

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
PLAN ÚNICO DE ESPECIALIZACIONES MÉDICAS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

HOSPITAL GENERAL REGIONAL NÚM. 1 “DR. CARLOS MAC
GREGOR SÁNCHEZ NAVARRO”

TÍTULO:

ÍNDICE NEUTRÓFILO / LINFOCITO COMO PRONÓSTICO DE
LETALIDAD EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR SARS-COV-2

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
MEDICINA INTERNA

PRESENTA

DR. ANDRÉS MERAZ BRENEZ

ASESORES:

DR. LUIS GUILLERMO MORENO MADRIGAL.

DRA. TERESA JUÁREZ CEDILLO



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.

TÍTULO:

“Índice neutrófilo / linfocito como pronóstico de letalidad en pacientes con infección por SARS-CoV-2”

Identificación de los investigadores.**Dr. Andrés Meraz Brenez**

Residente de Medicina Interna

Adscripción: Servicio de Medicina Interna

Hospital General Regional No. 1 “Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro”

Matrícula: 97372657

Teléfono: 33 34 44 36 84

Correo electrónico: andresmerazbz@gmail.com

Dr. Luis Guillermo Moreno Mariscal

Médico de base de Medicina Interna

Adscripción: Servicio de Medicina Interna

Hospital General Regional No. 1 “Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro”

Matrícula: 98384095

Teléfono: 55 54 56 45 67

Correo electrónico: dr.luismoreno23@gmail.com

Dra. Teresa Juárez Cedillo

Adscripción: Unidad de Investigación Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frank Freund” CMN SXXI UMAE

Matrícula:

Teléfono: 55 54 04 04 13

Correo electrónico: terezillo@yahoo.com.mx

ÍNDICE	Página
Resumen	4
Introducción	5
Antecedentes	5
Justificación	9
Planteamiento del problema	10
Objetivos	11
Hipótesis	11
Material y métodos	11
Análisis estadístico	14
Aspectos éticos	15
Resultados	15
Discusión	17
Conclusiones	17
Tablas de resultados	18
Bibliografía	23

RESÚMEN

Antecedentes: Las enfermedades infecciosas emergentes son un problema de salud pública. El índice neutrófilo linfocito se ha descrito en una variedad de enfermedades infecciosas como en neumonía bacteriana sin embargo existen pocos estudios que hablen sobre su utilidad en pacientes con COVID-19. La intención de este estudio es demostrar una asociación entre casos severos de de neumonía por SARS-CoV-1 y el índice neutrófilo linfocito.

Objetivo: El objetivo del presente estudio es determinar la asociación y fuerza del índice neutrófilo / linfocito como marcador pronóstico de severidad y letalidad por la infección por SARS-CoV-2 en adultos.

Plan y métodos: Se realizará un estudio de cohorte con información de pacientes del Instituto Mexicano del Seguro Social que hayan ingresado al servicio de urgencias de un hospital de segundo nivel de atención por caso sospechoso de SARS-CoV-2. Se incluirán a pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19 de 18 años o más. Se excluyeron los pacientes con enfermedades caracterizadas por inmunosupresión (cáncer, infección por VIH). El cálculo del índice se Neutrófilo / linfocito se realizará de la siguiente manera [Cifra de neutrófilos (mm^3) / cifra de linfocitos (mm^3)]. Se realizarán modelos de regresión logística para evaluar el índice como marcador pronóstico de severidad y letalidad de neumonía por SARS-CoV-2.

Resultados

Se incluyeron un total de 666 pacientes valorados en el área de urgencias a los cuales se les realizó prueba PCR para SARS-CoV-2 resultando positiva, se les realizó una citometría hemática completa y medición de proteína C reactiva sérica. Similar a los registros, la mayoría de casos correspondieron al género masculino (59.6%, n=396). La letalidad hospitalaria general fue de 74.7% (IC95% 69.6-79.9%). En el grupo de hombres se encontró una letalidad mayor respecto al grupo de mujeres siendo no significativa (IC95% 0.84-1.28, p=0.72). Respecto a los pacientes con un INL >5 se encontró un riesgo 2.5 veces mayor de fallecer comparada con los pacientes con un INL menor de 5 (RR 3.51, IC95% 2.5-4.9); (p <0.0001).

Conclusiones

El INL es un factor predictivo independiente de letalidad en pacientes con COVID-19. Es importante realizar futuros estudios prospectivos multicéntricos que incluyan dentro de las alteraciones hematológicas este índice hemático para mejorar la estratificación del riesgo en los pacientes con la COVID-19.

INTRODUCCIÓN:

En diciembre del 2019 en la provincia de Wuhan en China se presentó un brote de neumonías de etiología desconocida. Posteriormente se identificó un nuevo coronavirus, denominado Síndrome respiratorio agudo severo Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) (1). La enfermedad epidémica causada por el SARS-CoV-2 es llamada enfermedad por coronavirus-19 (COVID-19).

Se caracteriza por una fase inicial de replicación viral que puede ser seguida por una segunda fase mediada por el huésped donde llama la atención una respuesta inflamatoria intensa. La infección en dicha fase se ha asociado a un estado de respuesta inmune exagerada, falla respiratoria aguda severa, así como fallas multiorgánicas.

Actualmente la COVID-19 ha causado un incremento significativo de las hospitalizaciones por neumonía con afectación multiorgánica. La infección por este virus puede cursar asintomática o puede ocasionar un espectro amplio de síntomas, que van desde síntomas leves del tracto respiratorio alto hasta síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) o sepsis, que ponen en riesgo la vida. Su período de incubación es en promedio de 5 días y la mediana de días entre el inicio de los síntomas y la hospitalización es de 7 días (2).

El reconocimiento de los factores de riesgo de morbilidad y mortalidad es fundamental para identificar las poblaciones de riesgo. Múltiples estudios se han realizado para determinar dichos factores de riesgo, el pronóstico de este tipo de marcadores ha demostrado su impacto en el reconocimiento de pacientes que presentarán formas graves de la enfermedad. Uno de estos marcadores es el índice neutrófilo linfocito el cual ha demostrado ser representativo en el desenlace de los pacientes con sepsis.

ANTECEDENTES

En el año 2002 se describió la aparición de una nueva pandemia ocasionada por un grupo de coronavirus (SARS) responsable de miles de muertes y una serie de

investigaciones acerca de la patogenia de la enfermedad. En el 2015 un beta coronavirus afecto al Medio Oriente, al que se le nombró MERS, condicionante de una enfermedad respiratoria causante de neumonía con una alta tasa de mortalidad en las personas que contraían la enfermedad. En diciembre de 2019, se identificó un nuevo coronavirus, denominado Síndrome respiratorio agudo severo Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) (1). La enfermedad epidémica causada por el SARS-CoV-2 es llamada enfermedad por coronavirus-19 (COVID-19).

El nuevo coronavirus SARS-CoV-2, es un virus RNA del orden Nidovirales, subfamilia Orthocoronaviridae familia Coronaviridae género beta coronavirus, linaje B, clase IV de la clasificación de Baltimore, monocatenario (3). Puede replicarse en las células epiteliales ciliadas y no ciliadas, produciendo afección multiorgánica (4)

Existe una clara eficiencia en la transmisión de persona a persona, el periodo de incubación del virus SARS-CoV2 se extiende hasta los 14 días con un promedio de 4 a 5 días desde la exposición hasta el inicio de los síntomas (5).

La forma de presentación más grave ha sido descrita previamente como un síndrome caracterizado por un “tormenta de citocinas” caracterizada por una desregulación pronunciada en la producción de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias, lo cual puede producir daño a órganos, principalmente a pulmón (6).

Se ha descrito que la inmunosupresión subyacente, la diabetes y las neoplasias malignas se han asociado más fuertemente con la COVID-19 grave. Mientras que la edad avanzada, el sexo masculino, la diabetes y la hipertensión se asociaron con mayor mortalidad. Los principales cambios en los pacientes con enfermedad severa consisten en opacidades en vidrio esmerilado, consolidación en parches y exudados alveolares (7).

Alteraciones hematológicas en pacientes con COVID-19

Las infecciones virales pueden generar cambios dinámicos en los conteos de leucocitos en sangre periférica. Las alteraciones hematológicas en pacientes con COVID-19 se pueden dividir en dos aspectos: los principales, el recuento leucocitario global y el recuento individual. La mayor parte de la información sobre el comportamiento de los hemogramas proviene de casos atendidos en Wuhan, China. En el Hospital Zhongnan en la provincia de Hubei, identificaron que el recuento de linfocitos era menor en pacientes críticamente enfermos. Al mismo tiempo, los recuentos de leucocitos fueron más altos en las muertes asociadas con COVID-19, siendo esta elevación principalmente de neutrófilos (8). La linfopenia como hallazgo cardinal en COVID-19 se acompaña con frecuencia de un índice neutrófilo linfocito elevado (9)

La leucocitosis también se ha asociado en el curso de la enfermedad por COVID-19 (10-12), el incremento ha sido más pronunciado en los pacientes con enfermedad severa en comparación con los pacientes con enfermedad no severa (13). El aumento progresivo en los conteos de leucocitos y la linfopenia sostenida en pacientes con COVID-19 severa puede estar asociado con un aumento del estado inflamatorio, que puede progresar a desenlace fatal (14).

Los estudios de otros coronavirus similares sugieren que la respuesta de las células Th1 y la inmunidad celular es el mecanismo principal de control de la infección (15) La disminución de los conteos de linfocitos puede deberse a la adhesión viral, lesiones inmunitarias de mediadores inflamatorios o exudación de linfocitos circulantes hacia los tejidos pulmonares inflamados (16). La tormenta de citocinas inflamatorias es probablemente un factor clave detrás de la linfopenia observada. El nivel sérico de citocinas proinflamatorias, como TNF- α e IL-6, se ha correlacionado estrechamente con la linfopenia, mientras que los pacientes recuperados muestran niveles cercanos a los normales de tales citocinas. Los estudios de autopsia de órganos linfoides recogidos de varios pacientes que fallecieron revelaron una lisis masiva de linfocitos, que se atribuyó a los altos niveles de IL-6. El tratamiento con tocilizumab, un antagonista del receptor de IL-6,

aumentó el número de linfocitos circulatorios, lo que sugiere además que el aumento de IL-6 es un factor clave en el desarrollo de la linfopenia. Por lo que podría existir una asociación significativa entre los niveles séricos de IL-6 en pacientes con COVID-19 y el deterioro de la actividad citotóxica no solo de las células T sino también de las células NK (17). Es importante mencionar que la infección por COVID-19 puede resultar en el agotamiento de las células T. Un estudio encontró que las células T CD4 + y CD8 + de pacientes con COVID-19 tenían una mayor expresión en la superficie celular de la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1) y la inmunoglobulina de células T y el dominio de mucina 3 (Tim-3), dos marcadores de agotamiento celular (18). También se ha descrito que la infección por SARS-CoV-2 puede interferir con la expansión de las células T. Un informe sugiere que algunos genes implicados en la activación de células T y la función, tales como MAP2K7 y SOS1 son desreguladores de las células T de pacientes con COVID-19 grave. La expresión de la mayoría de estos genes volvió a niveles normales tras la recuperación (19).

Existen múltiples estudios que han reportado una asociación entre enfermedad severa y una disminución pronunciada en el número absoluto de linfocitos, en comparación con pacientes con enfermedad leve (20-22). En un estudio de 138 pacientes hospitalizados con COVID-19, el 70.3% presentaron linfopenia (conteo de linfocitos $< 0.8 \times 10^9/L$) (21). En otro estudio realizado por Yang y colaboradores se reportó linfopenia en el 85% de los 52 pacientes críticamente enfermos evaluados (24). En una revisión sistemática y metaanálisis se encontró que la presencia de linfopenia se asocia con un riesgo tres veces mayor de cursar con infección grave por COVID-19. (25). Curiosamente, se ha identificado conteos elevados de linfocitos ($>1.1 \times 10^9/L$) como un factor de riesgo para los pacientes con recurrencia de la positividad del ARN del SARS-CoV-2 (26).

Los leucocitos de pacientes inmunocompetentes juegan un papel importante en la respuesta inflamatoria sistémica a las infecciones. Durante una infección el número de neutrófilos circulantes incrementa mientras que el número de linfocitos disminuye (27). Se ha demostrado que el número de linfocitos natural killer y de T

CD8+ esta disminuido significativamente en los pacientes con infección por SARS-CoV-2. La función de estas células se encuentra agotada por el aumento en la expresión de NKG2 (28). Por lo que, durante el curso de la enfermedad, la evaluación longitudinal de la dinámica del recuento de linfocitos puede ayudar a identificar los casos con un pronóstico desalentador y una pronta intervención para mejorar los resultados.

El índice neutrófilo linfocito (INL) es un índice que puede calcularse a partir de la citometría hemática, existen datos previos en los que se ha demostrado su utilidad en enfermedades infecciosas como neumonía o infección por virus de la influenza (29-31) así como en enfermedades no infecciosas como infarto agudo al miocardio, evento vascular cerebral y varios tipos de cáncer (32-34). El INL se ha reportado como un predictor independiente de la gravedad en paciente con COVID-19 (21), como se ha comentado previamente existen múltiples estudios que demuestran las alteraciones presentes en los conteos celulares de los pacientes con COVID-19 pero muy pocos estudios han evaluado la utilidad de una herramienta costo efectiva como el índice neutrófilo linfocito.

En un estudio realizado por Suyu y colaboradores se describe el área bajo la curva de los valores absolutos de células cuantificadas en la biometría hemática, así como índices para identificar a los pacientes con neumonía severa por SARS-CoV2. La presencia de linfocitos <860 confirió una sensibilidad del 81.48% y especificidad de 76.40%. Para el índice neutrófilo linfocito una sensibilidad de 74.04% y especificidad de 89.89% (35). Cabe recalcar que estos datos son de la biometría hemática al ingreso hospitalario en dicha cohorte.

JUSTIFICACIÓN:

En enero del 2020 la Organización Mundial de la Salud declaró la enfermedad por SARS-CoV-2 una emergencia de salud pública de importancia internacional.

Teniendo en cuenta las teorías comentadas previamente sobre la depleción de componentes de tipo linfocitos, se podría suponer que la identificación temprana de citopenias severas nos ayudaría a identificar a pacientes que podrían

complicarse e incluso detectar desde el ingreso del paciente alteraciones relevantes en la biimetría hemática.

Al día de hoy existen pocos marcadores de pronóstico sencillos. Los estudios reportados en su mayoría han sido de tipo retrospectivo en población China, por ser la que se vio afectada en primer lugar durante la pandemia actual.

Es importante resaltar la biimetría hemática como un estudio con una alta disponibilidad y accesibilidad en la mayoría de los centros hospitalarios y dada la alta tasa de letalidad de esta patología se requiere de una prueba rápida y económica para el personal médico que de esta forma permita identificar en el triage del paciente con cuadro compatible con neumonía por SARS-CoV2 que tenga un mayor riesgo de presentar enfermedad grave o muerte.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La enfermedad causada por SARS-CoV-2 (COVID-19) es un problema de salud pública el cual ha complicado a los sistemas de salud en la mayor parte del mundo.

Existen diferentes parámetros de laboratorio los cuales se han asociado directamente con la mortalidad. Similar a como ocurre con la neumonía adquirida en la comunidad el índice Neutrófilo Linfocito se considera de utilidad para predecir complicaciones asociadas a infecciones respiratorias. El uso de estos índices hemáticos a ayudado a reducir la mortalidad y mejorar la utilización de recursos médicos.

En infección por COVID-19 los parámetros como el conteo absoluto de leucocitos y la depleción linfoide son marcadores que se asocian directamente con mortalidad y progresión de la enfermedad.

Una buena comprensión de los factores de riesgo en combinación de la inmunopatología de la enfermedad asociada a COVID-19 puede ayudar a los clínicos a identificar a los pacientes de alto riesgo que requieren un tratamiento prioritario para prevenir la progresión de la enfermedad y un resultado adverso.

A pesar de varios informes que describen niveles aumentados de neutrófilos y proteína C reactiva junto con una disminución en el número de linfocitos en pacientes con COVID-19 existen muy pocos informes que han considerado el índice neutrófilo linfocito como una herramienta costo-efectiva.

Por lo anterior surge la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la fuerza de asociación del índice neutrófilo/linfocito como factor pronóstico de letalidad en pacientes con infección por SARS-CoV-2?

OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar la fuerza de asociación del índice neutrófilo linfocito (INL) elevado como factor pronóstico de letalidad en pacientes con enfermedad por COVID-19

Objetivos específicos

Determinar la consistencia y fuerza de asociación entre un índice neutrófilo linfocito elevado y la letalidad hospitalaria debida a infección por SARS-CoV-2, por grupo de edad y sexo.

Determinar la fuerza de asociación del índice neutrófilo linfocito elevado como factor pronóstico de mortalidad por grupo de edad y sexo.

HIPÓTESIS

Es consistente y presenta gran fuerza de asociación la presencia de un índice neutrófilo linfocito mayor o igual de 5 con la mayor letalidad hospitalaria en pacientes con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio: No experimental, de cohorte o seguimiento

Población de estudio: Pacientes con diagnóstico confirmado de infección por SARS-CoV-2 que recibieron atención en el hospital de segundo nivel HGR No. 1 “Carlos MacGregor Sánchez Navarro”.

Período de estudio: De septiembre a octubre 2021 recolección de datos y término del proyecto en diciembre del 2021.

Lugar de estudio: Hospital General Regional No.1 “Carlos MacGregor Sánchez Navarro”, Ciudad de México.

Procedimiento: recolección de datos del expediente clínico.

Criterios de selección:

- **Criterios de inclusión:**

- Mayores de 18 años.
- Pacientes de ambos sexos
- Pacientes con PCR-RT de muestra nasofaríngea en la que se haya identificado SARS-CoV-2.
- Pacientes que cuenten con biometría hemática durante el primer contacto médico en Urgencias.

- **Criterios de exclusión:**

- Pacientes con cáncer, patología hematológica, antecedente de enfermedad reumatológica o embarazo.

Tamaño mínimo de muestra: Se registrarán a todos los pacientes que fueron atendidos durante el periodo de estudio.

Tipo de muestreo: Debido a que se censarán todas las hospitalizaciones que ocurrieron durante el periodo de estudio. Al final será calculada la potencia obtenida con la muestra analizada.

Definición y operacionalización de variables:

VARIABLES DEPENDIENTES:

- **Letalidad:**

Definición: Fallecimiento o cese de las funciones orgánicas del paciente durante cualquier momento de la hospitalización debido a la infección por SARS-CoV-2, entre el total de pacientes que fueron positivos a la infección por SARS-CoV-2. **Indicador:** 0. No, 1. Si

Escala: Nominal.

Operacionalización de la variable: Se revisarán los expedientes, así como los certificados de defunción, la base de datos de los estudios epidemiológicos, así como los laboratorios.

Variables independientes:

- **Índice Neutrófilo/ Linfocito**
- **Definición Índice neutrófilo-linfocito:** cociente entre número absoluto de neutrófilos y número absoluto de linfocitos.

Neutrófilo: tipo de glóbulo blanco, granulocito presente en células sanguíneas. **Linfocito:** Leucocito de pequeño tamaño y núcleo redondeado que normalmente está presente en la sangre y en los tejidos linfáticos.

Indicador: medida reportada en biometría hemática ($10 \times 3 / \text{mm}^3$)

Tipo de variable: cuantitativa continua.

Otras variables:

- **Sexo**
Definición: Características biológicas encontradas desde el nacimiento que diferencian a un hombre o una mujer.
Indicador: 1. Hombre, 2. Mujer
Escala: Nominal.
Operacionalización de la variable: Se tomará del registro del expediente clínico o estudio epidemiológico.

- **Edad**
Definición: Años transcurridos desde el nacimiento hasta el momento de la atención médica.
Indicador: Años

Escala: Razón convertida en ordinal

Operacionalización de la variable: Se tomará del registro del expediente clínico o estudio epidemiológico y se corroborará con la fecha de nacimiento.

- **Comorbilidades**

Definición: Antecedente de padecer o haber padecido enfermedades de importancia

Indicador: 0. No, 1. Si.

Diagnóstico previo de diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, inmunosupresión, virus de inmunodeficiencia humana (VIH/SIDA), enfermedad cardiovascular (cardiopatía isquémica crónica, evento vascular cerebral), obesidad, insuficiencia renal crónica, insuficiencia hepática crónica, tabaquismo.

Escala: Nominal.

Operacionalización de la variable: Se tomará del registro del expediente clínico o estudio epidemiológico.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se obtuvieron frecuencias simples. Para describir la población de estudio, en variables continuas, se verificaron los datos para ver su distribución, a través de la prueba de normalidad (Shapiro Wilk, KormogorovSmirnov). Se describe las medias de tendencia central (Promedio y desviación estándar) y la mediana y rango intercuartil. Debido a que las variables no tuvieron una distribución normal, se uso la diferencia de medianas a través de la prueba de U de Mann y Whitney y el valor alfa (0.05). Se realizaron tablas para resumir los datos, y se obtuvo como medida de ocurrencia la letalidad hospitalaria, sus intervalos de confianza (IC95%), por grupo de edad y sexo. Se calculó el riesgo a través de la estimación de la razón de riesgos (RR) e IC95% de morir debido a la presencia de un INL >5, o ser hospitalizado o intubado.

ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio cumple con las normas éticas de la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964 y enmendada por la 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008, así como por la NOM-012-SSA3-2012, la cual establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.

Se considera de riesgo mínimo, no requiere carta de consentimiento informado por escrito, ya que será consultados los expedientes clínicos, así como los resultados de laboratorio, y las bases de datos del registro nominal de casos sujetos a vigilancia epidemiológica debido a la infección por previa autorización de las autoridades del hospital, así como con la revisión tanto de los comités de ética e investigación.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 666 pacientes valorados en el área de urgencias a los cuales se les realizó prueba PCR para SARS-CoV-2 resultando positiva, se les realizó una citometría hemática completa y medición de proteína C reactiva sérica. Similar a los registros, la mayoría de casos correspondieron al género masculino (59.6%, n=396). Al dividir los casos acorde a la edad el grupo que se presentó con mayor frecuencia correspondieron a los pacientes por encima de los 65 años.

La mayoría de los que acudieron requirieron manejo intrahospitalario (75.8%, n=505), siendo más frecuente la hospitalización en hombres (78.5%, n=311). Se dicotomizó el índice neutrófilo / linfocito en base a la bibliografía disponible, mayor o igual a 5 asociado a un pronóstico negativo en la evolución del paciente. En la tabla 2 se presenta la distribución por grupo de edad y sexo del índice destacando una mayor proporción de pacientes con un índice mayor o igual a 5 en el grupo de pacientes mayores de 65 años de edad (85.8%)

Respecto a las comorbilidades, las más frecuentes que se reportaron fueron diabetes tipo 2 en 25 (11%) de los fallecidos y 29 (7%) de los sobrevivientes, hipertensión arterial sistémica en 38 (17%) de los fallecidos y 31 (7%) de los sobrevivientes. A pesar de que la enfermedad renal crónica, el asma y las hepatopatías fueron reportadas en un pequeño número de pacientes, éstas se encontraron con mayor frecuencia en pacientes con un INL >5 (Tabla 5).

Los estudios de laboratorio que se realizaron en los pacientes a su ingreso se describen en la tabla 4. Los que mostraron significancia estadística fueron los leucocitos ($p= 0.000$), neutrófilos ($p= 0.000$), linfocitos ($p=0.000$) y la proteína C reactiva ($p=0.000$). La reducción de los linfocitos totales (<1000 células/microL) fue más marcada en los pacientes que presentaron un INL >5, así como un aumento de los leucocitos totales y niveles más elevados de proteína C reactiva en este grupo de pacientes.

En relación con la variable de interés para el estudio, en la tabla 7 se muestra el análisis de riesgos de letalidad hospitalaria, de acuerdo con el sexo, grupos de edad y valor de INL. La letalidad hospitalaria general fue de 74.7% (IC95% 69.6-79.9%). En el grupo de hombres se encontró una letalidad mayor respecto al grupo de mujeres siendo no significativa (IC95% 0.84-1.28, $p=0.72$). En cuanto a la edad se puede observar un incremento significativo en los pacientes mayores de 50 años, estimándose un riesgo 1.5 veces mayor de fallecer en los pacientes de 51-64 años (RR=2.5, IC95% 1.6-4.0; ($p <0.0001$)) y 2.7 veces mayor en los pacientes del grupo de 65-99 años (RR=3.7, IC95% 2.4-5.7), ($p <0.00001$). Respecto a los pacientes con un INL >5 se encontró un riesgo 2.5 veces mayor de fallecer comparada con los pacientes con un INL menor de 5 (RR 3.51, IC95% 2.5-4.9); ($p <0.0001$).

DISCUSIÓN

La identificación temprana de los factores pronóstico en la COVID-19 sigue siendo una tarea de relevancia en investigación. El INL puede ser una herramienta útil en estos pacientes.

En un meta análisis que incluyó seis estudios de China en los cuales se utilizaron los índices INL y ILR en pacientes con COVID-19, se observó que el INL aumentó de forma significativa en la forma grave de COVID-19. Si bien refleja el estado de inflamación y mal pronóstico en los pacientes con COVID-19, no se buscó un punto de corte específico para mortalidad. En China, en una cohorte de 245 pacientes con COVID-19 se encontró que el INL es un factor de riesgo independiente para mortalidad hospitalaria, pero no fue posible determinar un punto de corte. En otros estudios se definió que un $\text{INL} \geq 3.3$ se asoció a severidad de la enfermedad y su valor predictor aumentó cuando la edad fue mayor de 49.5 años.

La reducción de los linfocitos totales ha sido identificada en múltiples estudios como un marcador de severidad. En el presente estudio se encontró un porcentaje de letalidad incrementado en los pacientes que presentaron un $\text{INL} > 5$ comparado con los pacientes con INL menor a 5, además de otras alteraciones como elevación importante de proteína C reactiva, aumenta en la cuenta total de leucocitos y disminución en el número de linfocitos.

CONCLUSIONES

Los linfocitos son células que forman parte de la respuesta inmune innata, por lo que su modificación podría reflejar tanto una respuesta inflamatoria como la capacidad de la respuesta antiviral primaria, la cual es de especial importancia en la resolución de la presentación clínica en pacientes con COVID-19. El INL es un factor predictivo independiente de letalidad en pacientes con COVID-19. Es importante realizar futuros estudios prospectivos multicéntricos que incluyan dentro de las alteraciones hematológicas este índice hemático para mejorar la estratificación del riesgo en los pacientes con la COVID-19

TABLAS DE RESULTADOS

Tabla 1. Descripción de la población de estudio de letalidad por la COVID-19

Sexo (n=666)	Número	%		
Hombre	396	59.5%		
Mujer	270	40.5%		
Grupo de edad				
20 a 50	219	32.9		
51 a 64	211	31.7		
65 a 99	236	35.4		
Servicio				
Ambulatorio	161	24.2		
Hospitalario	505	75.8		
Por sexo y servicio				
	Hombre		Mujer	%
Ambulatorio	87	22.2	77	28.5
Hospitalizado	305	77.8	193	71.5
Por grupo de edad y sexo				
Variable	Hombre (n=392)		Mujer (n=270)	
	Número	%	Número	%
20 a 50	134	34.2	84	31.1
51 a 64	126	32.1	84	31.1
65 a 99	132	33.7	102	37.8
Por grupo de edad y servicio de atención				
Grupo de edad	Ambulatorio (N=163)		Hospitalizado (n=500)	
20 a 50	108	66.3	110	22.0
51 a 64	32	19.6	179	35.8
65 a 99	23	14.1	211	42.2

Tabla 2. Distribución por grupo de edad y sexo, según índice Neutrófilo/linfocito

Índice Neutrófilo/linfocito	Número	%		
Peor	423	63.5		
Mejor	243	36.5		
	Hombre (n=396)		Mujer (n=270)	
Índice Neutrófilo/linfocito	Número (n=423)	%	Número (n=243)	%
Peor	278	65.7	145	59.7
Mejor	118	27.9	125	51.4
	Hombre		Mujer	
Grupo de edad	Número	%	Número	%
20 a 50 (n=219)	(n=136)		(n=83)	
Peor	67	49.3	34	41.0
Mejor	69	50.7	49	59.0
51 a 64 (n=211)	(n=126)		(n=85)	
Peor	96	76.2	39	45.9
Mejor	30	23.8	46	54.1
65 a 99 (n=236)	(n=134)		(n=102)	
Peor	115	85.8	72	70.6
Mejor	19	14.2	30	29.4

*Índice Neutrófilo/Linfocito Peor= Mayor o igual a 5, Mejor= Menor de 5

Tabla 3. Distribución de la letalidad por la COVID 19, según antecedente personal patológico

Variable	Defunción (n=228)		Sobrevivientes (n=436)	
	Número	%	Número	%
Diabetes Mellitus				
No	203	89	409	93
Sí	25	11	29	7
Hipertensión arterial sistémica				
No	190	83	407	93
Si	38	17	31	7
Cardiopatía isquémica				
No	225	99	432	98.6
Si	3	1	6	1
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica				
No	227	100	436	100
Si	1	0	2	0
Asma				
No	226	99	437	100
Si	2	1	1	0
Inmunosupresión				
No	227	100	433	99
Si	1	0	5	1
Infección por VIH				
No	228	100	436	100
Si	0	0	2	0
Enfermedad renal crónica				
No	222	97	431	98
Si	6	3	7	2
Hepatopatía				
No	227	100	438	100
Si	1	0	0	0
Otro				
No	226	99	430	98
Si	2	1	8	2

Tabla 4. Distribución de los parámetros de la biometría hemática según Letalidad

Variable	Mínimo	Máximo	Promedio	Desviación estándar	Mediana	Rango Intercuartilar	U Mann y Whitney	"p"
Edad en años								
Defunción	37.0	93.0	67.1	10.9	67.0	14.0	24901.0	.000
Mejoría	20.0	99.0	51.1	15.6	51.0	22.0		
Eosinófilos								
Defunción	0.00	3.09	.0498	.30984	0.0000	.01	19128.0	.000
Mejoría	0.00	.32	.0317	.06108	0.0000	.04		
Neutrófilos								
Defunción	.4	35.5	10.3	5.6	9.5	7.6	21129.5	.000
Mejoría	1.7	23.2	7.4	4.3	6.7	6.0		
Hemoglobina								
Defunción	3.6	19.5	14.0	2.5	14.4	2.9	27753.0	.033
Mejoría	6.5	21.7	14.6	2.3	15.0	2.4		
Hematocrito								
Defunción	22.0	89.8	43.0	7.9	43.6	8.2	29021.0	.177
Mejoría	22.4	69.8	43.8	6.5	44.5	7.5		
Eritrocitos								
Defunción	2.6	94.4	5.2	6.8	4.8	0.9	28177.5	.084
Mejoría	2.4	50.4	5.0	2.6	4.9	0.9		
VCM								
Defunción	17.9	108.5	89.9	10.4	90.8	7.4	28541.0	.100
Mejoría	62.7	107.0	89.7	5.0	89.6	5.6		
HCM								
Defunción	2.8	18.8	29.8	7.7	30.2	41.7	31013.0	.902
Mejoría	18.0	37.1	29.8	2.2	30.0	2.4		
CHCM								
Defunción	26.0	38.0	32.7	1.6	32.9	1.9	26282.5	.002
Mejoría	9.7	36.1	33.0	2.1	33.2	1.8		
Leucocitos								
Defunción	.5	207.6	13.0	16.5	10.9	8.5	22744.0	.000
Mejoría	2.5	25.2	9.1	4.5	8.4	5.9		
Basófilos								
Defunción	0.0000	9.2	0.1	0.7	0.0	0.0	26772.0	.005
Mejoría	0.0000	0.7	0.0	0.1	0.0	0.0		
Linfocitos								
Defunción	0.1	34.4	1.0	2.7	.7	0.4	20204.5	.000
Mejoría	0.1	3.6	1.1	.6	.9	0.7		
Monocitos								
Defunción	0.0	152.3	1.4	11.9	.4	0.4	28798.0	.137
Mejoría	0.1	1.8	.4	.2	.4	0.3		
Plaquetas								
Defunción	3.0	692.0	243.1	111.2	224.5	120.8	26086.5	.003
Mejoría	13.0	899.0	269.5	122.0	244.0	138.0		
PCR								
Defunción	.5	78.5	18.0	11.8	16.0	16.6	12350.5	.000
Mejoría	.1	48.8	12.5	10.3	10.2	14.4		

Tabla 5. Distribución de las comorbilidades según el Índice Neutrófilo/Linfocito*

	Peor		Mejor	
	Número	%	Número	%
Diabetes Mellitus				
No	379	89.6	233	95.9
Sí	44	10.4	10	4.1
Hipertensión arterial sistémica				
No	372	87.9	225	92.6
Si	51	12.1	18	7.4
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica				
No	422	99.8	241	99.2
Si	1	0.2	2	0.8
Asma				
No	420	99.3	243	100.0
Si	3	0.7	0	0.0
Infección por VIH				
No	423	100	241	99.2
Si	0	0.0	2	0.8
Inmunosupresión				
No	421	99.5	239	98.4
Si	2	0.5	4	1.6
Enfermedad renal crónica				
No	415	98.1	238	97.9
Si	8	1.9	5	2.1
Hepatopatía				
No	422	99.8	243	100
Si	1	0.2	0	0.0
Otro				
No	417	98.6	239	98.4
Si	6	1.4	4	1.6

*Índice Neutrófilo/Linfocito Peor=Mayor o igual a 5, Mejor=Menor de 5

Tabla 6. Distribución de los parámetros de la biometría hemática según Índice Neutrófilo/Linfocito

Variable	Mínimo	Máximo	Promedio	Desviación estándar	Mediana	Rango Intercuartilar		
	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar	Mediana	Rango intercuartil	U Mann y Whitney	"p"
Edad								
Peor	27.0	99.0	62.6	13.2	63.0	17.0	16766.50	0.046
Mejor	23.0	85.0	56.7	13.9	56.0	18.3		
Neutrófilos								
Peor	1.9	35.5	10.3	4.9	9.5	6.4	16866.50	0.055
Mejor	0.4	13.5	4.1	2.3	3.7	2.0		
Leucocitos								
Peor	0.5	39.7	11.7	5.4	10.6	6.6	16593.00	0.033
Mejor	1.5	207.6	8.2	20.5	5.7	2.9		
Linfocitos								
Peor	0.1	2.5	0.8	0.4	0.7	0.4	15952.00	0.008
Mejor	0.2	34.4	1.7	3.4	1.3	0.8		
Plaquetas								
Peor	3.0	741.0	259.2	114.9	238.5	130.0	17248.00	0.151
Mejor	13.0	899.0	254.2	126.7	234.5	137.0		
Proteína C reactiva								
Peor	0.5	78.5	17.2	11.7	15.4	16.7	10418.00	0.768
Mejor	0.1	30.3	8.4	6.9	6.8	10.3		

Tabla 7. Letalidad hospitalaria

	Defunción	Sobrevivida	Letalidad	IC 95%*	Riesgo Relativo	IC 95%*	Ji cuadrada	"p"
	Número	Número	%					
Letalidad hospitalaria (n=505)***	216	289	74.7	69.6-79.9				
Sexo								
Mujeres (n=194)	81	113	71.7	62.9-80.4	1		0.133	0.72
Hombres (n=311)	135	176	76.7	70.2-83.2	1.04	0.84-1.28		
Grupo de edad								
20 a 50 (n=112)	18	94	16.1	8.8-23.3	1		54.4 (1)	<0.00001
51 a 64 (n=180)	73	107	40.6	33.1-48.0	2.5	1.6-4.0		
65 a 99 (n=213)	125	88	58.7	51.8-65.5	3.7	2.4-5.7		
Según el índice neutrófilo/linfocito*								
Peor (n=423)	196	227	46.3	41.5-51.2	3.519	2.5-4.9	75.4	<0.0001
Mejor (n=243)	32	211	13.2	8.7-17.6	1			

IC 95%= Intervalo de confianza al 95%

*Índice Neutrófilo/Linfocito Peor=Mayor o igual a 5, Mejor=Menor de 5

***Pacientes vistos en triage (n=161)

1) Ji cuadrada de tendencia lineal

BIBLIOGRAFÍA:

1. Zhu N, Zhang D, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China. *New England Journal of Medicine*. 2020; 382(8): 727-733.
2. WHO. Declaración sobre la segunda reunión del Comité de Emergencias del Reglamento Sanitario Internacional acerca del brote del nuevo coronavirus (2019-nCoV). *Who.int*. 2021. Disponible en: <https://www.who.int/>
3. Gorbalenya A, Baker S. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiology*. 2020;5(4):536-544.
4. V'kovski P, Kratzel A, et al. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nature Reviews Microbiology*. 2020;19(3):155-170.
5. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(13):1199-1207
6. Pedersen SF, Ho YC. SARS-CoV-2: a storm is raging. *J Clin Invest*. 2020 May 1;130(5):2202-5
7. Li J, Huang D et al. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *Journal of Medical Virology*. 2020;93(3):1449-1458.
8. Huang C, Wang Y et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
9. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol*. 2020.
10. Gao Y, Li T, Han M et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *Journal of Medical Virology*. 2020;92(7):791-796.
11. Zhang J, Cao Y, Tan G et al. Clinical, radiological, and laboratory characteristics and risk factors for severity and mortality of 289 hospitalized COVID-19 patients. *Allergy*. 2020;76(2):533-550.
12. Sokolowska M, Lukasik Z, et al. Immunology of COVID-19: Mechanisms, clinical outcome, diagnostics, and perspectives—A report of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI). *Allergy*. 2020;75(10):2445-2476.

13. Ou M, Zhu J, Ji P, Li H, Zhong Z, Li B et al. Risk factors of severe cases with COVID-19: a meta-analysis. *Epidemiology and Infection*. 2020;148(10):310-314.
14. Pingzheng Mo, Yuanyuan Xing et al. Clinical Characteristics of Refractory Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China, *Clinical Infectious Diseases*, 2020;270:1700-1710.
15. Janice Oh H.L., Ken-En Gan S., Bertoletti A., Tan Y.J. Understanding the T cell immune response in SARS coronavirus infection. *Emerg. Microbes Infect.* 2012;1(9): e23.
16. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020;146(1):110-118.
17. Mazzone A, Salvati L, et al. Impaired immune cell cytotoxicity in severe COVID-19 is IL-6 dependent. *J Clin Invest*. 2020;130(9):4694–703.
18. Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol*. 2020; 11:827.
19. Ouyang Y, Yin J, Wang W, Shi H, Shi Y, Xu B, et al. Downregulated gene expression spectrum and immune responses changed during the disease progression in patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020;71(16):2052–60.
20. Wang F, Nie J, Wang H et al. Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia. *The Journal of Infectious Diseases*. 2020;221(11):1762-1769.
21. Ye W, Chen G, Li X, Lan X, Ji C, Hou M et al. Dynamic changes of D-dimer and neutrophil-lymphocyte count ratio as prognostic biomarkers in COVID-19. *Respiratory Research*. 2020;21(1):106-110.
22. Guan W, Ni Z, Hu Y et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(18):1708-1720.
23. Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., Wang, B., Xiang, H., Cheng, Z., Xiong, Y., Zhao, Y., Li, Y., Wang, X. and Peng, Z., 2020. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 323(11), p.1061.
24. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a

- single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020;8(5):475-481.
25. Zhao Q, Meng M, Kumar R, Wu Y, Huang J, Deng Y et al. Lymphopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A systemic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020; 96:131-135.
 26. Chen J, Xu X, Hu J, Chen Q, Xu F, Liang H et al. Clinical course and risk factors for recurrence of positive SARS-CoV-2 RNA: a retrospective cohort study from Wuhan, China. *Aging*. 2020;12(17):16675-16689.
 27. Jilma B et al. Regulation of Adhesion Molecules during Human Endotoxemia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1999;159(3):857-863.
 28. Zheng M, Gao Y, Wang G, Song G, Liu S, Sun D et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cellular & Molecular Immunology*. 2020;17(5):533-535.
 29. C, Parajuli A et al. The utility of peripheral blood leucocyte ratios as biomarkers in infectious diseases: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*. 2019;78(5):339-348.
 30. Yoon N, Son C, Um S. Role of the Neutrophil-Lymphocyte Count Ratio in the Differential Diagnosis between Pulmonary Tuberculosis and Bacterial Community-Acquired Pneumonia. *Annals of Laboratory Medicine*. 2013;33(2):105-110.
 31. De Jager C, Wever P, Gemen E, Kusters R, van Gageldonk-Lafeber A, van der Poll T et al. The Neutrophil-Lymphocyte Count Ratio in Patients with Community-Acquired Pneumonia. *PLoS ONE*. 2012;7(10): 461-465.
 32. Ayça B, Akın F et al. Neutrophil to lymphocyte ratio is related to stent thrombosis and high mortality in patients with acute myocardial infarction. *Angiology*. 2015;66(6): 545-552
 33. Zuin M, Rigatelli G, Picariello C, et al. Correlation and prognostic role of neutrophil to lymphocyte ratio and SYNTAX score in patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc Revasc Med*. 2017;18(8):565-571
 34. Yin Y et al. Prognostic value of the neutrophil to lymphocyte ratio in lung cancer: a meta-analysis. *Clinics (Sao Paulo)* .2015;70(7):524-530

35. Sun S, Cai X, Wang H, He G, Lin Y, Lu B et al. Abnormalities of peripheral blood system in patients with COVID-19 in Wenzhou, China. *Clinica Chimica Acta*. 2020; 507:174-180.