica en pacientes con diagnóstico de COVID-19 que ingresan al Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda en el periodo abril a diciembre de 2020.

8.2. Objetivos Específicos

- Reportar características demográficas, antecedentes patológicos relevantes y necesidad de ventilación mecánica invasiva en pacientes con diagnóstico de Covid-19.
- Reportar cantidad de linfocitos y neutrófilos en sangre de pacientes hospitalizados con diagnóstico de Covid-19.
- Reportar estudios de laboratorio complementarios con cifras de leucocitos, plaquetas, proteína C reactiva y LDH.
- Determinar la asociación entre la variable edad y la tasa de mortalidad en pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19

9.- MATERIAL Y MÉTODOS

9.1. Diseño Metodológico: Estudio de Casos y Controles

9.1.1. Tipo de estudio: Observacional, retrospectivo, transversal y comparativo.

9.2. Ubicación, espacio, tiempo

Se estudiaron pacientes con diagnóstico de COVID-19 que ingresaron al Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” en el período comprendido de abril a diciembre de 2020.

9.3. Universo de trabajo

Pacientes con diagnóstico de COVID-19 que ingresaron al Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” en el período de abril a diciembre de 2020.

9.4. Criterios de selección

9.4.1. Inclusión

- Expedientes de pacientes mayores de 18 años ingresaron al Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda con diagnóstico confirmado de COVID-19 en el período de abril a diciembre de 2020.
- Expedientes de pacientes a los que se les realizó toma de muestra mediante exudado faríngeo/nasofaríngeo procesada en el Laboratorio Central de Epidemiología bajo el Protocolo de Berlín y que se realizó PCR con RT-q-PCR SARS-CoV-2.

9.4.2. No inclusión

- Expedientes de pacientes con patologías hematológicas (neoplasias, enfermedades hematológicas adquiridas, antecedente de inmunosupresión)
- Expedientes de pacientes con neoplasias no hematológicas
- Expedientes de pacientes con diagnóstico de VIH

- Expedientes de pacientes que recibieron quimioterapia 30 días previos a la obtención del diagnóstico de COVID-19.

9.4.3. Eliminación

- Expedientes con historial clínico incompleto y/o extravió de exámenes de laboratorio que imposibilitaron obtener los datos requeridos para el estudio.

9.5. Estrategia de trabajo

9.5.1. Tamaño de la muestra

A partir de la población a estudio: pacientes hospitalizados en el Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” con diagnóstico confirmado de COVID-19 en el periodo de abril a diciembre de 2020, se formaron dos grupos de estudio, el primero relacionado a los casos representado por los pacientes que requirieron VMI y un grupo control (pacientes sin requerimiento de VMI) con una relación 1:1.

9.5.2. Tipo de muestreo

Para la selección de los controles se utilizó muestreo probabilístico simple aleatorizado.

9.6. Descripción de las Variables

NOMBRE	NATURALEZA	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	FUENTE DE INFORMACIÓN
1. IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE COVID-19				
Género	Cualitativa Nominal dicotómica	Sexo del paciente que presenta confirmación de covid-19	Masculino Femenino	Expediente clínico
Edad	Cuantitativa Discreta	Tiempo en años cumplidos desde el nacimiento	Medida en años	Expediente clínico
Talla	Cuantitativa Continua	Talla del paciente que presenta confirmación de covid-19	Medida en centímetros	Expediente clínico
Peso	Cuantitativa Continua	Peso del paciente que presenta confirmación de covid-19	Medida en kilogramos	Expediente clínico
2. SIGNOS Y SÍNTOMAS AL INGRESO				
Síntomas y signos clínicos	Cualitativa nominal politómica	Datos clínicos que presenta el paciente relacionado con covid-19	Fiebre, tos seca, expectoración, hemoptisis, disnea, cianosis, mialgia, confusión, cefalea, mareo, fatiga, rinorrea, faringalgia, anorexia, náuseas y vómito, diarrea, dolor abdominal	Expediente clínico
3. ENFERMEDADES MÉDICAS CRÓNICAS				
Enfermedades médicas crónicas	Cualitativa nominal politómica	Antecedentes crónico degenerativos en pacientes con covid-19	EPOC, Asma, Hipertensión, Enf. Cardiovascular, Enf. Cerebrovascular, Enf. Hepática crónica, Diabetes Mellitus, Tuberculosis, Tumor maligno, Enf. Renal crónica, VIH – sida, Enf. Tiroidea	Expediente clínico
4. HALLAZGOS DE LABORATORIO AL INGRESO				
Valor absoluto Leucocitos	Cuantitativa Continua	Resultado cuantitativo de la medición absoluta de leucocitos en pacientes con covid19	Medida en Leucocitos, $\times 10^3/\mu\text{L}$	Expediente clínico
Valor absoluto Neutrófilos	Cuantitativa Continua	Resultado cuantitativo de la medición absoluta de neutrófilos en pacientes con covid19	Medida en Neutrófilos, $\times 10^3/\mu\text{L}$	Expediente clínico
Valor absoluto Linfocitos	Cuantitativa Continua	Resultado cuantitativo de la medición absoluta	Medida en Linfocitos, $\times 10^3/\mu\text{L}$	Expediente clínico

		de linfocitos en pacientes con covid19		
Valor absoluto Plaquetas	Cuantitativa Continua	Resultado cuantitativo de la medición de plaquetas en pacientes con covid19	Medida en Plaquetas/mm3	Expediente clínico
Valor ferritina sérica	Cuantitativa Continua	Resultado cuantitativo de la medición de ferritina sérica en pacientes con covid19	Medida en ng/mL	Expediente clínico
Valor proteína C reactiva (PCR)	Cuantitativa Continua	Resultado cuantitativo de la medición de PCR en pacientes con covid19	Medida en mg/L	Expediente clínico
Valor Dímero D	Cuantitativa Continua	Resultado cuantitativo de la medición de Dímero D en pacientes con covid19	Medida en μ /mL	Expediente clínico
Valor absoluto albúmina	Cuantitativa Continua	Resultado cuantitativo de la medición de albúmina en pacientes con covid19	Medida en μ /mL	Expediente clínico
Días de hospitalización en total	Cuantitativa Discreta	Número total de días de hospitalización de pacientes con covid19	Medido en número de días	Expediente clínico
Días de hospitalización desde su ingreso hasta su intubación	Cuantitativa discreta	Número total de días de hospitalización desde su ingreso hasta que intubación de pacientes con covid19	Medido en número de días	Expediente clínico
Uso de aminas al inicio de la ventilación mecánica	Cualitativa Nominal dicotómica	Pacientes con covid19 e indicación de soporte aminérgico al momento de intubación	Sí/No	Expediente clínico
¿Fallece en las primeras 24 horas de intubación?	Cualitativa Nominal dicotómica	Pacientes con covid19 que fallecen en las primeras 24 horas posterior a la intubación	Sí/No	Expediente clínico

9.7. Recolección de la información

9.7.1. Fuentes de información

Expediente clínico

9.7.2. Instrumento de medición. La hoja de recolección de datos fue creada con el objetivo de obtener datos para esta investigación y fue autorizada por el Comité Local de Investigación y el Comité de Ética del hospital (Ver Anexo número 2).

9.8. Técnicas y procedimientos

Los investigadores identificaron en la Base de datos del Servicio de Epidemiología del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” los registros de los sujetos atendidos en el periodo del 1 abril al 3 de diciembre de 2020, encontrando 4919 pacientes, de los cuales 3876 se trataron de forma ambulatoria y 1043 se ingresaron a los diferentes servicios de hospitalización de nuestro hospital.

De los 1.043 pacientes, 362 presentaron prueba PCR negativa para SARS-CoV-2 y un paciente presentó resultado positivo PCR para Coronavirus 229E, obteniendo una población de 680 pacientes; aplicando criterios de no inclusión, se excluyeron tres pacientes con antecedente de VIH, 25 pacientes con algún antecedente de inmunosupresión y cinco pacientes con antecedente de cáncer resultando un total de 647 pacientes, los cuales se tomaron como población a estudio. (Ver Figura 1)

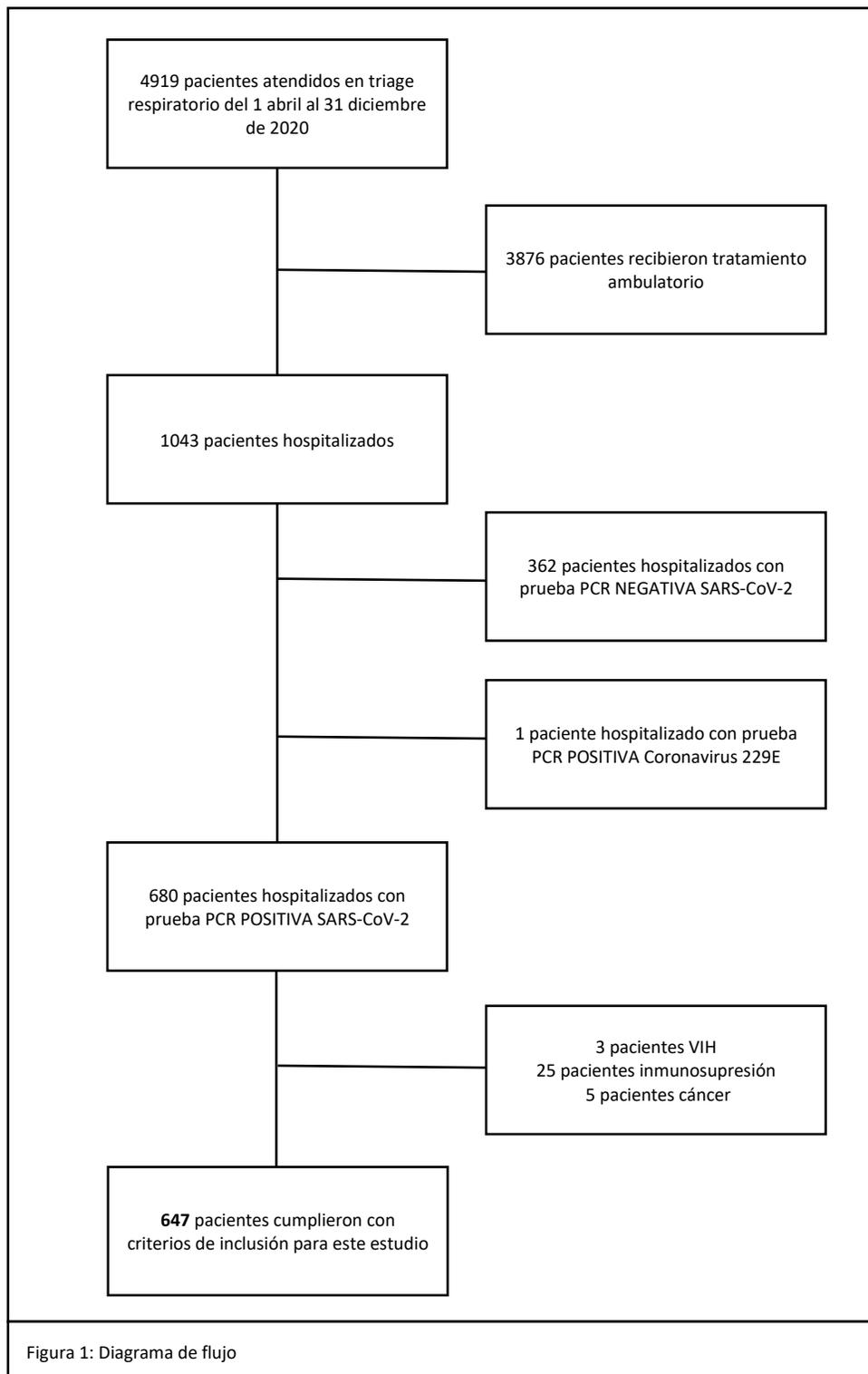
De la población a estudio que cumplieron con criterios de inclusión (647 pacientes), se identificaron los pacientes que requirieron ventilación mecánica invasiva (VMI), los cuales fueron 143 registros, representando el grupo de casos.

Mediante muestreo probabilístico simple aleatorizado se asignó a cada caso un control conservando una relación 1:1, formando dos grupos de 143 pacientes, con un total de 286 pacientes que se incluyeron como población final.

9.9. Análisis estadístico

Las características demográficas y clínicas, se procesaron mediante estadística descriptiva. Para contrastar las diferencias entre los grupos (que se conformaron por el requerimiento o no de la ventilación mecánica invasiva), se usó la prueba de Chi-cuadrada o la prueba exacta de Fisher para variables categóricas y la prueba t de student para muestra independientes en las variables cuantitativas continuas. Todas las pruebas serán realizadas mediante un análisis de dos colas asumiendo un valor α de 0,05 y un error de muestra del 5% y un poder Beta de 80. La asimetría, la kurtosis y la prueba Kolmogorov - Smirnov se utilizaron para determinar la distribución normal de las variables. Para evaluar la asociación entre la RNL y el requerimiento de ventilación mecánica se realizó un análisis univariado para estimar la razón de probabilidades (OR) basada en el mejor punto de corte del RNL según las curvas ROC y el área bajo la curva (AUC), así como la sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo.

Figura 1



9.10. Logística

9.10.1. Recursos humanos

Investigador principal: Dra. María Guadalupe Escalona Hernández, Médica Especialista en Anestesiología en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Quien participó brindando asesorías de dos horas semanales.

Investigador asociado: Dr. Jheisson Samir Bernal Argoty, Médico Residente en la especialidad de Anestesiología encargado de la elaboración del protocolo y planeación, análisis y presentación de tesis final.

9.10.2. Recursos materiales

- Para el acopio de información: computadora HP y Office Excel para el análisis estadístico.
- Otros materiales: hojas con el formato para recolección de información y de consentimiento, calculadora y bolígrafos

9.10.3. Recursos financieros

No requirió patrocinio. Los gastos corrieron por cuenta de los investigadores; no se requirió financiamiento externo por ninguna institución u organización ajena al Instituto.

9.11. Consideraciones éticas

- Al ser un estudio observacional, retrospectivo, con la obtención de datos mediante el expediente clínico, esta investigación se cataloga como sin riesgo, con base en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, de acuerdo con el artículo 17. Además, se apegó a las recomendaciones de la Declaración de Helsinki de 1975 y sus enmiendas, así como los Códigos y Normas Internacionales vigentes para las buenas prácticas en la Investigación clínica. Por lo que no es necesaria la obtención de un consentimiento informado, no obstante, presentaremos un formato de consentimiento dirigido para obtener la autorización de los sujetos de estudio o bien, sus representantes legales para la revisión y obtención de datos del expediente clínico.

- La investigación se realizó posterior a la autorización del Comité Local de Investigación y Comité de Ética del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del IMSS.

- En esta investigación predominó el criterio de respeto a la dignidad y la protección de los derechos propios de cada individuo y su bienestar. Se garantizó la privacidad del individuo y la confidencialidad de la información, ya que para identificar a los pacientes no se utilizaron sus nombres sino un código correspondiente con su número de identificación.

- Los resultados obtenidos de la investigación, se utilizarán con fines científicos, buscando describir las características de este evento de gran importancia en salud pública, convirtiéndose en una herramienta más en la atención de esta población.

- La base de datos y los resultados del proyecto quedarán a disposición del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, de las autoridades regionales de vigilancia epidemiológica, y de la comunidad científica en general como base para realizar futuras investigaciones o intervenciones en esta área.

10. – RESULTADOS

Durante el período comprendido entre el 1 de abril al 31 de diciembre de 2020, el Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, atendió en el Servicio de Triage Respiratorio a 4919 pacientes, de los cuales 3876 se manejaron de forma ambulatoria y 1043 ingresaron a los diferentes servicios de hospitalización. Entre los sujetos hospitalizados se obtuvo resultado PCR positivo para SARS-CoV-2 mediante exudado nasofaríngeo en 680 pacientes, un resultado PCR positivo para Coronavirus 229E y 362 resultados negativos.

De los 680 pacientes con prueba positiva para SARS-CoV-2; 25 tenían algún antecedente de inmunosupresión, cinco con Cáncer y tres con VIH, cumpliendo con criterios de no inclusión para el presente estudio; obteniendo 647 pacientes. Se conformaron dos grupos de estudio, el primero correspondiente a los casos representados en los pacientes que requirieron VMI (143 pacientes) y mediante muestreo probabilístico simple aleatorizado se registraron 143 pacientes (controles), alcanzando una comparación 1:1, resultando finalmente una población de estudio de 286 pacientes.

Las características demográficas y clínicas en los sujetos del estudio se muestran en las Tablas 1 y 2. La edad promedio en los dos grupos fue de 57 ± 15 años; 37% fueron mujeres y 63% hombres; los antecedentes patológicos de Hipertensión arterial sistémica (HAS), Diabetes mellitus (DM) y Obesidad, 31.8%, 23% y 16% respectivamente fueron los que se presentaron con más frecuencia en esta población. (Ver Gráfica 1)

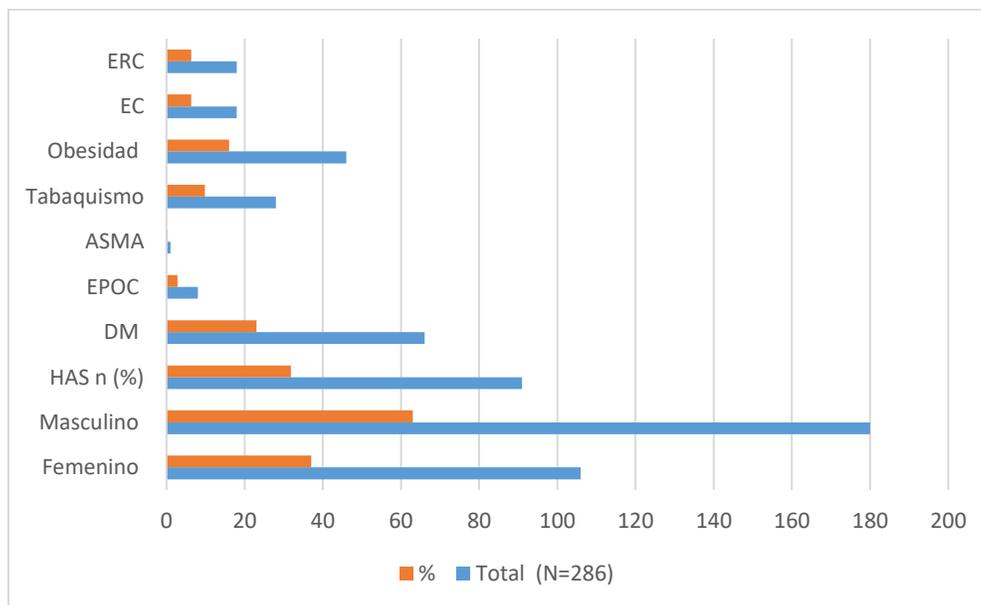
TABLA 1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES HOSPITALIZADOS COVID19

Característica clínica	Total (N=286)	%
Edad (años)	57	± 15.02 (DE)
Femenino	106	37%
Masculino	180	63%
HAS n (%)	91	31.8%
DM	66	23%
EPOC	8	2.8%
ASMA	1	0.3%
Tabaquismo	28	9.8%
Obesidad (IMC>30kg/m2)	46	16%
EC	18	6.3%
ERC	18	6.3%

Valores expresados como n (%) o medias ± desviación estándar

Abreviaturas: *VMI*: ventilación mecánica invasiva; *DE*: desviación estándar; *HAS*: Hipertensión arterial sistémica; *DM*: Diabetes mellitus; *EPOC*: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; *IMC*: Índice de masa corporal; *ERC*: enfermedad renal crónica; *EC*: Enfermedad cardiovascular

Gráfica 1 – Características clínicas pacientes COVID-19



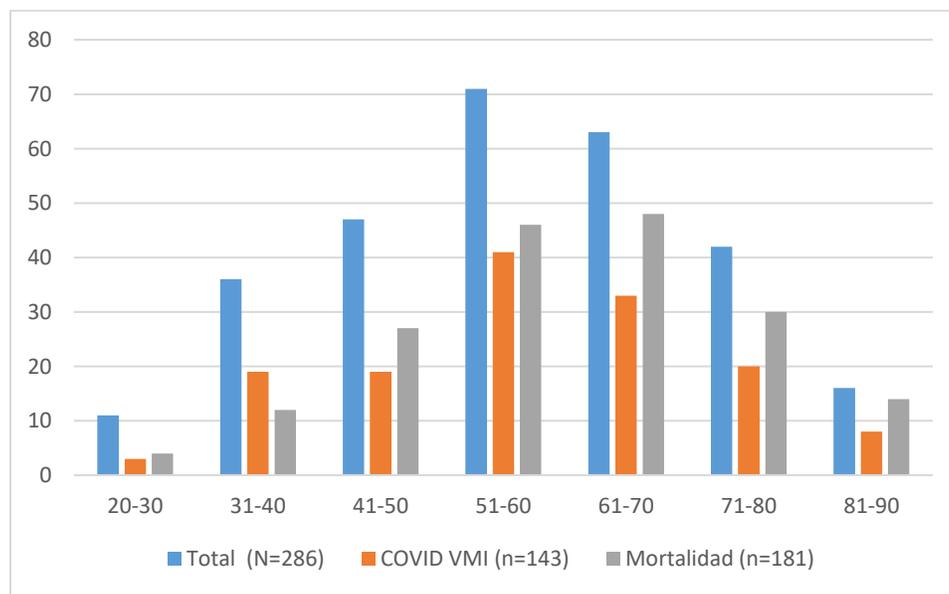
Se dividió el total de pacientes por decenios de edad, siendo 20 años la edad mínima y 90 la edad máxima; la mayoría de los pacientes se sitúa entre las edades de 51 a 70 años (47%). (Ver Tabla 2)

Se cruzó la variable grupo de edad con la necesidad de VMI y mortalidad, se encontró que en el decenio de 20 a 30 años la mortalidad se situó en 36%, mientras que en los grupos de 71 a 80 años y 81 a 90 años la mortalidad se calculó en 71% y 87% respectivamente. (Ver Gráfica 2)

TABLA 2. GRUPOS DE EDAD PACIENTES HOSPITALIZADOS COVID-19

Grupo de edad	Total (N=286)	COVID VMI (n=143)	Mortalidad (n=181)
20-30	11 (3.8%)	3 (2%)	4 (1.1%)
31-40	36 (12.6%)	19 (13.2%)	12 (6.6%)
41-50	47 (16.4%)	19 (13.2%)	27 (15%)
51-60	71 (25%)	41 (28.6%)	46 (25.4%)
61-70	63 (22%)	33 (23%)	48 (26.5%)
71-80	42 (14.7%)	20 (14%)	30 (16.5%)
81-90	16 (5.6%)	8 (5.6%)	14 (7.7%)

Gráfica 2 – Relación grupo de edad, VMI y mortalidad



Se analizaron las características demográficas y antecedentes patológicos en los casos (VMI) y controles como se muestra en la Tabla 3, encontrándose en Diabetes mellitus una diferencia estadísticamente significativa con OR 1.897 (IC_{95%}= 1.080 – 3.333, valor p= 0.024). No hubo una diferencia significativa con relación al género y la edad.

TABLA 3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS CASOS CON VMI Y EL GRUPO CONTROL

	Total (N=286)	Grupo COVID VMI (n=143)	Grupo COVID control (n=143)	OR	IC (95%)	Valor p
Edad (MEDIA ± DE)	57 ± 15.02	58 ± 15.12	57 ± 15.92	1.265	0.821 – 1.621	0.907
Femenino n (%)	106 (37)	52 (36.3)	54 (37.7)	0.942	0.538 – 1.522	0.808
HAS n (%)	91 (31.8)	48 (33.5)	43 (30)	1.175	0.714 – 1.934	0.527
DM n (%)	66 (23)	41 (28.6)	25 (17.5)	1.897	1.080 – 3.333	0.024
EPOC n (%)	8 (2.8)	6 (4.2)	2 (1.4)	3.088	0.613 – 15.563	0.163
ASMA n (%)	1 (0.3)	0 (0)	1 (0.7)	2.007	1.786 – 2.255	0.318
Tabaquismo	28 (9.8)	14 (9.8)	14 (9.8)	1.000	0.458 – 2.181	1.000
Obesidad (IMC>30kg/m²)n (%)	46 (16)	28 (19.5)	18 (12.5)	1.691	0.888 – 3.219	0.109
Enfermedad Cardiovascular	18 (6.3)	10 (7)	8 (5.6)	1.269	0.486 – 3.314	0.639
ERC n (%)	18 (6.3)	11 (7.7)	7 (4.9)	1.619	0.609 – 4.303	0.344

Valores expresados como n (%) o medias ± desviación estándar

Abreviaturas: VMI: ventilación mecánica invasiva; DE: desviación estándar; HAS: Hipertensión arterial sistémica; DM: Diabetes mellitus; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IMC: Índice de masa corporal; ERC: Enfermedad renal crónica.

Con respecto a los marcadores infecciosos se encontró diferencia estadísticamente significativa en el valor absoluto de leucocitos con p=0.024, así también, para el conteo absoluto de neutrófilos (valor p=0.006) y conteo de linfocitos (valor p=0.03). Todos los pacientes con VMI tuvieron conteos más bajos de plaquetas, pero la diferencia no tuvo significación estadística; no se encontró asociación entre la necesidad de VMI y LOS niveles altos de LDH (valor p=0.89). (Ver Tabla 4).

TABLA 4 – MARCADORES DE INFECCIÓN EN EL GRUPO CON VMI Y EL GRUPO CONTROL

	Total (N=286)	Grupo COVID VMI (n=143)	Grupo COVID control (n=143)	Valor p
Leucocitos (/μL)	9.094 \pm 3.544	10.658 \pm 3.140	7.530 \pm 3.227	0.024
Neutrófilos (/μL)	7.520 \pm 3.451	9.411 \pm 3.475	5.628 \pm 2.726	0.006
Linfocitos (/μL)	1.574 \pm 776	1.182 \pm 782	1.911 \pm 776	0.003
Plaquetas (/μL)	205.755 \pm 89.136	198.951 \pm 86.997	212.559 \pm 86.474	0.925
LDH (U/L)	225 \pm 47.5	232.5 \pm 42.5	216.4 \pm 39.4	0.89
RNL	6.21 \pm 4.36	9.19 \pm 4.6	3.22 \pm 3.0	<0.0001
PCR (mg/dl)	5.31 \pm 3.16	7.30 \pm 2.58	3.31 \pm 2.49	0.0003

Información como medias \pm desviación estándar (DE)

Abreviaturas: RNL: relación neutrófilo / linfocito; VMI: ventilación mecánica invasiva, LDH: deshidrogenasa láctica.

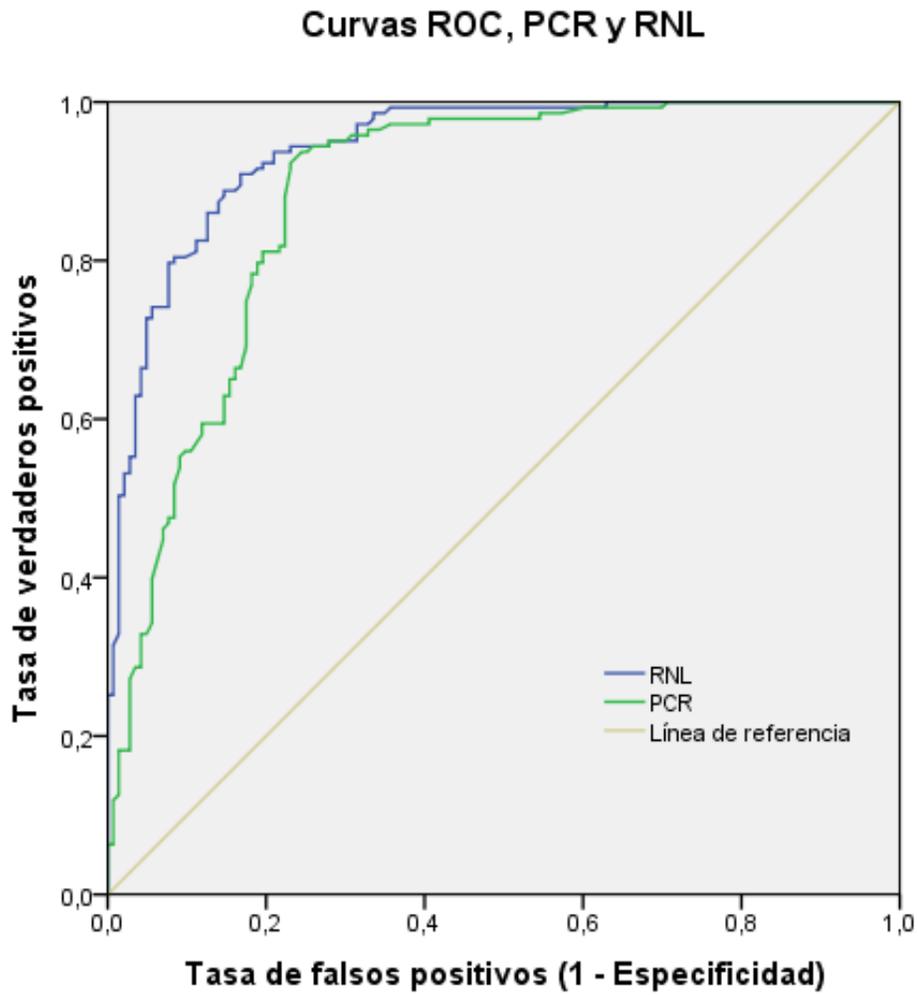
Cabe resaltar que tras la construcción de la curva ROC solo la RNL y la PCR tuvieron área bajo la curva (ABC) >0.7 (Ver Gráfica 3) como indicativo de una buena prueba diagnóstica, los siguientes valores obtenidos con un intervalo de confianza de 95% (IC_{95%}) para RNL fue de 0.941 (IC_{95%} = 0.916 - 0.967) y para PCR de 0.882 (IC_{95%} = 0.842 – 0.92), siendo optimizado por el índice de Youden el punto de corte para RNL de 4.085 y para PCR de 4.835 para ventilación mecánica invasiva (VMI). (Ver Tabla 5)

TABLA 5. CURVA ROC PARA RNL Y PCR EN PACIENTES CON COVID-19 Y NECESIDAD DE VMI

Marcadores de infección	ABC (IC_{95%})	Corte óptimo	Sens (IC_{95%})	Espe (IC_{95%})	VP+	VP-	LR+	LR-
RNL	0.941 (0.916- 0.967)	4.085	94.4%	72%	77%	93%	3.38	0.08
PCR (mg/dl)	0.882 (0.842 – 0.92)	4.835	88%	77%	79%	86%	3.94	0.15

Abreviaturas: RNL: relación neutrófilo / linfocito; VMI: ventilación mecánica invasiva; LR: razón de verosimilitud, VP: valor predictivo, Sens: sensibilidad; Espe: especificidad

Gráfica 3 – Curva ROC, PCR y RNL: Área bajo la curva (ABC) para RNL de 0.941 (IC-95% = 0.916-0.967) y para PCR de 0.882 (IC-95% = 0.842-0.92)



11. DISCUSIÓN

En el presente estudio se encontró una asociación clara entre edades mayores y mortalidad, obteniendo una mortalidad calculada en 36% para las edades de 20 a 30 años y 87% para mayores de 80 años, definiéndose como un claro factor de riesgo no modificable en cuanto a mortalidad, sin embargo, cuando se evaluó la edad media de los pacientes en los grupos de VMI y no VMI no encontramos diferencia estadísticamente significativa (valor $p = 0.907$).

No encontramos diferencia significativa en los dos grupos de estudio con relación al sexo; con respecto a los antecedentes patológicos, el único que presentó relevancia fue la presencia de Diabetes mellitus con la necesidad de VMI (valor $p = 0.024$) concordando con datos presentados en el estudio retrospectivo del Dr. Xia Xintian et al. (26). Si bien, los antecedentes pulmonares (EPOC, asma y tabaquismo) no se asociaron con una mayor necesidad de VMI, no podemos inferir el mismo resultado en cuanto a su relación con la mortalidad ya que no se determinó como objetivo del presente estudio.

En los pacientes que ingresan a los diferentes servicios de hospitalización con diagnóstico de COVID-19, dentro de los paraclínicos de rutina accesibles en cualquier nivel de atención de nuestro sistema de salud, se encuentran los marcadores de infección analizados en este estudio, siendo los más usados a nivel mundial relacionados con gravedad de COVID-19 la biometría hemática y la PCR (proteína C reactiva).

En este estudio, encontramos que existe una asociación entre RNL y los resultados clínicos en pacientes con COVID-19. Después de la infección por SARS-CoV-2, la mayoría de los pacientes presentaron linfopenia y niveles elevados de biomarcadores relacionados con la infección, lo que es más interesante, un mayor número de neutrófilos y un menor número de linfocitos, es decir, el aumento de la RNL se encontró en pacientes con VMI en comparación con pacientes sin VMI. La

RNL ha demostrado ser un método simple e independiente para evaluar la inflamación sistémica.

Se observó que la RNL y la PCR fueron los únicos marcadores de COVID-19 grave, presentándose como buenas pruebas diagnósticas para predecir la necesidad de VMI, lo cual concuerda con el estudio de Xisheng Yan et al. (25) publicado en 2020, donde se asocia RNL con formas graves de COVID-19 incluida la necesidad de VMI y mortalidad, donde la RNL tiene una Área bajo la curva igual a 0.945 (IC_{95%}= 0.917 – 0.973) con sensibilidad y especificidad 97.5% y 78.1% respectivamente versus ABC=0.941 (IC-95% de 0.916 – 0.967) con sensibilidad 94.4% y especificidad 72% encontrado en nuestro estudio, sin embargo, Xisheng Yan et al. encontraron un punto de corte más alto para RNL en 11.75 a diferencia del punto de corte en nuestra población a estudio 4.08; esto posiblemente a que su punto de corte se relaciona a mortalidad, calificando pacientes con más gravedad y respuesta inmunitaria más afectada aumentando la brecha entre la linfopenia y los valores de neutrófilos y linfocitos.

Xia Xintian et al. en su estudio transversal, retrospectivo publicado en 2020 (26), encontró que el antecedente de Diabetes mellitus y valores elevados en la RNL y PCR se correlacionaban directamente con formas graves de COVID-19, se determinó a la RNL como factor independiente de COVID-19 grave con un área bajo la curva en 0.831 (IC_{95%}= 0.730 – 0.932) con un umbral óptimo en 4.795 con una sensibilidad en 83.9% y especificidad en 75%, datos muy similares tanto en punto de corte, sensibilidad y especificidad con los hallazgos en nuestro estudio.

Con respecto a valores de PCR, Xia Xintian también encontró un punto de corte óptimo para PCR en 2.39 mg/dl a comparación de 4.83 mg/dl encontrado en nuestro estudio con una sensibilidad de 88%, especificidad de 77%, valor predictivo positivo de 79% y negativo de 86%.

12. – CONCLUSIONES

Un total de 286 pacientes divididos en dos grupos (casos y controles), conformados por 106 (37%) mujeres y 180 (63%) hombres, con una media de edad de 57 años fueron estudiados; se encontró que los antecedentes patológicos más relevantes fueron la Hipertensión arterial sistémica, Diabetes mellitus y Obesidad, siendo la Diabetes mellitus el único antecedente con asociación fuerte al requerimiento de ventilación mecánica invasiva.

Las edades mayores se correlacionan con un aumento en la tasa de mortalidad, sin embargo, la edad no se asoció de forma independiente a la necesidad de ventilación mecánica invasiva.

Es un estudio pionero realizado en Latinoamérica y México para evaluar la validez diagnóstica de la RNL en pacientes con COVID-19 severo y necesidad de VMI, siendo un predictor rápido y de fácil acceso en todos los niveles de atención de nuestro sistema de salud, encontrando un punto de corte de 4.085 con un ABC de 0.941 con sensibilidad de 94% y especificidad de 72%.

Así mismo para la PCR en COVID-19 y VMI se encontró un punto de corte en 4.835 mg/dl, con un área bajo la curva de 0.882 con una sensibilidad de 88% y una especificidad de 77%, valores muy similares a los de la RNL. La relación neutrófilo a linfocito puede servir como un buen biomarcador inflamatorio principalmente porque refleja las respuestas inflamatorias y de estrés con el aumento de neutrófilos y apoptosis de linfocitos.

La RNL puede predecir el mal resultado en pacientes con COVID-19 sobre la evidencia de la asociación entre la inflamación relacionada con NLR y la gravedad de la enfermedad, en este caso representada por los casos en los que la población necesitó ventilación mecánica invasiva.

13. – BIBLIOGRAFÍA

1. **Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al.** A novel coronavirus from patients with pneumonia in China 2019. *N Engl J Med* 2020;382: 727-33.
2. **World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak situation.** 2020. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Accessed July 1, 2020.
3. **Jin Y, Yang H, Wangquan Ji, Wu W, Chen S, Zhang Wm, Duan G.** Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses* 2020;12:372; doi: 10.3390/v120403
4. **World Health Organization,** COVID-19 Last Updated: 26 May 2021. Please visit the COVID-19 Geo-HUB for latest information <https://paho-covid19-response-who.hub.arcgis.com/>
5. **Yuefei Jin, Haiyan Yang, Wangquan Ji, Weidong Wu, Shuaiyin Chen, Weiguo Zhang and Guangcai Duan.** Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19 *Viruses* 2020, 12, 372; doi: 10.3390/v120403
6. **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; 395:497–506.
7. **Hou H, Zhou Y, Yu J, et al.** Establishment of the reference intervals of lymphocyte function in healthy adults based on IFN-gamma secretion assay upon Phorbol-12-Myristate-13-Acetate/Ionomycin Stimulation. *Front Immunol* 2018; 9: 172.
8. **Zhu, N.; Zhang, D.; Wang, W.; Li, X.; Yang, B.; Song, J.; Zhao, X.; Huang, B.; Shi, W.; Lu, R.; et al.** A Novel Coronavirus from patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020.
9. **Ciccullo A, Borghetti A, Zileri L, Verme D, Tosoni A, Lombardi F, Garcovich M, Biscetti F, Montalto M, Cauda R, Di Giambenedetto S.** Neutrophil-to-lymphocyte ratio and clinical outcome in COVID-19: a report from the Italian front line. *International J of Antimicrobial Agents* 2020;18:56.

10. **Huang C, Wang Y, Li X.** Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395:497-506.
11. **Bermejo-Martin JF, Martín-Fernández M, López-Mestanza C, Duque P, Almansa R.** Shared features of endothelial dysfunction between sepsis and its preceding risk factors (Aging and chronic disease). *J Clin Med* 2018; **7** (11). doi: 10.3390/jcm7110400.
12. **Shi S, Qin M, Shen B.** Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020 Mar 25.
13. **Guan WJ, Ni ZY, Hu Y.** Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020 Feb 28.
14. **Xiaobo Yang, Yuan Yu , Jiqian Xu , Huaqing Shu , Jia'an Xia , Hong Liu, et al.** Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet* 2020.
15. **Nanshan Chen, Min Zhou, Xuan Dong, Jieming Qu, Fengyun Gong, Yang Han, et al.** Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020. doi: 10.1016/S0140- 6736(20)30211- 7.
16. **Jing Liu.** Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBio Medicine* 2020; 55 (2020),p. 102763, 10.1016/j.ebiom. 2020. 102763
17. **Zahorec R.** Ratio of neutrophil to lymphocyte counts-rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy* 2001;102:5–14.
18. **Azab B, Zaher M, Weiserbs KF.** Usefulness of neutrophil to lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2010;106:(4):470-6.
19. **Ha YJ, Hur J, Go DJ.** Baseline peripheral blood neutrophil-to-lymphocyte ratio could predict survival in patients with adult polymyositis and

dermatomyositis: A retrospective observational study. Plos One 2018;13:(1): e190411.

20. **Vallejo C, Londono HF, Vargas Zabala D, Solano AF, Tavera K, Maya L.** Neutrophil-lymphocyte relationship in bacteremia in adult patients who enter the Emergency Service. University Foundation of Health Sciences -FUCS. Published by Elsevier Spain, S.L.U.
21. **Chaolin Huang, Yeming Wang, Xingwang Li, Lili Ren, Jianping Zhao, Yi Hu, et al.** Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020; 0 (0). doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
22. **Jianhong Fu, Jindan Kong, Wei Wang, Meiyang Wu, Lin Yao, Zhaoyue Wang, Jun Jind, Depei Wu, Xin Yu.** The clinical implication of dynamic neutrophil to lymphocyte ratio and Ddimer in COVID-19: A retrospective study in Suzhou China
23. **Jingyuan Liu, Yao Liu, Pan Xiang, Lin Pu, Haofeng Xiong, Chuansheng Li, Ming Zhang, Jianbo Tan, Yanli Xu, Rui Song, Meihua Song, Lin Wang, Wei Zhang, Bing Han, Li Yang, Xiaojing Wang, Guiqin Zhou, Ting Zhang, Ben Li, Yanbin Wang, Zhihai Chen and Xianbo Wang.** Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. Liu et al. J Transl Med 2020;18:206 doi.org/10.1186/s12967-020-02374-0
24. **Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y.** Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. Clin Infect Dis 2020 Mar 12 [Epub ahead of print]. doi: 10.1093/cid/ciaa248.
25. **Yan, X., Li, F., Wang, X., Yan, J., Zhu, F., Tang, S., Deng, Y., Wang, H., Chen, R., Yu, Z., Li, Y., Shang, J., Zeng, L., Zhao, J., Guan, C., Liu, Q., Chen, H., Gong, W., Huang, X., Zhang, Y., Liu, J., Dong, X., Zheng, W., Nie, S. and Li, D., 2021.** Neutrophil to lymphocyte ratio as prognostic and predictive factor in patients with coronavirus disease 2019: A retrospective cross-sectional study.
26. **X, X., M, W., S, Z., J, H. and W, C., 2021.** [An increased neutrophil/lymphocyte ratio is an early warning signal of severe COVID-19].

[online] PubMed. Available at: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32376581/>>
[Accessed 9 September 2021].

14. ANEXOS

14.1 CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

CONSENTIMIENTO INFORMADO INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD	
 <p>CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL PRÓTOCOLO DE INVESTIGACIÓN:</p> <p><i>Relación neutrófilos a linfocitos como predictor de requerimiento de ventilación mecánica invasiva en pacientes COVID-19 que ingresan al Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda en el periodo abril a diciembre de 2020</i></p>	
Lugar y fecha:	UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del CMN Siglo XXI. Ciudad de México ____ de _____ 2021.
Número de registro:	En trámite ante el comité de investigación
Justificación y objetivo del estudio:	<p>Estudios previos sugieren que existe una desregulación de la respuesta inmunitaria y niveles de citoquinas alteradas con la presencia de Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA) causado por SARS-CoV-2 y a la linfopenia, como una característica común de COVID-19, lo que se propone como un factor crítico que explicaría la gravedad y mortalidad por esta enfermedad.</p> <p>Objetivo: Determinar la asociación de valores elevados obtenidos de la relación neutrófilos / linfocitos (RNL), con el requerimiento de ventilación mecánica invasiva (VMI) en pacientes con diagnóstico de COVID-19..</p>
Procedimientos:	Usted fue seleccionado para participar en este estudio debido a que cuenta con las siguientes características: es mayor de edad, es hombre o mujer, tuvo diagnóstico serológico positivo mediante PCR con RT-q-PCR para SARS-CoV-2. Si usted acepta participar en el estudio, se revisará información de su expediente para llevar a cabo este estudio.

Posibles riesgos y molestias:	Debido a que se realizará recolección de datos del expediente y de reporte de laboratorios por medio de sistema informático Institucional. No existen riesgo asociados para el paciente
Posibles beneficios que recibirá el paciente en el estudio:	No existe un beneficio adicional al tratamiento de su enfermedad Este estudio permite observar y recoger datos de su experiencia, posteriormente esto ayudará a crear modelos para prevenir y diagnosticar paciente con diagnóstico de COVID-19 y riesgo de complicación; mejorando así la atención y satisfacción de los pacientes.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Si usted requiere información acerca de los resultados al término del estudio puede dirigirse a los investigadores responsables del mismo.
Participación o retiro:	Su participación en este estudio es únicamente bajo su consentimiento. Si usted decide no participar, seguirá recibiendo la atención médica brindada por el instituto. Su decisión no afectará la relación con nosotros y el derecho a obtener los servicios de salud.
Privacidad o confidencialidad:	La publicación de los resultados de este estudio no afectará a su persona, protegiendo en todo momento su identidad.
Investigadores responsables:	Dra. Ma Guadalupe Escalona Hernández Lugar de trabajo: Quirófano. Tel: 56 27 69 00 Ext. 21067 Celular: 55 25 61 03 29 correo: lupitamip@hotmail.com
Colaboradores:	Dr. Jheisson Samir Bernal Argoty Lugar de trabajo: Quirófano. Tel: 56 27 69 00 Ext. 21067 Celular: 5614408818 correo: samirbernal@hotmail.es
En caso de dudas sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330, 4º piso Bloque B de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx	
<hr style="width: 50%; margin: 0 auto;"/>	
Nombre y firma del paciente	Nombre y firma de quien obtiene el Consentimiento
<hr style="width: 50%; margin: 0 auto;"/>	
Testigo 1	Testigo 2

14.2 INSTRUMENTO PARA RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

1. DATOS DEL PACIENTE				4. HALLAZGOS LABORATORIO INGRESO			
EDAD				4.1 Rutina de sangre			
SEXO	H		F	Leucocitos, × 10 ⁹ por L			
FUMADOR	SI		NO	Neutrófilos, × 10 ⁹ por L			
PESO				Linfocitos, × 10 ⁹ por L			
TALLA				RNL			
IMC				Plaquetas			
2. SIGNOS Y SÍNTOMAS INGRESO				4.2 BIOMARCADORES RELACIONADOS CON INFECCIÓN			
SYS	SI		NO	LDH (U/L)			
PIEBRE				Proteína C reactiva, mg/L			
TOS SECA							
EXPECTORACIÓN							
HEMOPTISIS							
DISNEA							
CIANOSIS							
MIALGIA				5. ESTANCIA HOSPITALARIA			
CONFUSIÓN				DÍAS DE HOSPITALIZACIÓN EN TOTAL (Número de días)			
CEFALEA				OBSERVACIONES			
MAREO							
FATIGA							
RINORREA							
FARINGALGIA							
ANOREXIA							
NÁUSEA Y VÓMITO							
DIARREA							
DOLOR ABDOMINAL							
3. ENFERMEDADES CRÓNICAS MÉDICAS							
PATOLOGÍA	SI		NO				
EPOC							
ASMA							
HIPERTENSIÓN ARTERIAL							
ENF. CARDIOVASCULAR							
ENF. CEREBROVASCULAR							
ENF. HEPÁTICA CRÓNICA							
DIABETES MELLITUS							
TUBERCULOSIS							
TUMOR MALIGNO							
ENF. RENAL CRÓNICA							
VIH – SIDA							
ENF. TIROIDEA							
HALLAZGOS RX/TAC TÓRAX							