



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN**

**SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE
MÉXICO
HOSPITAL GENERAL LA VILLA**

**INDICE NEUTRÓFILO-LINFOCITO COMO
PREDICTOR DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON
SARS COV 2**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL:

GRADO DE ESPECIALISTA

EN:

MEDICINA CRÍTICA

PRESENTA:

**DIANA PATRICIA URBINA GARCÍA
DIRECTOR DE TESIS**

DR. MARTÍN MENDOZA RODRÍGUEZ

Facultad de Medicina



CIUDAD DE MÉXICO, 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO



DR. MARTÍN MENDOZA RODRÍGUEZ

DIRECTOR DE TESIS

PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIZACIÓN

DEL CURSO DE MEDICINA CRÍTICA DEL HOSPITAL GENERAL LA VILLA

AGRADECIMIENTOS

A mi Padre que es parte de lo que soy y seré, por enseñarme día con día que el trabajo fuerte cuesta, pero nos lleva hasta donde queremos y siempre poner el ejemplo en cada lección dada durante mi formación. A mis hermanos por ser un pilar fundamental en mi vida y por su incondicional apoyo perfectamente mantenido a través del tiempo.

A mi maestro Dr. Martin Mendoza Rodríguez por todas sus enseñanzas durante mi formación como médico intensivista y por sus palabras de comprensión en los momentos más difíciles.

ÍNDICE	PÁGINA
Resumen	1
Abstract	2
I. Introducción	3
II.Marco Teórico y Antecedentes	4
Marco Teórico	
Antecedentes	
III. Planteamiento del problema	9
IV. Justificación	10
V. Hipótesis	11
VI. Objetivo general y específicos	12
VIII. Metodología	13
8.1Tipo de estudio	
8.2 Población de estudio	
8.3 Muestra	
8.4 Tipo de muestreo y estrategia de reclutamiento	
8.5 Variables	
8.6 Mediciones e Instrumentos de medición	
8.7 Análisis estadísticos de los datos	
IX. Implicaciones éticas	14
X. Resultados	15
XI. Análisis de resultados	21
XII. Discusión	22
XIII. Conclusiones	24
XIV. Propuestas	25
XV. Bibliografía	26
Glosario de términos o abreviaturas	28
Anexos	29

RESUMEN

El COVID-19 es una enfermedad viral emergente, que primero fue identificada en China, en la provincia de Wuhan en diciembre del 2019 como neumonía de causa desconocida; en febrero de 2020, la Organización Mundial de la Salud la describió como COVID-19. Requiere de tomar estrategias para la identificación oportuna de la misma.

Objetivo: conocer la utilidad del índice Neutrófilo/Linfocito como predictor de mortalidad en pacientes con infección por Covid 19.

Metodología: El presente es un estudio transversal ambiespectivo que incluyó 83 expedientes de pacientes con SARS COV 2 admitidos en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General La Villa en el período comprendido de mayo 2020 a mayo del 2021. Se analizaron las variables edad, sexo, comorbilidades, índice neutrófilo/linfocito promedio en cada caso obtenido el primer y tercer día de estancia hospitalaria.

Resultados: De los 83 pacientes que se incluyeron en el estudio 71.1 %(59) correspondió al sexo masculino y el 28.9 %(24) al sexo femenino con una edad promedio en ambos grupos de 50.16 años. El índice neutrófilo /linfocito promedio en los pacientes que fallecieron al primer día fue de 20.81 y 24.18 al 3º día y las comorbilidades que se asociaron a este índice fueron: Obesidad, Diabetes Mellitus tipo 2 e Hipertensión arterial.

Se realizó estadística descriptiva estimando medidas de tendencia central y el análisis de la Curva ROC.

Discusión: de acuerdo a Zahorec en año 2001 describió que el índice Neutrófilo/linfocito fisiológico es menor a 5 y valores mayores a 6 se asociaban a incremento de la morbimortalidad. En comparación con este estudio el índice Neutrófilo/linfocito se encontró hasta 4 veces más alto en pacientes con COVID-19.

Conclusiones: los resultados de este trabajo demuestran que el Índice Neutrófilo /Linfocito es un buen predictor de mortalidad en pacientes con COVID-19.

ABSTRACT

COVID-19 is an emerging viral disease, which was first identified in China, in the province of Wuhan in December 2019 as pneumonia of unknown cause; In February 2020, the World Health Organization described it as COVID-19. It requires taking strategies for the timely identification of it.

Objective: to know the usefulness of the Neutrophil / Lymphocyte index as a predictor of mortality in patients with Covid 19 infection.

Methodology: This is an ambispective cross-sectional study that included 83 records of patients with SARS VOC 2 admitted to the Intensive Care Unit of La Villa General Hospital in the period from May 2020 to May 2021. The variables age, sex were analyzed , comorbidities, average neutrophil / lymphocyte index in each case obtained on the first and third days of hospital stay.

Results: Of the 83 patients included in the study, 71.1% (59) corresponded to the male sex and 28.9% (24) to the female sex, with an average age in both groups of 50.16 years. The average neutrophil / lymphocyte index in the patients who died on the first day was 20.81 and 24.18 on the 3rd day, and the comorbidities associated with this index were: Obesity, Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension.

Descriptive statistics were performed estimating measures of central tendency and the analysis of the ROC Curve.

Discussion: according to Zahorec in 2001 he described that the physiological neutrophil / lymphocyte index is less than 5 and values greater than 6 are associated with an increase in morbidity and mortality. Compared to this study, the Neutrophil / Lymphocyte ratio was found up to 4 times higher in COVID-19 patients.

Conclusions: the results of this work show that the Neutrophil / Lymphocyte Index is a good predictor of mortality in patients with COVID-19.

I.INTRODUCCION

El síndrome de insuficiencia respiratoria aguda severa secundaria a Sars Cov-2 como nueva emergencia de salud fue la principal causa de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos COVID del Hospital General la Villa. De acuerdo a lo anterior se decidió llevar a cabo un trabajo de investigación que pudiera facilitar la identificación de la severidad de la neumonía y tomar medidas preventivas con el fin de disminuir la morbimortalidad y tomar estrategias de control e ingreso oportuno del paciente críticamente enfermo.

Existen diferentes escalas predictoras de mortalidad y del pronóstico de diferentes enfermedades que se utilizan en la valoración de un paciente previo a su ingreso en una unidad de cuidados intensivos sin embargo la mayor parte de estas requieren de estudios de laboratorio que en muchas ocasiones no pueden ser realizados en todas las unidades hospitalarias.

En este estudio se trata de ver la utilidad del índice Neutrófilo/Linfocito como predictor de mortalidad en pacientes con COVID 19.

II. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

El COVID-19 es una enfermedad viral emergente, que primero fue identificada en China, en la provincia de Wuhan en diciembre del 2019 y los primeros casos fueron identificados como neumonía de causa desconocida; en febrero de 2020, la Organización Mundial de la Salud la describió como COVID-19 (del acrónimo inglés: *coronavirus disease 2019*) y la enfermedad fue declarada una emergencia internacional el día 30 de enero de 2020. Inicialmente, el virus fue llamado 2019-nCoV y, posteriormente, renombrado como SARS-CoV-2, ya que el virus es muy similar al causante del síndrome respiratorio agudo grave (SARS, por sus siglas en inglés); se trata de un virus de cadena simple de ARN que, visto en microscopía electrónica, tiene la apariencia de corona por presencia de glucoproteínas en su envoltura. La subfamilia *Orthocoronavirinae* clasifica a los coronavirus en los siguientes cuatro géneros: alfacoronavirus (alphaCoV), beta coronavirus (betaCoV), delta coronavirus (deltaCoV) y gamma coronavirus (gammaCoV). Los coronavirus pueden causar enfermedades en animales como camellos, gatos y murciélagos¹.

Al 30 de mayo del 2020, la pandemia cuenta con más de 6 570 500 pacientes infectados y aproximadamente 369 000 muertos². En series publicadas de China, la incidencia de enfermedad grave con requerimiento de internación en unidad de cuidados críticos se encuentra alrededor de 6.1% para la totalidad de infectados y 26% para los internados³.

El cuadro clínico de los pacientes con COVID-19 tiene un patrón de predominio respiratorio y depende del tropismo del virus hacia los órganos diana del cuerpo, debido a que el SARSCoV-2 utiliza al receptor ACE-2 para su entrada en la célula del huésped. El virus se une al ACE-2 con una afinidad 10-20 veces mayor que el SARS-CoV. Este receptor se expresa altamente en múltiples tejidos corporales, entre ellos el tejido pulmonar, gastrointestinal, renal y cardiaco, explicando la sintomatología presente en el pródromo de la enfermedad⁴.

Mientras el virus ingresa en las células del huésped, los péptidos antigénicos son presentados a los linfocitos T citotóxicos por medio de las moléculas que hacen parte del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). Se han evidenciado niveles significativamente altos de citoquinas y quimiocinas en la sangre de pacientes con COVID-19. Algunos de los casos graves han mostrado niveles altos de citoquinas proinflamatorias (IL2, IL7, IL10, GCSF, IP10, MCP1, MIP1 α y TNF α , TGF β , IFN γ , NF κ B, entre otras) y quimiocinas (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10, entre otras)⁵. Es por ello que se presume que una explicación para el deterioro progresivo y grave de la infección por SARS-CoV-2, viene dada por el síndrome de liberación de citoquinas o "tormenta de citoquinas", que no es más que la producción descontrolada de citoquinas proinflamatorias y células inmunitarias que conlleva al síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), lesión potencialmente fatal en los órganos blanco del SARS-CoV-2 y posteriormente falla multiorgánica⁶.

Los análisis histopatológicos mostraron daño alveolar difuso bilateral, formación de membranas hialinas, descamación de neumocitos y depósitos de fibrina en los pulmones de pacientes con COVID-19 grave. También se demostró inflamación exudativa en algunos casos. Los ensayos de inmunohistoquímica detectaron antígeno del SARS-CoV-2 en la vía aérea superior, el epitelio bronquiolar y el epitelio de las glándulas submucosas, así como en neumocitos tipo I y tipo II, macrófagos alveolares y membranas hialinas en los pulmones⁷.

Las características clínicas de los pacientes con Covid-19 han revelado una serie de posibles marcadores bioquímicos asociados con la mortalidad hospitalaria. En particular, los niveles en sangre de dímero D, ferritina, proteína C reactiva (PCR), troponina I, lactato deshidrogenasa (LDH) y procalcitonina se han estudiado ampliamente debido a su aparentemente buena precisión para discriminar a los pacientes con los cursos más graves de la enfermedad. Paralelamente, numerosos estudios también han propuesto el uso de marcadores hematológicos como el recuento de linfocitos, monocitos y neutrófilos que parecen asociarse con una mayor gravedad y mortalidad en pacientes con Covid-19. De hecho, se ha demostrado sistemáticamente que, en pacientes gravemente enfermos con Covid-19, el recuento sanguíneo de las poblaciones de linfocitos y monocitos disminuye mientras que el recuento de neutrófilos aumenta⁸.

Dentro de los factores que afectan la patogenia del virus se encuentran las enfermedades subyacentes de cada individuo, las cuales pueden empeorar el pronóstico de la enfermedad, entre esas están: edad avanzada, sexo masculino, enfermedades cardiovasculares preexistentes, diabetes, trastornos respiratorios, cáncer, demencia. Estos últimos datos mencionados, indicaron que la lesión progresiva asociada al sistema inmune y las respuestas inmunitarias adaptativas inadecuadas podrían ser posibles mecanismos por los cuales el SARS-CoV-2 causa enfermedad grave y resultados fatales. Estos factores hacen que la infección no solo se circunscriba al sistema respiratorio, sino que también involucre a otros órganos, generando mayores complicaciones y peores desenlaces para los individuos. Probablemente esto sea producido por la incapacidad de estos individuos para desarrollar una respuesta humoral efectiva, ocasionando una respuesta mucho más lenta, que se prolongue en el tiempo, y resulte en un mayor daño tisular⁹

La biometría hemática (biometría hemática, citología hemática, hemograma, conteo sanguíneo completo) es un estudio de laboratorio que mide las cantidades y características de los tres tipos de cuerpos que normalmente se encuentran en la sangre, que en orden decreciente de tamaño son: 1. Leucocitos (glóbulos blancos, serie blanca, fórmula blanca). 2. Eritrocitos (glóbulos rojos, serie roja, fórmula roja). 3. Plaquetas (trombocitos)¹⁰

El hemograma hace parte del gabinete de exámenes básicos predictores de mortalidad y de avance de la enfermedad, en este se va a encontrar una linfopenia muy común al ingreso, un recuento de linfocitos <1000 se ha asociado con enfermedad grave, este resultado sugiere que el SARS-CoV-2 podría actuar principalmente sobre los linfocitos, especialmente los linfocitos T, induciendo una tormenta de citoquinas en el cuerpo, generando una respuesta inmune y causando cambios en los glóbulos blancos periféricos y las células inmunes como los linfocitos, inhibiendo la función inmune celular del cuerpo¹¹.

Las citoquinas producidas por los macrófagos (IL-10 y TNF- α) tienden a elevarse y ser uno de los principales predictores de mortalidad, la IL-6 se aumenta en pacientes graves y moderados en proporciones similares. En un estudio retrospectivo con 21 pacientes, realizado por Chen y et al. Evidenciaron que en casos graves de neumonía por SARS-COV-2, hubo disminución de los linfocitos T CD4+ y CD8+ por debajo de los límites inferiores ($0.4 \times 10^9 /L$), al igual que una sobreexpresión de IFN- γ por las células T CD4 por lo que se concluyó que dichos parámetros podrían predecir la gravedad del pródromo de la enfermedad¹².

La relación entre los neutrófilos y linfocitos en particular durante la respuesta inflamatoria sistémica se introdujo por primera vez por Zahorec en el año 2001 realizó un estudio observacional prospectivo de pacientes que habían sido sometidos a cirugía abdominal mayor y concluyó que el cociente neutrófilos/linfocitos es un método fiable, rápido y simple para la evaluación de la medida de la tensión y la inflamación. Encontró además que, en condiciones fisiológicas, el factor de estrés de neutrófilos/linfocitos es < 5 y que, en condiciones patológicas como la infección grave o la inflamación sistémica, el factor de estrés de neutrófilos/linfocitos se aumenta a valores > 6 ¹³.

En un estudio prospectivo de 61 pacientes con infección por SARS-COV-2 en el hospital de Ditan de Beijing, realizado por Liu y et al. evidenció que la disminución del recuento de linfocitos se relacionó con el progreso de la enfermedad. El índice neutrófilos – linfocitos (NLR) es un factor más significativo que afectaba la incidencia de enfermedad grave y tenía un valor predictivo significativo de mortalidad. Además, según el NLR y la estratificación por edad, la incidencia de enfermos graves con $NLR \geq 3.13$ y edad ≥ 50 años fue del 50%, y 9.1% en la edad ≥ 50 y NLR^{14} .

En un metanálisis publicado por Xiaoming Li et al en cuanto a la predicción de la gravedad de la enfermedad por Covid 19, el valor de corte en seis estudios fue superior a 4,5 y se denominó subgrupo de "valor de corte alto". Otros siete utilizaron un valor de corte más bajo, que se incluyeron en el subgrupo de "valor de corte bajo". El área bajo la curva (AUC) fue de 0,86 (IC del 95%: 0,83 a 0,89) y 0,82 (IC del 95%: 0,78 a 0,85), respectivamente. De manera similar, diez estudios que informaron el valor predictivo de NLR sobre la mortalidad se dividieron en subgrupos de "valor de corte alto" (corte $\geq 6,5$)

y “valor de corte bajo” (<6,5), y el AUC fue de 0,92 (95 % IC 0,89-0,94) y 0,84 (95% IC 0,80-0,87), respectivamente. En los análisis de sensibilidad, solo se incluyeron los estudios publicados en inglés. El AUC combinado para predecir la gravedad de la enfermedad y la mortalidad fue de 0,83 (IC del 95%: 0,80 a 0,86) y 0,90 (IC del 95%: 0,87 a 0,92), respectivamente¹⁵.

Un estudio analítico, transversal y prospectivo realizado en la ICU del District Headquarter Hospital, Faisalabad, Pakistán, de mayo a julio de 2020 cuyo objetivo era determinar la eficacia de la relación neutrófilos / linfocitos (NLR) como marcador de la gravedad de la neumonía por COVID-19 en la población del sur de Asia. Se inscribieron prospectivamente sesenta y tres pacientes elegibles, ingresados. Se midieron su NLR, proteína C reactiva, albúmina sérica y fibrinógeno sérico. Las características demográficas de los pacientes, las comorbilidades, las manifestaciones clínicas de la infección por COVID-19, el uso de medicamentos y los antecedentes de neoplasias malignas se recuperaron de su historial médico. Los pacientes se clasificaron en un grupo general (con COVID-19 leve) o un grupo pesado (con COVID-19 de moderado a grave). En los resultados hubo diferencias significativas entre los dos grupos en la prevalencia de diabetes, NLR, proteína C reactiva y albúmina sérica. El NLR y la proteína C reactiva se correlacionaron positivamente ($p < 0,001$, $p = 0,04$, respectivamente) mientras que la albúmina sérica se correlacionó negativamente ($p = 0,009$) con el COVID-19 grave. Se encontró que el NLR era un factor de riesgo independiente para la neumonía grave por COVID-19 en el grupo pesado (OR = 1.264, IC del 95%: 1.046 ~ 1.526, $P = .015$). El área bajo la curva calculado utilizando ROC para NLR fue de 0,831, con un límite óptimo de 4,795, sensibilidad de 0,83 y especificidad de 0,75, lo que sugiere que NLR es un marcador para la detección temprana del deterioro de la infección grave por COVID-19. Se concluyó en dicho estudio que el NLR se puede utilizar como una señal de alerta temprana para el deterioro de la infección grave por COVID-19 y puede proporcionar una base objetiva para la identificación y el tratamiento tempranos de la neumonía grave por COVID-19¹⁶.

En un estudio realizado por Nalbant, Ahmet y col. Cuyo objetivo fue investigar el papel de la relación neutrófilos / linfocitos (NLR), un marcador de inflamación en el diagnóstico de COVID-19 donde se inscribieron un total de 80 pacientes que habían sido hospitalizados en la clínica de medicina interna. Los casos se dividieron en dos grupos, es decir, COVID (+) y (-), basándose en la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa en tiempo real. Los datos demográficos, clínicos y de laboratorio [NLR, relación plaquetas / linfocitos (PLR), hemograma completo, bioquímica y serología] de los pacientes se obtuvieron retrospectivamente del sistema de gestión de datos del hospital. Se encontró que los niveles de NLR y fiebre eran más altos en los casos de COVID-19 (+) ($P = 0.021$, $P = 0.001$, respectivamente). No hubo diferencias entre hombres y mujeres con respecto a la positividad de COVID-19 ($P = 0,527$). Se encontró que los niveles de bilirrubina total eran más bajos en los casos de COVID-19 (+) ($P =$

0.040). Cuando se llevó a cabo el análisis de la curva ROC para NLR en los casos de COVID-19 (+), se encontró que el valor AUC era 0,660 ($P = 0,021$), la sensibilidad era del 69,01%, la especificidad era del 65,40%, LR +: 1,98 y LR-: 0,48, VPP: 80,43 y VPN: 50,00, cuando el NLR era $\geq 2,4$ se encontró que el riesgo de COVID-19 era 20,3 veces mayor cuando el NLR era $\geq 2,4$ en la regresión logística ($P = 0,007$). Concluyeron que el NLR estaba significativamente elevado en los pacientes con COVID-19. También proporcionaron un punto de corte para esta prueba fácilmente disponible y mostraron que los pacientes con NLR $\geq 2,4$ tenían 20,5 veces más probabilidades de tener COVID-19 en comparación con los pacientes cuyo NLR era $\leq 2,4$. De manera similar, la probabilidad de COVID-19 fue 10,5 veces mayor cuando la fiebre fue $\geq 36,8^{\circ}$ C. Este estudio indicó que la fiebre alta y la NLR son biomarcadores independientes para los pacientes con COVID-19 y sus hallazgos también pueden ayudar en el diagnóstico temprano de COVID-19¹⁷.

Se realizó un análisis retrospectivo de los datos clínicos de 38 pacientes con COVID 19 del Hospital Qishan en la ciudad de Yantai durante el período de enero a febrero de 2020 cuyo objetivo fue evaluar la relación entre la proporción de neutrófilos a linfocitos (NLR) y los parámetros relacionados con la gravedad de los síntomas de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). En los resultados los pacientes dentro del tipo grave ($n = 5$) eran significativamente ($P < 0,05$) mayores (60 ± 6 años) que los del tipo de enfermedad leve / moderada ($n = 33$; 45 ± 2 años). Un caso (2,6%) dentro del tipo severo ingresó en la unidad de cuidados intensivos por disfunción orgánica y finalmente falleció. Entre estos 38 pacientes con COVID-19, 11 (28,9%) tenían una o más afecciones adicionales, como hipertensión (21,1%), diabetes (5,3%), enfermedad cardíaca (5,3%) y enfermedad pulmonar crónica (5,3%). Los 33 casos del tipo ordinario se recuperaron y fueron dados de alta, quedando un caso (2,6%) afectado con una secuela de hiposmia al alta. El valor de corte de NLR para predecir la gravedad de COVID-19 fue 4,425, con una sensibilidad de 0,855 y una especificidad de 0,979. El NLR puede servir como un predictor de la gravedad de la enfermedad COVID-19 a medida que avanza el paciente desde la primera hasta la cuarta semana de su hospitalización¹⁸.

En conclusión, la epidemia de COVID-19 puede propagarse rápidamente de persona a persona. Las manifestaciones clínicas de esta enfermedad pueden variar incluso en pacientes con la misma infección viral; la gravedad de la afección puede estar relacionada con la cantidad de células inmunitarias. La gravedad de la enfermedad es un predictor independiente de resultados desfavorables. La edad y el NLR pueden estar relacionados con la gravedad de la infección y también pueden indicar el resultado de la afección. Las conclusiones de los estudios previamente descritos apoyan que el NLR elevado es un biomarcador pronóstico independiente para los pacientes con COVID-19.¹⁹.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A medida que la pandemia ocasionada por Sars-Cov- 2 se extiende por todo el mundo, los profesionales de la unidad de cuidados intensivos (UCI) deben prepararse para atender un aumento repentino de pacientes críticos y es importante identificar de manera oportuna a los pacientes que potencialmente puedan evolucionar de manera desfavorable y de manera inicial dar manejo en una unidad de cuidados intensivos. Existen diferentes escalas predictoras de mortalidad y del pronóstico de diferentes enfermedades que se utilizan en la valoración de un paciente previo a su ingreso en una unidad de cuidados intensivos sin embargo la mayor parte de estas requieren de estudios de laboratorio que en muchas ocasiones no pueden ser realizados en todas las unidades hospitalarias. Por esto mismo se realiza el presente estudio ya que la biometría hemática es uno de los estudios de laboratorio con mayor disponibilidad y de bajo costo más solicitado en pacientes hospitalizados y el primer examen al que se enfrenta el clínico en la evaluación diagnóstica:

En terapia intensiva son múltiples las indicaciones para solicitar una biometría hemática y de manera frecuente el paciente grave tiene numerosas anormalidades , más allá de la evaluación de la anemia , trombocitopenia y/o leucocitosis en el enfermo crítico el médico debe analizar de forma dirigida algunos marcadores que informan sobre el estado de la enfermedad al momento de la valoración , en particular de la cronicidad , severidad y pronóstico lo que ayuda a tomar decisiones diagnóstico-terapéuticas , por lo tanto nos hacemos la siguiente pregunta de investigación:

¿Es el índice neutrófilo/linfocito como predictor de mortalidad en pacientes con SARS COV 2?.

IV.JUSTIFICACIÓN

Hasta el momento y ante el problema mundial de salud pública que genera el SARS-CoV-2 se hace necesario implementar herramientas de diagnóstico accesibles, rápidas y eficaces que ayuden a identificar pacientes infectados y portadores asintomáticos con el fin de evitar la propagación y complicaciones, además el escaso número de camas en las unidades de terapia intensiva hace de vital importancia poder identificar aquellos pacientes que tienen mayores posibilidades de desarrollar una forma severa de la enfermedad y de esta manera poder optimizar la utilización de recursos.

El índice Neutrófilo/Linfocito resulta de dividir los neutrófilos entre los linfocitos absolutos y ha mostrado utilidad para identificar a los pacientes con mayor riesgo de mortalidad en distintos escenarios entre ellos la actual pandemia por SARS COV 2 , su ventaja es que es un índice fácil de recordar, rápido de aplicar y de bajo costo ya que en la mayoría de los hospitales se utiliza la biimetría hemática como herramienta diagnostica de rutina para la atención de los pacientes que solicitan de atención médica. Por lo tanto, determinar su utilidad en los pacientes con SARS COV 2 puede mejorar la toma de decisiones sobre su terapéutica.

Este trabajo es factible por que se dispone de la información en el expediente clínico con los resultados de laboratorio que se toman rutinariamente en donde se solicita la biimetría hemática.

El presente estudio no tiene duplicación de otro estudio, se considera un trabajo original basado en la bibliografía nacional e internacional y la intención es investigar que con escasos recursos se pueda obtener un índice pronostico que ayude al manejo oportuno del paciente conociendo la severidad de su padecimiento.

Dentro del hospital las autoridades están de acuerdo con este tipo de trabajos de investigación ya que son beneficio para el paciente y de bajo costo. Los resultados de esta investigación no son urgentes, pero si necesarios.

Este trabajo no tiene implicaciones bioéticas porque no se manipulan variables y no requiere de consentimiento informado ya que se trata de un estudio tipo descriptivo observacional y ambiespectivo.

Por esto mismo se realiza el presente estudio ya que la biimetría hemática es uno de los estudios de laboratorio con mayor disponibilidad y de bajo costo más solicitado en pacientes hospitalizados y el primer examen al que se enfrenta el clínico en la evaluación diagnostica.

V.HIPÓTESIS

No aplica

VI. Objetivos:

General

Demostrar que la relación neutrófilo/linfocito es predictor de mortalidad en pacientes con Sars CoV 2 admitidos en la UTI

VII. Objetivos Específicos

Conocer si el índice neutrófilo/linfocito es predictor de mortalidad en pacientes con Sars Cov 2 en la UTI

Encontrar el valor predictivo de mortalidad más útil para la enfermedad crítica causada por SARS COV 2

Observar el comportamiento de los neutrófilos vs linfocitos en infección por SARS COV2

Identificar que valores mostraron los pacientes según el género con infección por SARS COV 2

Identificar que valores mostraron según la edad de los pacientes con infección por SARS COV 2

Conocer que influencia tuvieron las comorbilidades (obesidad, hipertensión, insuficiencia renal, diabetes mellitus)

VIII.METODOLOGÍA

El presente es un estudio transversal ambiespectivo que incluyó un total de 83 pacientes fallecidos a consecuencia de infección por SARS COV 2 los cuales recibieron atención médica en el servicio de Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General La Villa en el periodo de Mayo 2020 a Mayo 2021. Se analizaron las variables edad, sexo, comorbilidades y se estableció el índice neutrófilo/linfocito promedio en cada caso obtenido de la biometría hemática realizada al primer y tercer día de estancia hospitalaria.

Se realizó estadística descriptiva estimando medidas de tendencia central y se graficaron los datos obtenidos.

Este estudio fue aprobado previamente a su realización por los comités de ética y de investigación del Hospital General La Villa.

IX.IMPLICACIONES ÉTICAS

El presente estudio se obtuvo por medio de la revisión de expedientes clínicos de pacientes admitidos en la Unidad de Cuidados Intensivos, por lo que no fue necesario realizar carta de consentimiento informado.

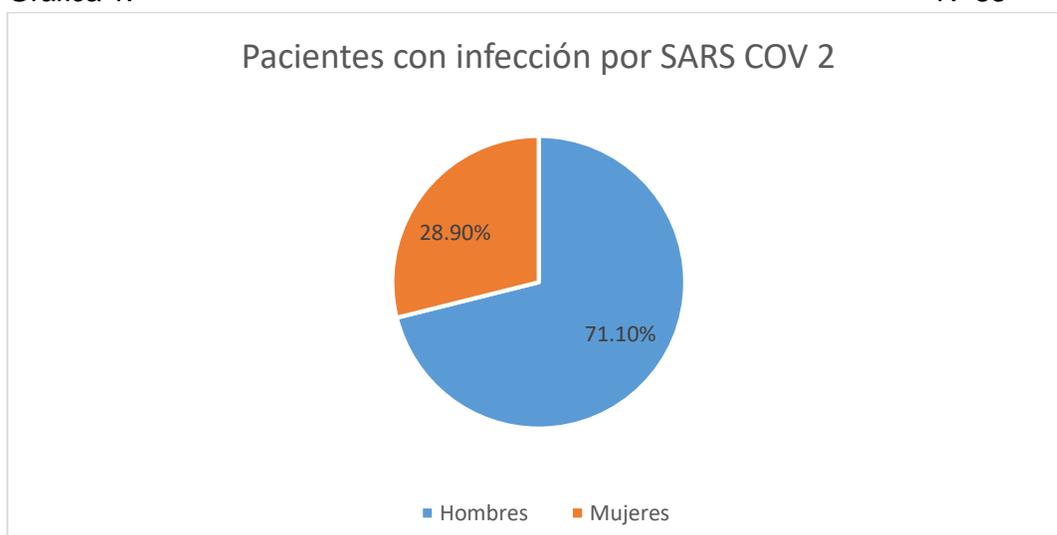
La información encontrada se mantendrá confidencial y sólo para fines académicos.

X.RESULTADOS

De los 83 pacientes que se incluyeron en el estudio 71.1 %(59) correspondió al sexo masculino y el 28.9 %(24) al sexo femenino con una edad promedio en ambos grupos de 50.16 años (Gráfica 1).

Gráfica 1.

N=83

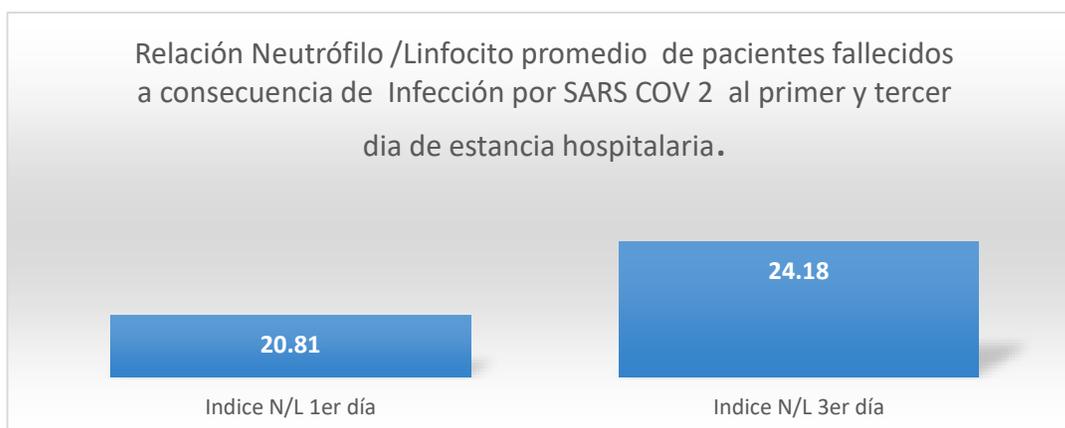


Fuente: Directa

El índice neutrófilo /linfocito fue en promedio al primer día de 20.81 y 24.18 al 3º día. (Gráfica 2).

Gráfica 2.

N=83

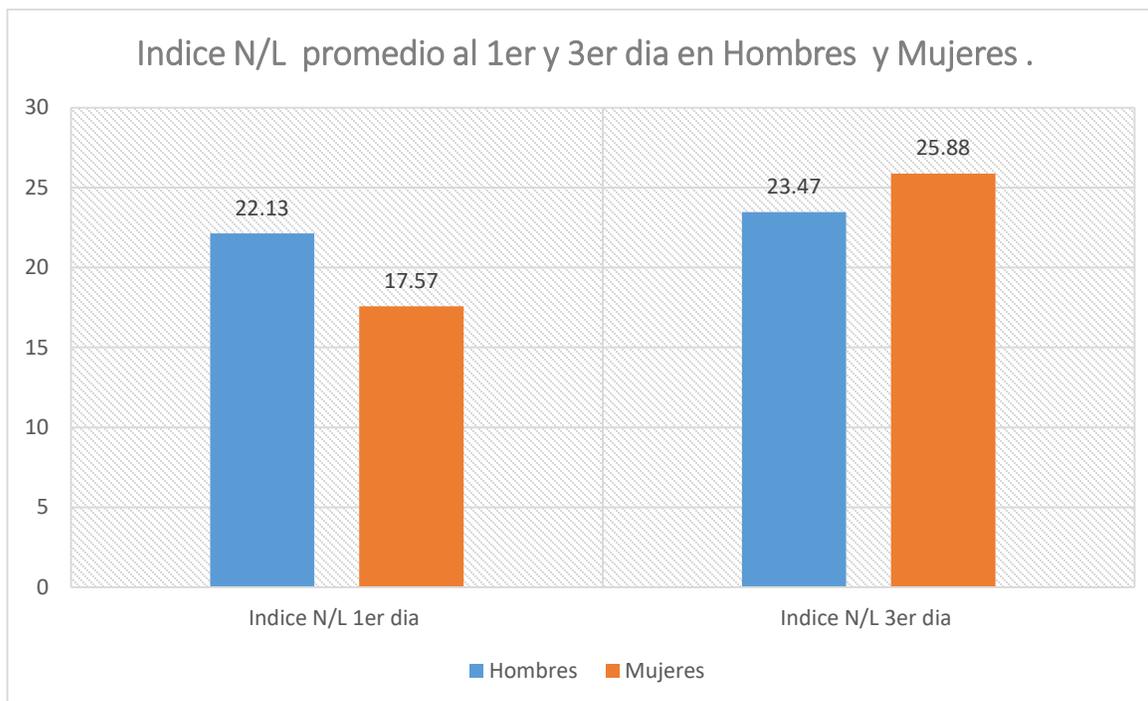


Fuente: Directa

En hombres se encontró un índice neutrófilo/linfocito de 22.13 al 1º día y 23.47 al 3º día y en mujeres 17.57 al 1º día y 25.88 al 3º día respectivamente (Gráfica 3).

Gráfica 3.

N=83



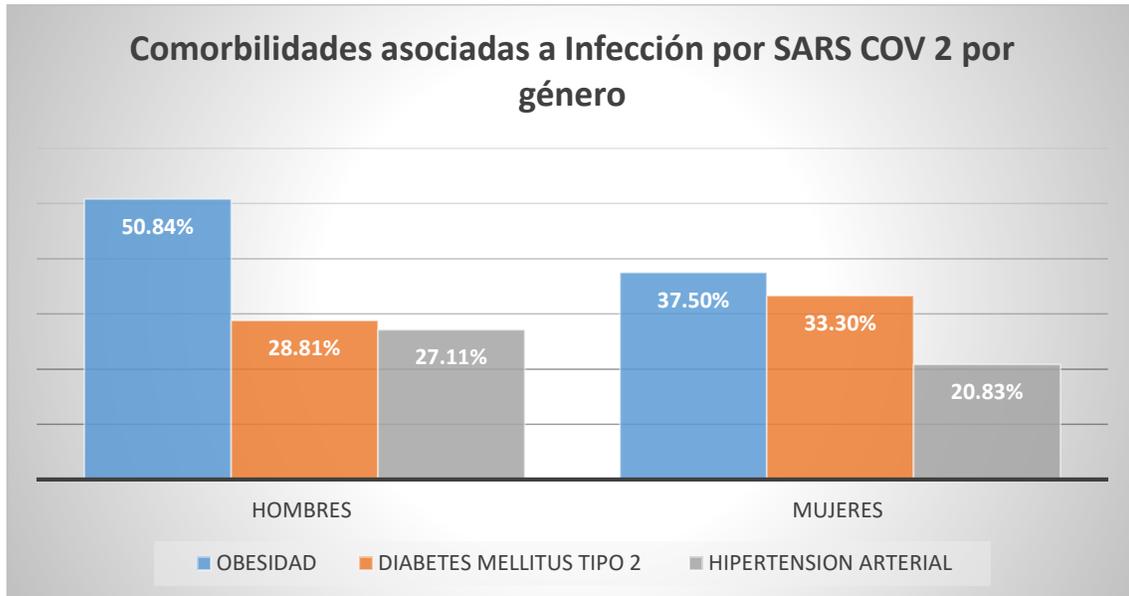
Fuente: Directa

También se encontró que las comorbilidades más frecuentes en los hombres fueron Obesidad 50.84%, Diabetes Mellitus tipo 2 en un 28.81% e hipertensión arterial con 27.11%(Gráfico 4).

En el caso de las mujeres la comorbilidad más frecuentemente asociada fue Obesidad en un 37.5% seguido de Diabetes Mellitus tipo2 con un 33.3% e Hipertensión arterial con 20.83%(Grafica 4).

Gráfica 4.

N=83

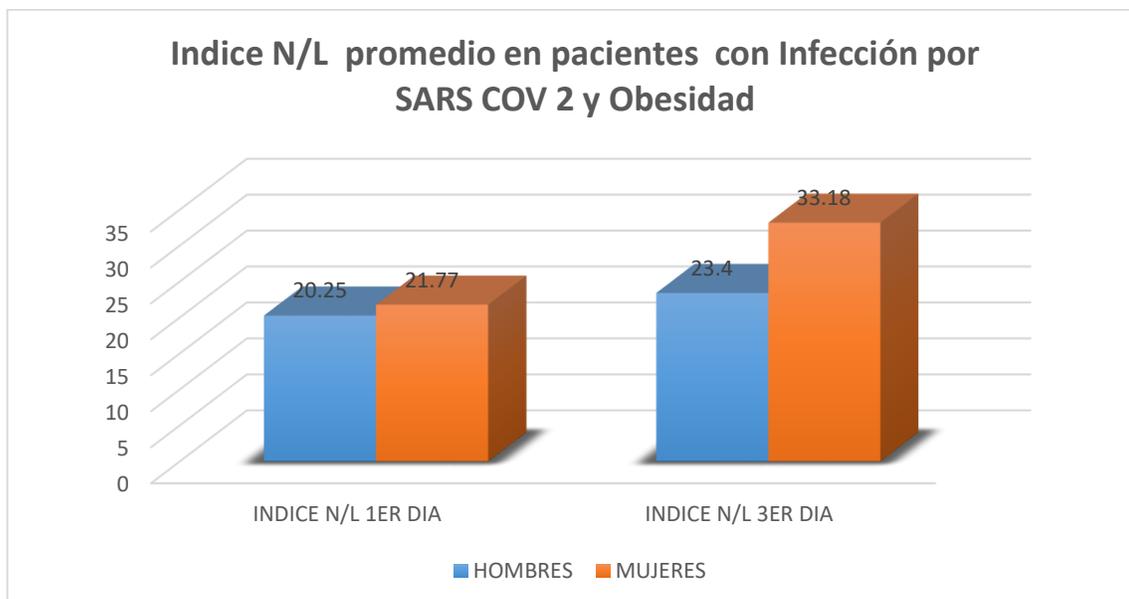


Fuente: Directa

El índice neutrófilo/linfocito promedio encontrado al primer y tercer día por cada comorbilidad fue para el caso de los hombres con obesidad de 20.25 al primer día y 23.40 al tercer día y en las mujeres de 21.77 al primer día y 33.18 al tercer día respectivamente (Gráfica 5).

Gráfica 5.

N= 39

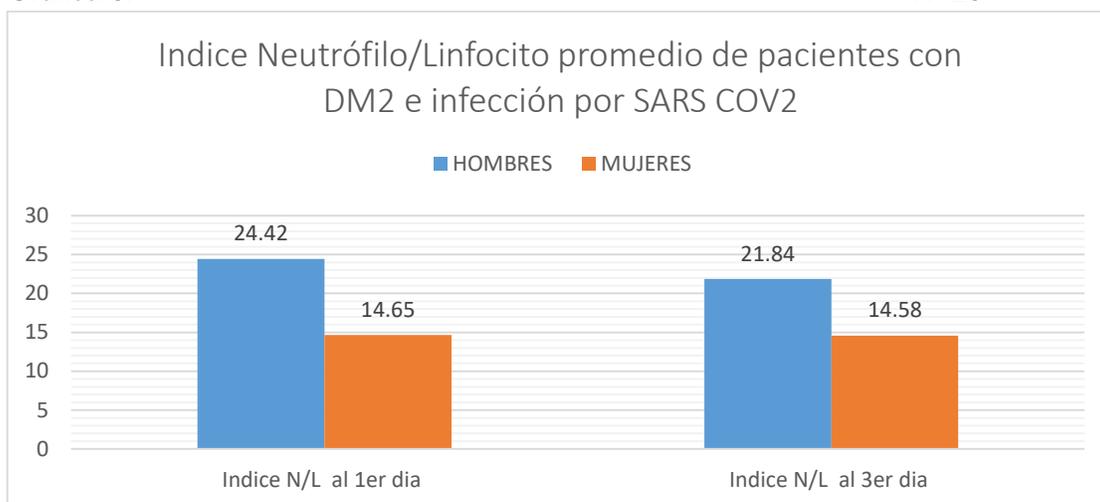


Fuente: Directa

En el caso de los pacientes que padecían Diabetes Mellitus tipo 2 el índice neutrófilo/linfocito encontrado al primer y tercer día fue de 14.65 y 14.58 para el sexo femenino y para el sexo masculino fue de 24.42 y 21.84(Gráfica 6).

Gráfica 6.

N=25

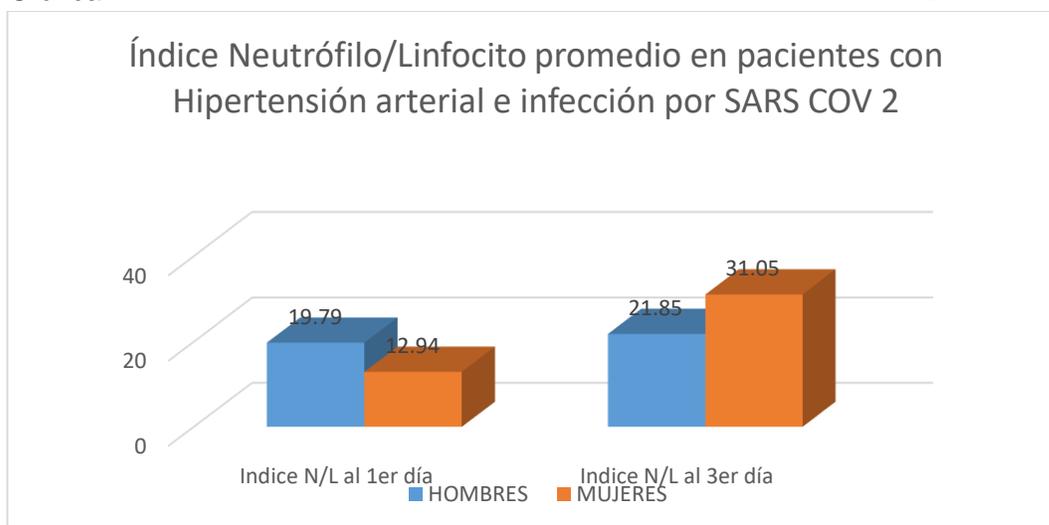


Fuente: Directa

La tercera comorbilidad que con más frecuencia se asoció a Infección por Sars CoV 2 en este grupo de estudio fue hipertensión arterial, se obtuvo el índice neutrófilo/linfocito promedio al primer y tercer día siendo para el sexo masculino de 19.79 y 21.85 y para el sexo femenino de 12.94 y 31.05(Grafica 7).

Gráfica 7.

N=21



Fuente: Directa

Análisis de la Curva ROC del índice Neutrófilo/Linfocito en mujeres que fallecieron a consecuencia de infección por SARS COV 2 al primer y tercer día. Se observa que ambos valores en el caso de las mujeres, el área bajo la curva para la determinación del índice neutrófilo/linfocito del primer día fue 0.415 y para el 3º día de 0.497 lo cual indica que entre estas dos terminaciones existe una mayor sensibilidad y especificidad al tercer día comparada con la determinación inicial, sin embargo, el área bajo la curva no es significativa para el punto de corte que se estableció para el sexo femenino en este estudio. (Figura 1, Tabla 1).

Figura 1.

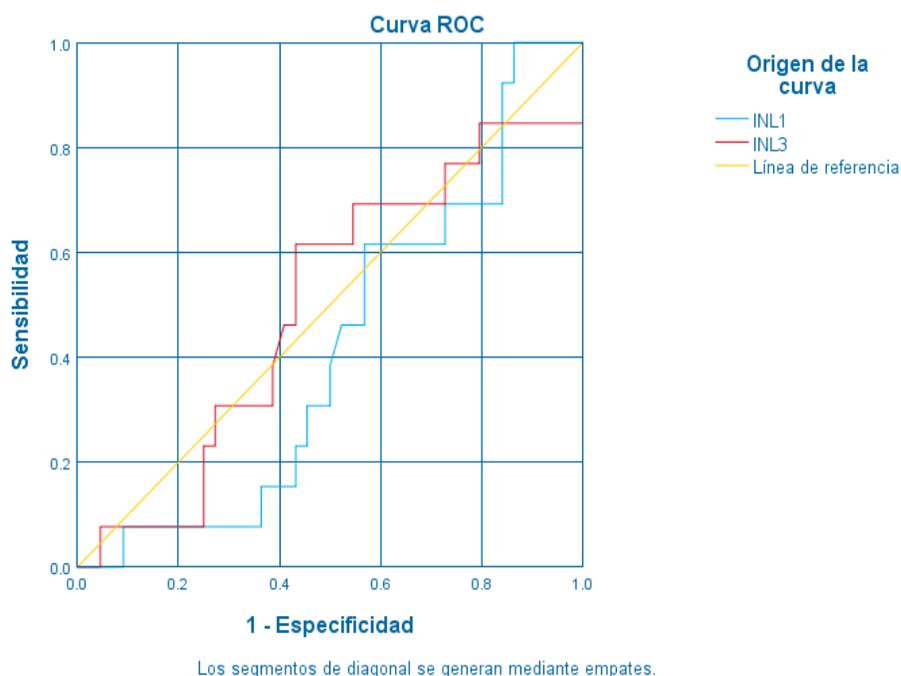


TABLA 1.

Variables de resultado de prueba	Área	Desv. Error ^a	Significación asintótica ^b	95% de intervalo de confianza asintótico	
				Límite inferior	Límite superior
INL1	.415	.082	.356	.255	.575
INL3	.497	.092	.977	.317	.678

Análisis de la curva ROC del índice Neutrófilo/Linfocito en hombres que fallecieron a consecuencia de infección por SARS COV 2. En el caso de los hombres se observa que el índice neutrófilo/linfocito al primer día mostro un área bajo la curva de 0.659 y al tercer día de 0.472 demostrando que es mejor la sensibilidad y especificidad en la primera determinación respecto a la segunda ya que al tercer día no tuvo significancia estadística para el punto de corte que se estableció para el sexo masculino en este estudio (Figura 2, Tabla 2).

Figura 2.

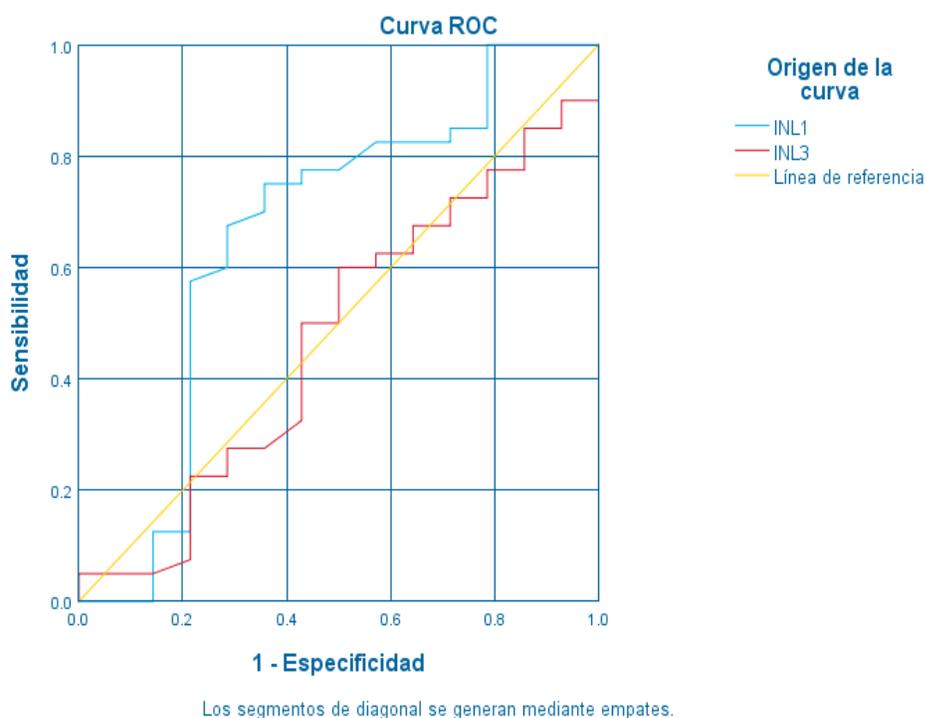


TABLA 2.

Variables de resultado de prueba	Área	Desv. Error ^a	Significación asintótica ^b	95% de intervalo de confianza asintótico	
				Límite inferior	Límite superior
INL1	.659	.098	.079	.466	.852
INL3	.472	.092	.760	.293	.652

XI.ANALISIS DE RESULTADOS

El total de pacientes fallecidos en el período de tiempo estudiado fue de 83 y se encontró que el INL al primer día fue de 20.81 con un incremento al tercer día hasta 24.18. La edad promedio de la población de esta investigación fue de 50 años. La mortalidad prevaleció en el sexo masculino con un total de 59 pacientes respecto a 24 pacientes del sexo femenino.

Se encontró que mientras más alto sea el índice neutrófilo/linfocito mayor será la mortalidad. Las patologías mayormente asociadas a infección por SARS COV 2 fueron en orden decreciente: Obesidad, Diabetes Mellitus tipo 2 e Hipertensión arterial por lo que este tipo de pacientes presentan mayor riesgo de mortalidad al adquirir una infección severa por SARS COV 2.

La determinación de INL al primer día en el caso de los hombres tiene un área bajo la curva del .670 superando el punto medio lo cual lo vuelve significativo y el resto de determinaciones al encontrarse debajo del .5 no son significativas para la población de este estudio.

XII. DISCUSIÓN

De acuerdo con otros estudios en donde se emplea el índice Neutrófilo/Linfocito se encontró que mientras más alto sea el valor de este durante el proceso infeccioso mayor será la mortalidad asociada.

En comparación con el análisis retrospectivo de los datos clínicos de 38 pacientes con COVID 19 del Hospital Qishan en la ciudad de Yantai durante el período de enero a febrero de 2020, cuyo objetivo fue evaluar la relación entre la proporción de neutrófilos a linfocitos (NLR) y los parámetros relacionados con la gravedad de los síntomas de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19).

En los resultados del análisis retrospectivo del Hospital de Qishan los pacientes dentro del tipo grave ($n = 5$) eran significativamente ($P < 0,05$) mayores (60 ± 6 años) que los del tipo de enfermedad leve / moderada ($n = 33$; 45 ± 2 años). El presente trabajo de investigación se encontró una edad promedio de los pacientes fallecidos de 50 años. En el estudio del Hospital Qishan se encontró que el 28,9% de los pacientes estudiados tenían una o más afecciones adicionales, como hipertensión (21,1%), diabetes (5,3%), enfermedad cardíaca (5,3%) y enfermedad pulmonar crónica (5,3%). El valor de corte de NLR para predecir la gravedad de COVID-19 fue 4,425, con una sensibilidad de 0,855 y una especificidad de 0,979. En el presente trabajo se encontró un valor de corte de NLR para predecir la mortalidad de 20.81 al primer día de su ingreso hospitalario y 24.18 al tercer día lo cual se relaciona con una alta severidad de la enfermedad y la influencia de las diferentes comorbilidades como obesidad, diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial.

En este estudio no se pudo valorar si hubo mayor incremento del Índice Neutrófilo/Linfocito después del tercer día de estancia en unidad de Cuidados Intensivos ya que la mayoría de los pacientes estudiados fallecieron entre el tercer y cuarto día de ser ingresados y esto podría deberse a que la mayoría de los pacientes acudieron tardíamente al servicio de urgencias y registraban en la mayoría de los casos linfopenia y leucocitosis lo cual incrementa el índice neutrófilo/linfocito.

En un metanálisis publicado por Xiaoming Li et al en cuanto a la predicción de la gravedad de la enfermedad por Covid 19, el valor de corte en seis estudios fue superior a 4,5 y se denominó subgrupo de "valor de corte alto". Otros siete utilizaron un valor de corte más bajo, que se incluyeron en el subgrupo de "valor de corte bajo". El área bajo la curva (AUC) fue de 0,86 (IC del 95%: 0,83 a 0,89) y 0,82 (IC del 95%: 0,78 a 0,85), respectivamente. De manera similar, diez estudios que informaron el valor predictivo de NLR sobre la mortalidad se dividieron en subgrupos de "valor de corte alto" (corte $\geq 6,5$) y "valor de corte bajo" ($< 6,5$), y el AUC fue de 0,92 (95 % IC 0,89-0,94) y 0,84 (95% IC 0,80-0,87), respectivamente. El AUC combinado para predecir la gravedad de la

enfermedad y la mortalidad fue de 0,83 (IC del 95%: 0,80 a 0,86) y 0,90 (IC del 95%: 0,87 a 0,92), respectivamente. En este estudio se pudo observar el punto de corte del índice neutrófilo/linfocito asociado a mayor mortalidad de 20.81 al primer día y 24.18 al tercer día por lo que a mayor INL mayor riesgo de mortalidad en el paciente con infección por SARS COV 2.

Un estudio analítico, transversal y prospectivo del District Headquarter Hospital, Faisalabad, Pakistán, de mayo a julio de 2020 cuyo objetivo era determinar la eficacia de la relación neutrófilos / linfocitos (NLR) como marcador de la gravedad de la neumonía por COVID-19 en la población del sur de Asia, se encontró que el NLR era un factor de riesgo independiente para la neumonía grave por COVID-19 en el grupo pesado (OR = 1.264, IC del 95%: 1.046 ~ 1.526, $P = .015$). El área bajo la curva calculado utilizando ROC para NLR fue de 0,831, con un límite óptimo de 4,795, sensibilidad de 0,83 y especificidad de 0,75, lo que sugiere que NLR es un marcador para la detección temprana del deterioro de la infección grave por COVID-19. En la presente investigación se encontró que para el sexo masculino el valor de corte del INL de 22.13 al primer día de ingreso hospitalario representó una probabilidad de mortalidad de hasta el 67% respecto al tercer día del 47%.

La evidencia que se reporta en los múltiples estudios del índice neutrófilo/linfocito relacionado con la gravedad y mortalidad de la infección por SARS COV 2 concluye que mientras más alto sea el índice mayor gravedad de la enfermedad y por consiguiente mayor mortalidad, esto por la respuesta inflamatoria importante en las primeras fases de la enfermedad. Hasta el momento no existe un valor del índice neutrófilo/linfocito predictivo de mortalidad específico y confiable para poder seleccionar a los pacientes que presentaran la enfermedad crítica con el fin de brindar atención médica oportuna y mejorar la morbimortalidad en la población.

También está demostrado que las comorbilidades que más se asocian con la enfermedad grave por COVID 19 son obesidad, diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial y en este estudio la comorbilidad que se asoció a mayor mortalidad fue la obesidad para ambos géneros.

Ninguno de los estudios mencionados en el presente trabajo reportan un INL predictivo de mortalidad para las diferentes comorbilidades asociadas por lo que a pesar de que un paciente con obesidad, diabetes mellitus tipo 2 u obesidad acudan a valoración en etapas tempranas de la enfermedad no será posible identificar quien de todos padecerá la infección severa por Covid 19.

XIII. CONCLUSIONES

1.- El presente estudio demostró que el INL mientras más alto sea mayor asociación con la gravedad y mortalidad en los pacientes con COVID-19.

2.-El punto de corte asociado a mayor mortalidad del índice Neutrófilo/Linfocito en pacientes con SARS COV 2 de este estudio fue en promedio de 20.81 al primer día de ingreso hospitalario y de 24.18 al tercer día.

3.- Se observó que la mayoría de los pacientes ingresaron con neutrofilia y linfopenia.

4.-El índice Neutrófilo/Linfocito es un buen predictor de mortalidad mientras más elevado se encuentre.

5.- De las comorbilidades asociadas: se observó mayor mortalidad durante la infección por SARS COV 2 con obesidad seguida de diabetes mellitus e hipertensión arterial.

6.-El género más afectado fue el masculino con 71.1 % y el 28.9 % para el sexo femenino.

7.-La edad promedio asociada a alta mortalidad fue 50.16 años.

PROPUESTAS:

- 1.-De acuerdo a los resultados obtenidos en este trabajo de investigación, se propone utilizar el índice neutrófilo/linfocito como índice pronóstico al ingreso del paciente en la Unidad de Cuidados Intensivos y de esa manera seleccionar a los pacientes con mejores probabilidades de recuperación.
- 2.-Sensibilizar a la población para que al presentar síntomas sugestivos de infección por COVID 19 se realicen pruebas de detección temprana.
- 3.- Acudir a una unidad hospitalaria en forma temprana con el fin de tratar la fase aguda del padecimiento.
- 4.-Promover la higiene de la salud y concientizar a la población de llevar mejores hábitos dietéticos y realizar actividad física de forma rutinaria.
- 5.-Brindar tratamiento oportuno y de soporte para el proceso inflamatorio severo y control de comorbilidades del paciente crítico durante su estancia en Unidad de Cuidados Intensivos.
- 6.- Reforzar medidas de seguridad para el paciente.

XIV.BIBLIOGRAFÍA

1. Guide COVID-19 for the care of the critical patient with SARS-CoV-2 infection Mexican College of Critical Care Medicine. 2020
2. Coronavirus COVID-19 Global Cases by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). En: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>; consultado mayo 2020.
3. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *N Engl J Med* 2020; 382: 1708-20
4. Guo Y, Cao Q, Hong Z, Tan Y, Chen S, et al. (2020) The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Mil Med Res* 7: 11.
5. Rothan HA, Byrareddy SN (2020) The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of Autoimmunity* 2020: 102433.
6. Zhou D, Dai SM, Tong Q (2020) COVID-19: A recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *J Antimicrob Chemother*
7. Hu, B., Guo, H., Zhou, P. et al. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol* (2020). <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>
8. Rizo-Téllez, SA; Méndez-García, LA; Flores-Rebollo, C .; Alba-Flores, F .; Alcántara-Suárez, R .; Manjarrez-Reyna, AN; Baltazar-López, N .; Hernández-Guzmán, VA; León-Pedroza, JI; Zapata-Arenas, R .; González-Chávez, A .; Hernández-Ruíz, J .; Carrillo-Ruíz, JD; Serrano-Loyola, R .; Guerrero-Avenidaño, GML; Escobedo, G. La proporción de neutrófilos a monocitos y la proporción de linfocitos a neutrófilos al ingreso predice la mortalidad hospitalaria en pacientes mexicanos con infección grave por SARS-CoV-2 (Covid-19). *Microorganismos* 2020 , 8 , 1560. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8101560>
9. Sáenz J ,Sierra M, García J . Predictores se Mortalidad en Pacientes con COVID-19. *Archivos de Medicina* .Ed. iMedPub Journals. , Vol. 16, Nº. 2, 2020
- 10.Elizalde J, Fortuna J, Luviano J , Mendoza R, Mijangos J, Olivares E, Osorio C, Sanchez J. Guia Covid-19 para la atencion del paciente crítico con infeccion por Sars-CoV-2. *Colegio Mexicano de Medicina Critica*.2020; 34(1):7-42
- 11.Gao Y, Li T, Han M, Li X, Wu D, et al. (2020) Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol*.
12. Chen G, Guo W, Huang D, Wang H, Wang T, et al. (2020) Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest* 130: 2620-2629.
13. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts-rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy*. 2001; 102 (1): 5-14.
- 14.Liu J, Liu Y, Xiang P, Pu L, Xiong H, et al. (2020) Neutrophil-toLymphocyte ratio predicts severe illness patients with 2019 novel coronavirus in the early stage.
- 15.Li, X., Liu, C., Mao, Z. et al. Valores predictivos de la proporción de neutrófilos a linfocitos sobre la gravedad de la enfermedad y la mortalidad en pacientes con COVID-

- 19: una revisión sistemática y un metanálisis. *Crit Care* 24, 647 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03374-8>.
16. Imran MM, Ahmad U, Usman U, Ali M, Shaukat A, Gul N. Neutrophil/lymphocyte ratio-A marker of COVID-19 pneumonia severity. *Int J Clin Pract*. 2021 Apr;75(4):e13698. doi: 10.1111/ijcp.13698. Epub 2021 Jan 12. PMID: 32892477.
17. Nalbant, Ahmet y col. ¿Puede la relación neutrófilos / linfocitos (NLR) tener un papel en el diagnóstico de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) ?. *Revista da Associação Médica Brasileira* [en línea]. 2020, v. 66, n. 6, págs. 746-751. Disponible en: <<https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.6.746>>. Publicación electrónica 20 de julio de 2020. ISSN 1806-9282. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.6.746>.
18. Wang, K., Wang, X., Du, J., Liu, C., Jiang, Y., Zhang, H., . . . Fu, Q. (2021). Relación entre los cambios en el curso de COVID-19 y la proporción de neutrófilos a linfocitos y parámetros relacionados en pacientes con enfermedad grave frente a enfermedad común. *Epidemiología e infección*, 149, E81. doi: 10.1017 / S0950268821000674
19. Yang AP, Liu JP, Tao WQ, Li HM. El papel diagnóstico y predictivo de NLR, d-NLR y PLR en pacientes con COVID-19. *Int Immunopharmacol*. 2020; 84: 106504. doi: 10.1016 / j. intimp.2020.106504

GLOSARIO DE TÉRMINOS

INL /NLR	índice Neutrófilo/Linfocito
IL	Interleucina
COVID-19	(del acrónimo inglés: <i>coronavirus disease 2019</i>)
FNT α	Factor de necrosis tumoral alfa
FNK β	Factor nuclear kappa Beta
ACE -2	receptor de Enzima Convertidora de Angiotensina 2
IFN- γ	interferón gamma
CCL	Quimiocinas
TGF β	Factor de crecimiento transformante Beta
AUC	Área bajo la curva
ROC	Receiver Operating Characteristic
DHL	Lactato deshidrogenasa
UCI	Unidad de cuidados intensivos
PLR	Relación plaquetas/linfocitos

