



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL GENERAL DE TICOMAN**

**“ÍNDICE DE INMUNIDAD INFLAMACIÓN  
SISTÉMICA COMO MARCADOR PRONÓSTICO  
DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON  
COVID-19”**

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL:  
GRADO DE ESPECIALIDAD  
EN:

**MEDICINA INTERNA**

PRESENTA:

**KAREN LILIANA SANDOVAL BEDOLLA**

Facultad de Medicina



ASESORES:

Víctor Hugo García López  
César Iván Elizalde Barrera  
Saúl Huerta Ramírez

Ciudad Universitaria, CD. MX 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.

## DEDICATORIA

Gracias a Dios por darme la fortaleza y sabiduría para cumplir mis metas como lo he hecho hasta ahora.

A mis padres por creer en mí y darme su apoyo incondicional durante todos estos años.

A mi abuelita por su apoyo y siempre tenerme en sus oraciones.

A los pacientes porque siempre han sido y serán los mejores maestros.

A mis maestros por todas sus enseñanzas e inspiración para superarme.

A mis compañeros de generación y amigos por las experiencias vividas a lo largo de este camino.

## ÍNDICE

	RESUMEN.....	1
I.	INTRODUCCIÓN.....	2
II.	MARCO TEORICO Y ANTECEDENTES .....	4
	MARCO TEORICO.....	4
	ANTECEDENTES .....	6
III.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	8
IV.	JUSTIFICACIÓN.....	9
V.	HIPÓTESIS.....	10
VI.	OBJETIVO GENERAL.....	11
VII.	OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	11
VIII.	METODOLOGÍA.....	12
	8.1 Tipo de estudio.....	12
	8.2 Población de estudio.....	12
	8.3 Cálculo de la Muestra .....	13
	8.4 Tipo de muestreo y estrategia de reclutamiento.....	14
	8.5 Variables.....	15
	8.6 Mediciones e instrumentos de medición.....	16
	8.7 Análisis estadístico de los datos.....	17
IX.	IMPLICACIONES ÉTICAS.....	17
X.	RESULTADOS .....	18
XI.	DISCUSIÓN.....	19
XII.	CONCLUSIONES .....	21
XIII.	BIBLIOGRAFÍA.....	22

### ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Comparación de las características clínicas entre los pacientes egresados y las defunciones .....	24
Tabla 2. Análisis univariado de los diferentes factores clínicos asociados al desenlace mortalidad.....	25
Tabla 3. Análisis multivariado de los factores clínicos y su asociación con el riesgo de muerte .....	25
Tabla 4. Análisis de confiabilidad de los marcadores IIS, INL , DIMERO D, DHL .....	26

### ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Área bajo la curva del IIS.....	27
---	----

### ANEXOS

Anexo 1. Glosario/Abreviaturas .....	28
--------------------------------------	----

## RESUMEN

**Introducción :** El nuevo coronavirus fue nombrado síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus-2 (SARS-CoV-2, 2019-nCoV) debido a su alta homología (80%) con el SARS-CoV, que causó el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) ocasionando una alta mortalidad durante los años 2002-2003<sup>1</sup>. El índice de inmunidad-inflamación sistémica (IIS) (Neutrófilos x Plaquetas/ Linfocitos) fue propuesto en 2014<sup>12</sup> primeramente utilizado en pacientes oncológicos como una herramienta que ayudara a determinar el pronóstico de estos por reflejar un balance del estado inflamatorio e inmune del huésped<sup>12,13,14</sup>.

**Objetivo general :** Determinar si el IIS es un marcador de mortalidad en pacientes con COVID-19.

**Hipótesis:** El IIS es un marcador pronóstico de mortalidad en pacientes con COVID-19.

**Metodología:** Estudio retrospectivo que incluyó pacientes que ingresaron con diagnóstico de COVID-19 al Hospital General Ticoman de la Ciudad de México confirmados de infección por SARS-CoV2 ; a su ingreso se tomó biometría hemática para el cálculo del IIS (Neutrófilos x Plaquetas/ Linfocitos). Mediante una curva ROC determinamos el punto de corte óptimo del IIS. Para evaluar la asociación del IIS con la mortalidad se utilizó prueba de chi-cuadrado, la fuerza de la asociación con la razón de momios (OR) y se realizó un análisis multivariado de regresión logística binaria.

**RESULTADOS:** Se incluyeron 140 individuos, 86 (61.4%) fueron hombres y 54 (38.6%) mujeres, media de edad de 52 ( $\pm 13.81$ ) años. El mejor punto de corte pronóstico fue  $2332.30 \times 10^9$  (AUC =0.68, IC 95% 0.59-0.77,  $p < 0.05$ ). El OR fue de 3.78 (IC 95% 1.83-7.82,  $p < 0.05$ ).

**CONCLUSIONES:** En este estudio, el IIS mostró ser una herramienta de fácil disponibilidad, y un marcador pronóstico de mortalidad al ingreso en pacientes hospitalizados con COVID-19.

## I. INTRODUCCIÓN

El nuevo coronavirus fue nombrado síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus-2 (SARS-CoV-2, 2019-nCoV) debido a su alta homología (80%) con el SARS-CoV, que causó el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) ocasionando una alta mortalidad durante los años 2002-2003<sup>1</sup>.

La enfermedad causada por este virus puede desarrollar desde un cuadro asintomático hasta causar síndrome de dificultad respiratoria aguda el cual puede ser fatal. Los cuadros de neumonía moderada cursan generalmente con fiebre y tos, la hipoxemia no suele ser evidente, sin embargo, se pueden encontrar lesiones pulmonares a través de los métodos de imagen de tórax. Se han definido criterios de severidad de la neumonía causada por SARS-CoV2 entre los que destaca una saturación parcial de oxígeno <92%.<sup>2</sup>

En la neumonía atípica por COVID-19 la respuesta inflamatoria del huésped juega un papel muy importante dentro de la patogenia de la enfermedad en la que participan las células de la respuesta inmune innata, sobre todo los linfocitos, neutrófilos y en menor medida las plaquetas<sup>3</sup>.

Una vez que el virus SARS-CoV2 induce lesión en las células pulmonares, activa la respuesta inmunitaria del huésped reclutando macrófagos y monocitos que responden a la infección, liberan citocinas y activan las respuestas inmunitarias adaptativas de las células T y B <sup>3,4</sup> sin embargo una respuesta inmunitaria disfuncional puede provocar patología pulmonar grave e incluso sistémica.

La secreción de citocinas y quimiocinas atrae a las células inmunitarias, en particular a los monocitos y linfocitos T, pero no a los neutrófilos, de la sangre al sitio infectado. El reclutamiento pulmonar de células inmunitarias de la sangre y la infiltración de linfocitos en las vías respiratorias pueden explicar la linfopenia y el aumento de la proporción de neutrófilos-linfocitos que se observa en alrededor del 80% de los pacientes con infección por SARS-CoV-2.<sup>5</sup>

También se describe que en la tormenta citocínica, la linfopenia está estrechamente relacionada con el aumento de citocinas proinflamatorias como IL 6. Otros mecanismos que se propone contribuyen a la linfopenia es debido a las células CD4 y CD8, las cuales muestran mayor expresión de proteínas pro-apoptóticas, así como la regulación a la baja de algunos genes implicados en la activación y función de las células T en pacientes infectados por el virus SARS-CoV2.<sup>6</sup>

Además, se ha demostrado que las células T se ven más afectadas por el virus SARS-CoV2, ya que el recuento de células T es casi la mitad del límite de referencia inferior y tienden a verse más obstaculizadas en casos graves<sup>7</sup>. En lo que refiere a la alteración plaquetaria, se encontró que aquellos pacientes que tenían un nivel de plaquetas alto al inicio, y que durante el tratamiento presentaban una disminución de éstas se correlacionaba con la progresión y el pronóstico de la enfermedad<sup>8</sup>.

El recuento de células y los índices de inflamación han resultado útiles en la evaluación de la severidad de diversas enfermedades ya que son fáciles de realizar, accesibles y de bajo costo.

El índice de inmunidad-inflamación sistémica (IIS) (Neutrófilos x Plaquetas/ Linfocitos) fue propuesto en 2014<sup>12</sup> primeramente utilizado en pacientes oncológicos como una herramienta que ayudara a determinar el pronóstico de estos por reflejar un balance del estado inflamatorio e inmune del huésped <sup>12,13,14</sup>. Posteriormente se ha aplicado a otros padecimientos como en sepsis <sup>15</sup>ya que su elevación principalmente se debe al aumento de neutrófilos y plaquetas con un bajo nivel de linfocitos por una respuesta inmunitaria débil. Dada la importancia de la respuesta celular en el frente a la infección por el virus SARS-CoV2 el objetivo de este estudio fue determinar el IIS es un marcador de mortalidad al ingreso en pacientes con COVID-19

## **II. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES**

### **2.1 MARCO TEORICO**

#### **Virus SARS-CoV2**

El nuevo coronavirus fue nombrado el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus-2 (SARS-CoV-2, 2019-nCoV) debido a su alta homología (~ 80%) con el SARS-CoV, que causó el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y una alta mortalidad durante 2002-2003. La enfermedad causada por este virus, puede desarrollar desde un cuadro asintomático hasta causar síndrome de dificultad respiratoria aguda el cual puede ser fatal<sup>1</sup>.

El virus se transmite de persona a persona y tiene un período de incubación alrededor de 5.8 días según los reportes de estudios realizados en China con una proporción de transmisión estimada presintomática del 44% (95% CI, 30–57%), con una disminución de la carga viral después del inicio de los síntomas<sup>16</sup>. Siendo este último dato controversial ya que también se ha reportado que el virus puede ser detectado hasta con una media de 20 días después del inicio de los síntomas.

#### **Manifestaciones clínicas**

De acuerdo a las manifestaciones clínicas los pacientes pueden cursar asintomáticos con un test de ácidos nucleicos positivos y con estudios de imagen sin alteraciones.

En el caso de enfermedad leve se pueden presentar síntomas de infección del tracto respiratorio superior entre ellos rinorrea, odinofagia, tos, acompañados de síntomas inespecíficos como fiebre, fatiga, mialgias e incluso síntomas digestivos como náusea, vómito, dolor abdominal o diarrea, como sucede en otras enfermedades virales.

Los cuadros de neumonía moderada cursan generalmente con fiebre y tos, la hipoxemia no suele ser evidente sin embargo ya se pueden encontrar lesiones en los métodos de imagen. Se han definido criterios de severidad de la neumonía causada por SARS-CoV2 entre los que destaca una saturación parcial de oxígeno <92%.

El síndrome de insuficiencia respiratoria aguda es la manifestación más grave de la enfermedad ya que puede complicarse incluso con choque séptico y daño a otros órganos entre los que destaca lesión miocárdica, hepática, renal, disfunción en la coagulación, fallo multiorgánico y muerte.

#### **Invasión por SARS-CoV2**

Una vez que el virus se une a los receptores, entra a las células del huésped por un mecanismo de endocitosis o fusión de membrana, liberando su contenido al interior de estas, entrando el ARN viral en el núcleo para iniciar la replicación, el cual es usado para la biosíntesis de proteínas virales. Posteriormente las nuevas partículas virales maduran y son liberadas.



Se han identificado cuatro proteínas estructurales: la proteína Spike, de membrana, envoltura y nucleocápside. La proteína Spike comprende dos subunidades funcionales; la subunidad S1 es responsable de la unión al receptor de la célula huésped y la subunidad S2 es responsable de la fusión de las membranas viral y celular.

El virus utiliza el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA 2) el cual tiene expresión en las células epiteliales pulmonares, específicamente en los espacios alveolares en donde puede entrar el virus y destruirlas.

La lesión de células pulmonares activa la respuesta inmunitaria del huésped. Cuando el virus se propaga y llega al tracto respiratorio se desencadena la participación de la respuesta inmune innata, volviéndose una enfermedad clínicamente manifiesta y la respuesta citocínica puede determinar el curso posterior<sup>17</sup>.

Las células clave en la respuesta inmune son las células blancas, tanto los linfocitos CD4, como los CD8 participan en la respuesta inmunitaria pues los primeros son los encargados de activar a las células B para la producción de anticuerpos, mientras que los segundos pueden eliminar a las células infectadas por el virus.

La elevación de citocinas proinflamatorias ha sido un marcador presente en pacientes con los cuadros más graves, entre ellas IL6, IL10, TNF- $\alpha$ , IL8, esta última es un bien conocido quimioatrayente para neutrófilos y células T, observándose gran cantidad de células inflamatorias en pulmones de pacientes severamente afectados.

### **Inmunidad e Infección por SARS-COV2**

Una respuesta inmune innata rápida y bien coordinada es la primera línea de defensa contra las infecciones virales, sin embargo, cuando la respuesta inmune está desregulada, resultará en una inflamación excesiva, incluso causará la muerte.

En la infección por SARS-CoV2 se genera una tormenta citocínica en la que los neutrófilos y los monocitos-macrófagos hiperactivos son la fuente habitual. En este aspecto, los recuentos absolutos de neutrófilos y la proporción de neutrófilos a linfocitos (NLR) se asociaron fuertemente con la gravedad de la enfermedad en una gran cohorte de pacientes con COVID-19 y se propusieron como marcadores de pronóstico adverso de la enfermedad<sup>18</sup>.

Es incierto el por qué los pacientes con infección por SARS-COV2 tienen linfocitos y plaquetas más bajos, pero PMN normales o más altos. Esto sugiere que el secuestro de leucocitos en el tejido intersticial o la apoptosis de leucocitos circulatorios están implicados en la patogénesis<sup>19</sup>.

### **Índice de inmunidad-inflamación sistémica**

Con la finalidad de tener una herramienta que ayudara a determinar un pronóstico y reflejara un balance del estado inflamatorio e inmune del huésped en pacientes oncológicos en 2014 fue propuesto el índice de inmunidad-inflamación sistémica por Hu y cols., basado en el recuento de linfocitos, plaquetas y neutrófilos.

Dicho índice se integra por la ecuación: Neutrófilos x Plaquetas / Linfocitos, conjuntando en una misma los índices Neutrófilo/Linfocito (NLR) y Plaqueta/Linfocito (PLR).

La primera aplicación del índice como factor pronóstico independiente fue en pacientes con carcinoma hepatocelular después de la cirugía, con la premisa de que además de las células tumorales, las células inflamatorias como los neutrófilos, las plaquetas y los linfocitos también contribuyen al desarrollo del tumor, ya que las plaquetas podrían interactuar con las células tumorales y facilitar la supervivencia y la metástasis a través de diferentes mecanismos. Las células T activadas y otros linfocitos juegan un papel fundamental en la destrucción inmunológica mediada las células cancerosas del huésped<sup>12</sup>.

En los estudios de oncología se ha demostrado que el índice de inmunidad inflamación sistémica es un marcador objetivo que refleja el equilibrio entre el estado de respuesta inmunitaria e inflamatoria del huésped más que índices como el PLR y el NLR.

## 2.2. ANTECEDENTES

En México, según el informe epidemiológico hasta finales de septiembre de 2020 se notificaron 733,717 casos confirmados por SARS-CoV-2 y un registro de 76,603 defunciones<sup>20</sup>.

Estudios previos acerca de la respuesta inmune a la infección por SARS-CoV2 han demostrado que los casos graves se han asociada a un recuento alto de leucocitos y neutrófilos con disminución de linfocitos incrementando el índice neutrófilo/linfocito. El número total de linfocitos B, linfocitos T y linfocitos NK disminuye significativamente en pacientes con COVID-19 (852,9 / uL), y fue es más evidente en los casos graves (743,6 frente a 1020,1 / uL; p = 0,032) en comparación con los no graves<sup>21</sup>.

Se ha demostrado que las células T se ven más afectadas por el virus SARS-CoV-2 ya que el recuento de células T es casi la mitad del límite de referencia inferior y tienden a verse más obstaculizadas en casos graves (461,6 frente a 663,8 / uL; P = 0,027) en comparación con el grupo no severo.

Los pacientes con neumonía atípica por COVID-19 tienen un recuento de neutrófilos en aumento y un recuento de linfocitos en descenso durante la fase grave, lo que indica una alteración grave en el entorno interno y una condición crítica potencial en esos casos infectados de forma grave. De acuerdo con los datos clínicos y relevantes actuales, los pacientes con niveles más bajos de linfocitos al momento del diagnóstico están críticamente enfermos y la disminución progresiva de la proporción de linfocitos indica un mal pronóstico.

Desde que el índice fue descrito por primera vez como marcador pronóstico en pacientes con carcinoma hepatocelular en dónde se encontró un punto de corte de  $330 \times 10^9$ , en aquellos pacientes que presentaron un índice mayor a ese valor tenían disminución en la sobrevida y mayor tasa de recurrencia tumoral, diversos estudios que demostraron su relación con otro tipo de tumores<sup>12,13</sup> han sido publicados, en los cuales el índice ha

demostrado ser marcador pronóstico en el tratamiento de diversos tumores, en dónde el microambiente celular sufre un desbalance importante para combatir la enfermedad.

En un estudio reciente realizado en Wuhan, China por Xue y cols<sup>21</sup> se evaluaron diferentes indicadores de inflamación en la enfermedad, entre ellos, el índice de inmunidad inflamación sistémica (IIS) para predecir severidad de la enfermedad por COVID-19. En dicho estudio la sensibilidad del índice fue de 68.9% con una especificidad de 73.21% y un área bajo la curva de 0.72 ; con OR de 1.003 (1.002-1004) p 0.006.

Dado que en la infección por SARS-CoV2 se desarrolla un estado inflamatorio importante, con la participación de las células del sistema inmune innato y así mismo es una enfermedad nueva en la que es necesario identificar todos los marcadores pronósticos , el siguiente estudio tiene como objetivo determinar si el índice de inmunidad-inflamación sistémica puede ser útil en pacientes con enfermedad por neumonía atípica por COVID-19, semejando la respuesta inflamatoria en pacientes oncológicos en dónde una elevación del índice se debe al aumento de neutrófilos y plaquetas aunado a un bajo nivel de linfocitos que refleja inflamación intensa y respuesta inmunitaria débil.

### III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La enfermedad por COVID-19 ha sido causa de una pandemia que ha causado la muerte de miles de personas y es necesario conocer los marcadores y determinantes del pronóstico de los pacientes que ingresan a hospitalización. Aunque ya se han establecido marcadores pronósticos y se han desarrollado diversos índices de inflamación basados en el sistema inmunitario para predecir la supervivencia y la recurrencia en pacientes con neumonía atípica por COVID-19; como el recuento de linfocitos, la relación neutrófilos-linfocitos (NLR) y la proporción de linfocitos y plaquetas, un indicador integrado basado en recuentos de linfocitos periféricos, neutrófilos y plaquetas podría reflejar mejor el equilibrio del estado inflamatorio e inmune del huésped, el cual aún no se ha informado en pacientes mexicanos con neumonía atípica por COVID-19. Por lo que realizamos la siguiente pregunta de investigación:

¿El índice de inmunidad-inflamación sistémica es un marcador pronóstico de mortalidad en pacientes con COVID-19?

#### **IV. JUSTIFICACIÓN**

En la enfermedad por COVID-19 el sistema inmunitario celular es clave para la respuesta inflamatoria.

La disminución aislada de linfocitos es conocido como un factor pronóstico importante, sin embargo, se espera que un indicador pronóstico basado en recuentos de neutrófilos, linfocitos y plaquetas sea más exacto que uno basado en un solo factor.

El presente proyecto está enfocado en determinar si un índice de inflamación obtenido mediante una ecuación por valores de biometría hemática es un marcador pronóstico de mortalidad de la enfermedad.

Dado que la enfermedad por COVID-19 es una enfermedad nueva en la que es necesario conocer todos los factores pronósticos de la enfermedad y puesto que los índices de inflamación como el índice de inmunidad inflamación son una herramienta accesible y de bajo costo es necesario determinar si este puede ser un marcador pronóstico de mortalidad en estos pacientes.

Con este trabajo, se espera determinar si en realidad este índice nos ayudará a detectar a los pacientes que están en mayor riesgo de mortalidad con un marcador tomado al ingreso de su hospitalización que refleje su estado inflamatorio en ese momento.

## V. HIPÓTESIS

- Hipótesis nula

El índice de inmunidad-inflamación sistémica no es un marcador pronóstico de mortalidad en pacientes con COVID-19.

- Hipótesis alterna

El índice de inmunidad-inflamación sistémica es un marcador pronóstico de mortalidad en pacientes con COVID-19.

## **VI. OBJETIVO GENERAL**

- Determinar si el índice de inmunidad-inflamación sistémica es un marcador pronóstico de mortalidad en pacientes con COVID-19.

## **VII. OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- Comparar el índice de inmunidad-inflamación sistémica con otros marcadores pronósticos de la enfermedad
- Determinar un punto de corte del índice que indique severidad en población mexicana con enfermedad por COVID-19
- Describir las características demográficas de los pacientes.

## VIII. METODOLOGÍA

### 8.1 TIPO DE ESTUDIO

Es un estudio de pacientes ingresados en el Hospital General de Ticoman de la Ciudad de México durante el período de Mayo a Agosto de 2020.

Diseño de estudio :

Objeto del estudio:clínico

Fuente de obtención de datos: primarios

Tiempo en el que se estudia el problema: transversal

Control de variables: observacional

Fin o propósito: analítico.

Enfoque de la investigación: cuantitativo

Tipo de estudio: Analítico Transversal.

### 8.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO

#### 8.2.1 Criterios de inclusión

- ❖ Mayores de 18 años.
- ❖ Ingreso a hospitalización área COVID-19 de medicina interna del Hospital General de Ticoman Mayo a Agosto de 2020.
- ❖ Pacientes confirmados de infección por SARS-cov2 mediante prueba reacción cuantitativa en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (qRT-PCR) de muestras de hisopado nasofaríngeo además de la sintomatología característica.
- ❖ Que cuenten con determinación de parámetros de biometría hemática a su ingreso.
- ❖ Que tengan seguimiento durante su hospitalización.

#### 8.2.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- ❖ Pacientes cuya prueba de reacción cuantitativa en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (qRT-PCR) para SARS-CoV2 sea resultado negativo
- ❖ Pacientes que no cuenten con biometría hemática de ingreso.
- ❖ Pacientes en tratamiento con Inmunomoduladores
- ❖ Pacientes en tratamiento con quimioterapia
- ❖ Pacientes en tratamiento con estimulantes de colonias



- ❖ Pacientes con enfermedades reumatológicas
- ❖ Pacientes con infección por VIH
- ❖ Pacientes con enfermedades hematológicas

### 8.2.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- ❖ Pacientes a quien no se les haya tomado muestra para SARS-CoV2
- ❖ Pacientes cuya prueba para SARS-CoV2 sea resultado negativo
- ❖ Pacientes que no cuenten con el seguimiento durante su hospitalización hasta su egreso.

### 8.3 CÁLCULO DE LA MUESTRA

Se realizó el cálculo de la muestra , mediante la siguiente fórmula:

Fórmula para proporción y comparación de hipótesis con población infinita.

$$n = \left( \frac{Z_{1-\alpha/2}}{e} \right)^2 P(1 - P)$$

Nivel de seguridad = 95%

Poder estadístico = 80 %

N = tamaño de la población

Z = valor de Z crítico, calculado en las tablas del área de la curva normal. Llamado también nivel de confianza.

Para calcular el tamaño de la población se tomó en cuenta el número de casos positivos reportados al momento del cálculo ; es decir : 768 , 457 casos.

### [1] Tamaños de muestra. Proporción:

#### Datos:

Tamaño de la población:	768.457
Proporción esperada:	42,000%
Nivel de confianza:	95,0%
Efecto de diseño:	1,0

#### Resultados:

Precisión (%)	Tamaño de la muestra
15,000	42
20,000	24

Tomando en cuenta una precisión del 15% , se obtiene un total de 42 pacientes .

### 8.4 TIPO DE MUESTREO Y ESTRATEGIA DE RECLUTAMIENTO

Se realizó muestreo por conveniencia.

## 8.5 VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO	ESCALA DE MEDICION	CALIFICACION N
Edad	Tiempo que ha vivido una persona. Desde su nacimiento hasta la fecha de estudio	Independiente	Cuantitativa discreta	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 20-30 años</li> <li>2. 30-40 años</li> <li>3. 40-50 años</li> <li>4. 50-60 años</li> <li>5. Más de 60 años</li> </ol>
Sexo	Características genotípicas del individuo	Independiente	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hombre</li> <li>2. Mujer</li> </ol>
Motivo de egreso	Tipo de desenlace que tuvo durante la hospitalización	Dependiente	Cualitativa Nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mejoría</li> <li>2. Defunción</li> </ol>
Índice de inmunidad inflamación sistémica	Valor numérico que resulta de la siguiente operación : plaquetas x neutrófilos/linfocitos	Dependiente	Cuantitativa continua	$10^3 \mu\text{l}$
Plaquetas	Célula de la sangre, anucleada , papel en la hemostasia	Dependiente	Cuantitativa continua	$100-200 \cdot 10^3 \mu\text{l}$ $2001-300 \cdot 10^3 \mu\text{l}$ $301-400 \cdot 10^3 \mu\text{l}$ $401-500 \cdot 10^3 \mu\text{l}$ $>501 \cdot 10^3 \mu\text{l}$
Linfocitos	Leucocito que proviene de la maduración linfoide de las células madre	Dependiente	Cuantitativa continua	$<500 \cdot 10^3 \mu\text{l}$ $500-1000 \cdot 10^3 \mu\text{l}$ $1000-1500 \cdot 10^3 \mu\text{l}$ $1500-2000 \cdot 10^3 \mu\text{l}$ $2000-2500 \cdot 10^3 \mu\text{l}$
Neutrófilos	Leucocitos de tipo granulocito , también llamados polimorfonucleares	Dependiente	Cuantitativa continua	$<1000 \cdot 10^3 \mu\text{l}$ $1000- 3000 \cdot 10^3 \mu\text{l}$ $3000-6000 \cdot 10^3 \mu\text{l}$ $6000-9000 \cdot 10^3 \mu\text{l}$ $9000-12000 \cdot 10^3 \mu\text{l}$ $12000-15000 \cdot 10^3 \mu\text{l}$ $15000-18000 \cdot 10^3 \mu\text{l}$

				18000-21000 10 <sup>^</sup> 3 μl
Comorbilidades	Presencia de uno o más trastornos (o enfermedades) además de la enfermedad o trastorno primario.	Independiente	Cualitativa nominal	1. Diabetes 2. Hipertensión 3. Tabaquismo 4. Otras
Deshidrogenasa Láctica (DHL)	Enzima implicada en la vía metabólica glucolítica.	Dependiente	Cuantitativa continua	UI/L
Dímero D	Producto de degradación de la fibrina	Dependiente	Cuantitativa continua	ng/ml
Proteína reactiva C	Proteína plasmática circulante que aumenta en respuesta a la inflamación	Dependiente	Cuantitativa continua	mg/L
Índice Neutrófilo-Linfocito INL	Valor numérico que resulta de la ecuación : Neu/Linf	Dependiente	Cuantitativa continua	10 <sup>^</sup> 3 μl

## 8.6 MEDICIONES E INSTRUMENTO DE MEDICIÓN

La citometría hemática de ingreso se realizó con el analizador Beckman Coukter DxH900. Todos los ensayos de laboratorio habían completado el programa de normalización y certificación.

Registramos características epidemiológicas, demográficas y se calculó el IIS al ingreso de acuerdo a la siguiente ecuación; IIS : Neutrófilos x Plaquetas / Linfocitos; y el índice Neutrófilo/Linfocito (INL). Otros análisis fueron: Dímero D, Proteína C Reactiva (PCR), Deshidrogenasa Láctica (DHL).

Los pacientes hospitalizados fueron clasificados de acuerdo con el desenlace de egreso hospitalario por mejoría o defunción.

El registró de todos los datos y mediciones se realizó en una hoja de cálculo de Excel . En el que se incluía los siguientes campos:

Nombre del paciente	Expediente	Edad	Sexo	Fecha de ingreso	Fecha de egreso	Resultado de Prueba
Comorbilidades	Días de estancia	Motivo de egreso	Índice de inmunidad inflamación sistémica	Leucocitos	Plaquetas	Linfocitos

## 8.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS

La tabulación descriptiva se realizó utilizando datos sobre edad, sexo, comorbilidades, necesidad de ventilación mecánica invasiva y mortalidad.

La prueba de Kolmogorov Smirnov fue empleada para determinar la normalidad de la distribución de datos. Las variables categóricas fueron representadas como porcentajes y las variables continuas como media con desviación estándar o mediana con amplitud intercuartil, según su distribución.

Para comparar los valores de las variables continuas entre los grupos de supervivientes y no supervivientes se utilizó la prueba T para muestras independientes para las variables de distribución normal y la prueba U de Mann-Whitney para las variables de distribución no paramétrica.

Los valores de corte se calcularon de acuerdo con las curvas de característica operativa del receptor (ROC) y el índice de Youden, seleccionando el valor máximo de dicho índice que refleja el valor que alcanza mayor especificidad y sensibilidad posible; una vez determinado el punto de corte se dividió a los sujetos en dos grupos: aquellos con índice mayor y menor al punto de corte.

La asociación entre la mortalidad y las variables categóricas se evaluó mediante la prueba Chi-cuadrado en el análisis univariado, y las variables con significancia estadística en el análisis univariado se introdujeron a un análisis multivariado de regresión logística binaria.

El OR (odds ratio o razón de momios) fue valorado usando el 95% de intervalo de confianza (95% IC). Los datos fueron analizados con IBM SPSS versión 25. Las diferencias estadísticas se consideraron significativas cuando los valores de p eran  $<0,05$ .

## IX. IMPLICACIONES ÉTICAS

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital General Ticomán de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México (SEDESA) con número de registro 2080100720, considerando que fue un estudio de riesgo mínimo de tipo observacional por lo que no se requirió firma de consentimiento informado.

## X. RESULTADOS Y ANALISIS DE RESULTADOS

Incluimos en el estudio un total de 140 pacientes. El 61.4% de los pacientes fueron hombres y el 38.6% mujeres, los cuales tuvieron una media de edad de 52 ( $\pm 13.8$ ) años.

Las comorbilidades más frecuentes que se presentaron fueron diabetes en el 28.6% e hipertensión arterial sistémica en el 25.7% de los sujetos (Tabla 1).

De los 140 pacientes, 89 egresaron por mejoría y 51 fueron defunciones. No hubo diferencia estadística en el género ( $p=0.27$ ), la presencia de diabetes ( $p=0.86$ ), hipertensión ( $p=0.44$ ) y tabaquismo ( $p=0.25$ ), entre los supervivientes y los no supervivientes.

El promedio de edad fue 10 años más alto en los no supervivientes comparado con los supervivientes; 59 vs 49 años ( $p=0.001$ ). El 41% de los pacientes que murieron fueron intubados durante su hospitalización, mientras que de los pacientes que egresaron por mejoría solo fueron intubados el 18% ( $p=0.001$ ).

A partir de la curva ROC y el índice de Youden (0.32) obtuvimos el punto de corte del IIS que fue de  $2332.10 \times 10^9/L$  con una sensibilidad de 0.673 y una especificidad de 0.352 (AUC =0.68, IC 95% 0.59-0.77,  $p<0.05$ ) (Figura 1).

El IIS tuvo una media en los pacientes que sobrevivieron de  $1930.81 \times 10^9/L$  siendo menor que en los pacientes que fallecieron, con una media de  $3239 \times 10^9/L$  ( $p=0.001$ ). En la tabla 1 se muestran los elementos que previamente se habían reportado como marcadores de severidad y pronóstico en neumonía por Covid 19, 16,17,18 entre el grupo de supervivientes y los no supervivientes Mediante regresión logística obtuvimos el OR de cada una de las variables para presentar el desenlace de defunción.

Como se observa en la tabla 2, el uso de apoyo mecánico ventilatorio presenta el OR más alto con un valor de 36.4 (IC 95% 13.73- 96.72,  $p=.000$ ). La edad mayor a 52 años obtuvo un OR de 4.27, (IC 95% 2.02-9.04,  $p=0.001$ ) y el IIS obtuvo un OR de 3.78, (IC 95% 1.83-7.82 ;  $p=0.001$ ).

Realizamos un análisis multivariado por regresión logística de los factores que en el análisis univariado resultaron asociados a mortalidad (tabla 3). Ya que el IIS tiene variables compartidas con el INL realizamos dos modelos dado el riesgo de colinealidad. En el primer modelo (Tabla 3) al no excluir el INL, el IIS resultó con una  $p= 0.21$  (IC 0.68 -5.41). En un segundo modelo, al excluir al INL se encuentra al IIS con una  $p < 0.05$  (IC 95% 1.49 -7.55). En ambos modelos, la variable de la edad continúa siendo estadísticamente significativa,  $p=0.006$  (IC 3.45- 8.00) para mortalidad.

En la tabla 4 se muestra el rendimiento según el área de bajo la curva, sensibilidad y especificidad del IIS y los factores asociados a mortalidad.

## XI. DISCUSIÓN

En este estudio evaluamos si el IIS, es un marcador pronóstico de mortalidad tomado al ingreso a hospitalización de pacientes con COVID-19.

Similar a lo reportado en población China<sup>22</sup> respecto a la mortalidad, en nuestro estudio las defunciones corresponden casi a un 40% de todos los pacientes atendidos y aunque los reportes señalan que los pacientes de sexo masculino<sup>21,22</sup> han presentado mayor mortalidad, nosotros no encontramos diferencias estadísticamente significativas. Al igual que en otros países, encontramos que la edad es uno de los factores que determina mortalidad<sup>22</sup> pues nuestros resultados señalan que tanto en el análisis univariado como al realizar la regresión logística, la edad superior a 52 años se asocia a mortalidad con un OR de 4.27,  $p=0.001$ .

Respecto a las comorbilidades, las más frecuentes en los pacientes estudiados fueron la diabetes y la hipertensión arterial sistémica, sin embargo, al realizar el análisis no encontramos diferencia estadísticamente significativa en cuanto a los grupos que se compararon, siendo el factor más determinante para el riesgo de defunción el uso de ventilación mecánica invasiva cuyos pacientes a pesar de su condición clínica no pudieron ingresar a una Unidad de Cuidados Intensivos y por ende tuvieron su seguimiento en nuestro piso de medicina interna.

El punto de corte que obtuvimos del IIS es de  $2332.10 \times 10^9/L$  con una sensibilidad de 0.673 y una especificidad de 0.352 (AUC =0.68, IC 95% 0.59-0.77,  $p<0.05$ ) (Figura 1). Aunque la AUC muestra un rendimiento relativamente bajo, este valor no constituye el mejor análisis en este caso, ya que no hablamos de una prueba diagnóstica, sino de un marcador pronóstico cuya fuerza de asociación con la probabilidad de un desenlace se valora mejor mediante la obtención del OR.

Un estudio realizado en Wuhan, China<sup>23</sup> obtuvo resultados similares a los nuestros. En esta investigación, se evaluaron diferentes indicadores de inflamación, entre ellos el índice IIS que se correlaciona para predecir severidad de la enfermedad por COVID-19 encontrando una sensibilidad del 68.9% con una especificidad de 73.21% y un área bajo la curva de 0.72 con un OR de 1 (IC 95% 1.002-1.004,  $p= 0.006$ ); ellos categorizaron a los pacientes en enfermedad leve, moderada o severa con valores de  $1263.52 \times 10^9/L$  [752.80–2094.42] para enfermedad severa versus  $618.35 \times 10^9/L$  [373.58–1123.39]) para enfermedad leve. En otro reporte de Alemania<sup>24</sup> tanto los pacientes más jóvenes como los que tuvieron un IIS más bajo a su ingreso hospitalario tuvieron mayor supervivencia que aquellos con edad mayor a 70 años y un IIS más alto, en dicho estudio también se determinó el AUC = 0.82, (IC 95% 0.695-1,  $p= 0.0026$ ) con una sensibilidad de 0.875, especificidad de 0.571, concluyendo al igual que en el nuestro que tanto la elevación del IIS asociado a mortalidad en los pacientes con COVID-19.

En la regresión logística univariada obtuvimos un OR de 3.78 (1.83 – 7.82, IC 95%  $p=0.001$ ), por lo que consideramos que el IIS puede ser un buen elemento pronóstico sin embargo observamos que respecto a los demás marcadores el OR está por debajo tanto de la edad

(OR 4.27), así como del INL (OR 4.18), aunque mostró un OR mayor que el Dímero D y la PCR, marcadores que también se han utilizado como predictores de severidad en la enfermedad <sup>16,17,18</sup> pero que no siempre tenemos disponibles en nuestros centros.

La respuesta del huésped a la infección por el virus SARS-CoV2 en la que participan tanto las células del sistema innato y adaptativo altera sobre todo la producción de linfocitos con aumento de su apoptosis reflejando linfopenia en la mayoría de los pacientes siendo este tipo de células las principalmente afectadas. <sup>25</sup>

Los neutrófilos, además de otras funciones inmunes se encargan de la producción de citocinas para restringir la replicación del virus y en lo que refiere a las plaquetas, la trombocitopenia se detecta en el 5-41,7% de los pacientes con COVID-19 y es típicamente leve, siendo del 58-95% de los casos graves y la trombocitopenia grave solo se informa raramente en pacientes con COVID-19 <sup>26</sup>.

Hasta donde sabemos, nuestro estudio es el primero en una muestra de pacientes mexicanos que explora al IIS como marcador pronóstico de mortalidad en pacientes con COVID-19 bajo el supuesto de que podría resultar un marcador de buen rendimiento debido a su capacidad para evaluar de manera rápida tanto el estado inflamatorio como el estado inmune de un individuo.

Aún con un OR ligeramente menor que el INL, los autores consideramos que el rendimiento del IIS se acerca en buena medida a este último y puede ser utilizado incluso en combinación con otros marcadores como estrategias que ayuden a identificar el riesgo de mortalidad en este tipo de pacientes encontrando quizá una limitante el hecho de que no se cuente con un punto de corte establecido por laboratorio pero que puede ser unificado con base a lo encontrado en los estudios realizados como este.

Así mismo creemos que uno de los mecanismos por los cuáles el IIS muestra un rendimiento más bajo en comparación con el INL es que como se comentó previamente, las plaquetas sólo pueden alterarse levemente en el transcurso de la enfermedad y nuestra medición fue solamente al ingreso.

Nuestra investigación puede ser un precedente para explorar en estudios futuros su capacidad pronóstica en pacientes específicos, como pudieran ser los sujetos inmunodeprimidos donde hipotéticamente y acorde a la fisiopatología, el IIS reflejaría mejor el estado inflamatorio que el INL.

Aunque se han utilizado diversos marcadores de severidad, la aplicación clínica de los índices de inflamación radica en su ventaja de ser económicos, confiables, y reproducibles. En las limitaciones de nuestra investigación, encontramos el número reducido de pacientes y el hecho de plantear un estudio transversal con una sola medición del IIS al ingreso hospitalario, además de que no asociamos el IIS a otras variables clínicas y bioquímicas de severidad.



## **XII. CONCLUSIONES**

En este estudio se determinó que el IIS, un índice que refleja la homeostasis entre la inflamación y el estado inmunológico del huésped, mostró una adecuada sensibilidad y especificidad como factor de riesgo de mortalidad determinado al ingreso de pacientes con COVID-19. Sin embargo, nuestros resultados revelan que el AUC es menor que el INL.

### **12.1 PERSPECTIVAS**

- ❖ Dado que este fue un estudio retrospectivo se podría investigar si el índice tiene cambios dinámicos a lo largo de la evolución de la enfermedad.
- ❖ En este estudio se evaluó al índice como marcador pronóstico de mortalidad pero podría definirse si es útil para predecir la necesidad de apoyo mecánico ventilatorio.
- ❖ Correlacionar el índice con variables clínicas de la enfermedad.

### XIII BIBLIOGRAFIA

1. Roujian L, et al. (2020). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*. 1, 565-574. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
2. Esteban OP, Katherine SR, Lenin GB, Mario RN, Linda G, Nikolaos CK, et al. (2020). Clinical, molecular, and epidemiological characterization of the SARS-CoV-2 virus and the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), a comprehensive literature review. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*; 1-32. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2020.115094>
3. Mohammad C, Nayem H, Mohammod A, Abdus S, Ashraf A, et al. (2020). Immune response in COVID-19: A review. *Journal of Infection and Public Health*.; 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.07.001>
4. Xi H, Eric H, Peng W, Xilong D, Jian W, Xinxin H, et al. (2020). Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nature Medicine*. 2020; 672-681. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0869-5>
5. Rong-Fu C, Jen-Chieh C, Wen-Tien Y, Chen-Hsiang L, Jien Wei L, Hock-Liew E, et al. (2006). Role of vascular cell adhesion molecules and leukocyte apoptosis in the lymphopenia and thrombocytopenia of patients with severe acute respiratory syndrome (SARS). *Microbes and Infection*; 122-127. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2005.06.007>
6. H Hou, B Zhang, H Huang, Y Luo, S Wu et al. (2020). Using IL-2R/lymphocytes for predicting the clinical progression of patients with COVID-19. *Clinical and Experimental Immunology*; 76-64. <https://doi.org/10.1111/cei.13450>
7. Chuan Q, Luoqi Z, Ziwei H, Shuoqi Z, Sheng Y, Yu T, et al. (2020). Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases*; 762-768. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>
8. Roun Q, Yun L, Yi-hui-zhi Z, Li-ya W, Xiao C, Xu-mian L et al. (2020). Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *Journal of medical virology Wiley*; 1-8.
9. Geoffrey W, Jonathan M. (2020). The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation. *Pathobiology*; 1-3. <https://doi.org/10.1159/000512007>
10. Keddie S, Ziff O, Chou M.K.L, Taylor A, Heslegrave A, Garr E, et al. (2020) Laboratory biomarkers associated with COVID-19 severity and management. *Clinical Immunology*; 1-5. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108614>
11. Li X, Liu Ch, Mao Z, Xiao M, Wang L et al. (2020). Predictive values of neutrophil-to-lymphocyte ratio on disease severity and mortality in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care*; 24:647. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03374-8>
12. BoH, Xin RY, YangX, Yun-FS, ChaoS, WeiG, et al. (2014). Systemic Immune-Inflammation Index Predicts Prognosis of. *American Association for Cancer Research*; 1-11. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0442
13. Xuan H, Baohong C, Meng W, Zhaoyang Y, Li W, et al. (2015). Systemic Immune-inflammation Index, Based on Platelet Counts and Neutrophil-Lymphocyte Ratio, Is Useful for Predicting Prognosis in Small Cell Lung Cancer. *Tohoku J. Exp. Med.*; 297-304. <https://doi.org/10.1620/tjem.236.297>
14. Liu H, Shan L, Yu L, Kun W, Min X, Yaobing Ch et al. (2016). Systemic immune-inflammation index, thymidine phosphorylase and survival of localized gastric cancer

- patients after curative resection. *Oncotarget*; 44185-44193. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9923>
15. Martínez-Zavala N, Reyes-Franco et al .(2017). Índice de inmunidad- inflamación sistémica en sepsis. *Medicina Interna de México*; 303-309.
  16. X, H. (2020). Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *nature medicine* , 672-681. <https://doi: 10.1038/s41591-020-0869-5>
  17. Chowdhury, M. A. (2020). Immune response in COVID-19: A review. *Journal of Infection and Public Health*, 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.07.001>
  18. Esteban OP, Katherine SR, Lenin GB , Mario RN, Linda G , Nikolaos CK, et al. (2020). Clinical, molecular, and epidemiological characterization of the SARS-CoV-2 virus and the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), a comprehensive literature review. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*; 1-32. <https://doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2020.115094>
  19. Chen, C. (2006). Role of vascular cell adhesion molecules and leukocyte apoptosis in the lymphopenia and thrombocytopenia of patients with severe acute respiratory syndrome (SARS). *Microbes and infection* , 122-127. <https://doi: 10.1016/j.micinf.2005.06.007>
  20. Epidemiología, D. G. (2020). *Boletín Epidemiológico , sistema nacional de Vigilancia Epidemiológica* . México: Dirección General de Epidemiología.
  21. Xue, G. (2020). Novel serological biomarkers for inflammation in predicting disease severity. *International Immunopharmacology*, 1-9 <https://doi: 10.1016/j.intimp.2020.107065>
  22. Yanez, N.D., Weiss, N.S., Romand, JA. et al. (2020). COVID-19 mortality risk for older men and women. *BMC Public Health*20; 1742. <https://doi: 10.1186/s12889-020-09826-8>.
  23. Sajjad M, Igor F, Soheil N , Morteza F, Sheikhezai A, Ehsan K et al.(2021). Systemic Inflammatory Index Is a Novel Predictor of Intubation Requirement and Mortality after SARS-CoV-2 Infection. *Pathogens*; 1-9. doi: <https://10.3390/pathogens10010058>
  24. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. (2020) Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*;324(8):782–793. <https:// doi:10.1001/jama.2020.12839>
  25. Leandro B, Tania PC , Elaine H. (2020). COVID-19 and Neutrophils: The Relationship between Hyperinflammation and Neutrophil Extracellular Traps. *Mediators of Inflammation*; 1-7. <https://doi.org/10.1155/2020/8829674>
  26. Wool G, D, Miller J. (2021). The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation. *Pathobiology* ;88:15-27. <https://doi: 10.1159/000512007>.

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.

**Comparación de las características clínicas entre los pacientes egresados y las defunciones.**

Características (n= 140)	Vivos (n=89)	Defunciones (n=51)	Valor de p
	Frecuencia (%)	Frecuencia (%)	
<b>Género</b>			
<b>Mujeres</b>	37 (41)	17 (33)	0.272
<b>Hombres</b>	52 (59)	34 (67)	
<b>Edad (años)*</b>	(media, DE) 49.37 ±13.26	(media, DE) 59.28 ±12.54	0.001
<b>Diabetes</b>			
<b>Hipertensión</b>	25 (62.5)	15 (37.5)	0.868
<b>Tabaquismo</b>	21 (58.3)	15 (41.7)	0.449
	8 (8.9)	6 (11.7)	0.25
<b>Ventilación mecánica Invasiva</b>	9 (18)	41 (82)	0.001
<b>Marcadores</b>	Medianas (p 25-75)	Medianas (p 25-75)	
<b>PCR (mg/L)</b>	14.82 (6.9-19.30)	14.89 (7.65-19.22)	0.836
<b>IIS (cel/L)</b>	1930.81 x10 <sup>9</sup> (842.70-3204)	3239 x10 <sup>9</sup> (1906.45-5355)	0.001
<b>INL (cel/L)</b>	7.5 (4.11-11.81)	14 (8.47-21)	0.001
<b>Dímero D (µg/mL)</b>	828 (379-1650)	1690 (602-3620)	0.005
<b>DHL (UI/L)</b>	380.89 (291.82-469)	474.5 (373.5-624.5)	0.001

Se utilizó Chi<sup>2</sup> como prueba de hipótesis de las variables nominales y U de Mann-Whitney para las variables numéricas. n: muestra; DE: Desviación estándar; PCR : Proteína C reactiva; IIS : Índice de Inmunidad Inflamación Sistémica ; INL: Índice Neutrófilo/linfocito; DHL : Deshidrogenasa láctica .

Todas las variables numéricas siguieron una distribución no paramétrica, por lo que se reportan medianas y percentiles 25-75, \*Variable con distribución paramétrica, se reportan media y desviación estándar

**Tabla 2.****Análisis univariado de los diferentes factores clínicos asociados al desenlace mortalidad**

Factor	Punto de corte	OR	IC 95 %	Valor de P
Género		0.70	0.34 – 1.44	0.335
Edad	52.5 años	4.27	2.02-9.04	0.001
Diabetes		1.06	0.49 -2-27	0.657
Hipertensión		1.34	0.62- 2.93	0.981
Ventilación mecánica Invasiva		36.4	13.73-96.72	0.001
Índice IIS	2332.30 x 10 <sup>9</sup>	3.78	1.83 – 7.82	0.001
INL	10.11	4.18	2.01-8.69	0.001
Dímero D	934	2.42	1.15- 5.05	0.018
DHL	421.5	2.7	1.19-6.3	0.016

OR obtenidos mediante regresión logística. IIS: Índice de Inmunidad Inflamación Sistémica; INL: Índice Neutrófilo/linfocito; DHL: Deshidrogenasa láctica . IC 95%: Intervalo de Confianza 95%. OR : Odds ratio.

**Tabla 3.****Análisis multivariado de los factores clínicos y su asociación con el riesgo de muerte**

Factor	Valor de p	IC 95%
EDAD	0.006	1.42 -7.84
IIS	0.21	0.68 -5.41
INL	0.088	0.88-6.88
Dimero D	0.479	0.58 -3.13
DHL	0.060	0.96 -6.02
Mejor modelo		
EDAD	0.001	3.56-7.63
IIS	0.006	1.34-6.15

Regresión logística multivariada. IIS :Índice de Inmunidad Inflamación Sistémica; INL: Índice Neutrófilo/linfocito; DHL : Deshidrogenasa láctica . IC 95%: Intervalo de Confianza 95%

**TABLA 4.*****Análisis de confiabilidad de los marcadores IIS, INL , DIMERO D, DHL.***

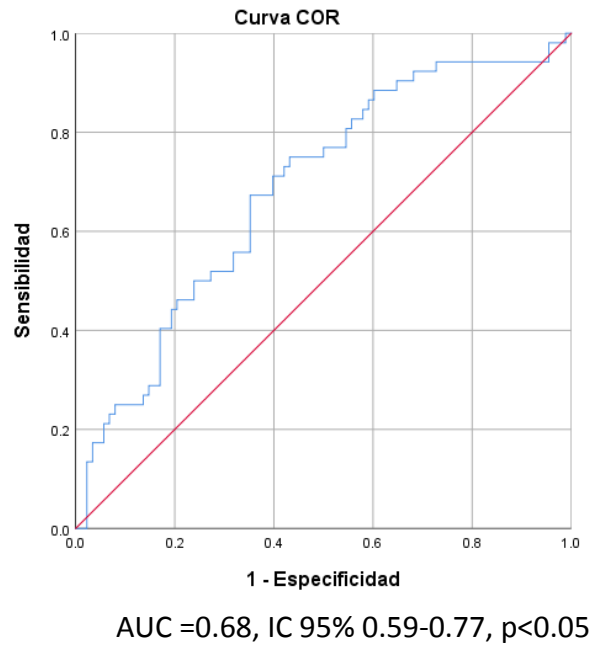
Marcador	Área bajo la curva	Sensibilidad	Especificidad	Valor de p	Índice de Youden
IIS	0.684	0.67	0.65	.001	0.32
INL	0.745	0.67	0.67	.001	0.34
Dímero D	0.649	0.63	0.58	.018	0.21
DHL	0.692	0.62	0.62	.016	0.24

IIS: Índice de Inmunidad Inflamación Sistémica; INL: Índice Neutrófilo/linfocito; DHL: Deshidrogenasa láctica

## ÍNDICE DE FIGURAS

### Figura 1.

#### Área bajo la curva del IIS



## GLOSARIO/ABREVIATURAS

ABREVIATURA	SIGNIFICADO
IIS	Índice de Inmunidad Inflamación sistémica
DHL	Deshidrogenasa láctica
PCR	Proteína C Reactiva
INL	Índice Neutrófilo/Linfocito
AUC	Área bajo la Curva
COVID-19	Enfermedad por coronavirus , 2019.
SARS-COV2	Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda severo por coronavirus 2.
OR	Odds Ratio
IC	Intervalo de confianza