



GOBIERNO DE LA  
CIUDAD DE MÉXICO



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO  
DIRECCIÓN DE FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN MÉDICA E INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN  
MEDICINA INTERNA

ÍNDICE NEUTRÓFILO/LINFOCITO (INL) COMO MARCADOR PRONÓSTICO DE  
MORTALIDAD EN PACIENTES CON COVID 19

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN  
CLÍNICO

PRESENTADO POR  
ESTEFANIA DE LOS ÁNGELES OJENDIS JIMÉNEZ

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN  
MEDICINA INTERNA

MARZO 2019 – FEBRERO 2023  
SEDE HOSPITAL GENERAL TICOMÁN

DIRECTORES DE TESIS:  
DR. JUAN ANTONIO SUÁREZ CUENCA

2022-2023



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.



GOBIERNO DE LA  
CIUDAD DE MÉXICO





GOBIERNO DE LA  
CIUDAD DE MÉXICO



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO  
DIRECCIÓN DE FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN MÉDICA E INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN  
MEDICINA INTERNA

ÍNDICE NEUTRÓFILO/LINFOCITO (INL) COMO MARCADOR PRONÓSTICO DE  
MORTALIDAD EN PACIENTES CON COVID 19

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN  
CLÍNICO

PRESENTADO POR  
ESTEFANIA DE LOS ÁNGELES OJENDIS JIMÉNEZ

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN  
MEDICINA INTERNA

MARZO 2019 – FEBRERO 2023  
SEDE HOSPITAL GENERAL TICOMÁN

DIRECTORES DE TESIS:  
DR. JUAN ANTONIO SUÁREZ CUENCA

2022-2023



GOBIERNO DE LA  
CIUDAD DE MÉXICO



## ÍNDICE NEUTRÓFILO/LINFOCITO (INL) COMO MARCADOR PRONÓSTICO DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON COVID 19

Autor: Estefanía de los Ángeles Ojendis Jiménez

Vo. Bo.

**Dr. José Juan Lozano Nuevo**

Profesor Titular del Curso de Especialización en Medicina Interna

Vo.Bo.

**Dra. Lilia Elena Monroy Ramírez de Arellano**

Directora de Formación, Actualización Médica e Investigación,  
Secretaría de Salud de la Ciudad de México



GOBIERNO DE LA  
CIUDAD DE MÉXICO



Vo. Bo.

Dr. Juan Antonio Suárez Cuenca  
Médico adscrito de Medicina Interna del Hospital General Ticomán



## Dedicatorias

Esta tesis se la dedico a las personas más importantes y amadas de mi vida:  
MI FAMILIA.

Gracias papá, gracias mamá, gracias hermanos; gracias porque a pesar de las circunstancias jamás dejaron de creer y confiar en mí, en mi potencial para lograr mi objetivo.

Gracias papá, por ser siempre un ejemplo de liderazgo y un pilar fundamental en mi formación académica; gracias a ti entendí el significado de vocación médica. Gracias porque en mis momentos de flaqueza en la residencia me animaste a siempre creer en mí y a querer ser una mejor profesionista. Gracias porque jamás me has limitado y porque gracias a ti sé lo que es ser un excelente médico. Eres mi ejemo a seguir.

Gracias mamá porque tú tenacidad siempre me ha inspirado; porque "querer es poder". Me has enseñado a jamás perder de vista mis sueños y metas, que en esta vida nada es fácil, pero con dedicación todo es posible.

Gracias José Enrique por siempre estar en tu papel de hermano mayor, por escucharme cuando más lo he necesitado.

Gracias Victor por haberme encaminado de vuelta al camino cuando lo he necesitado; porque tu constancia y disciplina siempre han sido ejemplos para mí. Gracias porque hemos estado siempre codo a codo en el camino de la especialidad médica, porque cuando ni yo misma creía en mí, tu lo hiciste.

Gracias Jerónimo porque siempre me has enseñado que no importa cuán complicado se torne el camino, siempre hay una luz al final del mismo. Gracias a ti aprendí a ser empática con los pacientes y a ver la vida de una manera diferente . Gracias porque siempre has sido un ejemplo de vida para mí.

¡Gracias por haberlo intentado una y las veces que fueran necesarias!  
¡Gracias por siempre ser y estar para mí, porque sin ustedes, esto no tendría sentido!.

## ÍNDICE

<b>Resumen</b>	<b>8</b>
<b>I. Introducción</b>	<b>8</b>
<b>II. Marco teórico y antecedentes</b>	<b>9</b>
2.1 Marco teórico	9
2.2 Antecedentes	10
<b>III. Planteamiento del problema</b>	<b>11</b>
<b>IV. Justificación</b>	<b>12</b>
<b>V. Hipótesis</b>	<b>13</b>
<b>VI. Objetivo general</b>	<b>13</b>
<b>VII. Objetivos específicos</b>	<b>13</b>
<b>VIII. Metodología</b>	<b>13</b>
8.1 Tipo de estudio	13
8.2 Población de estudio	14
8.3 Muestra	14
8.4 Tipo de muestreo y estrategia de reclutamiento	14
8.5 Variables	15
8.6 Mediciones e instrumentos de medición	20
8.7 Análisis estadístico de los datos	21
<b>IX. Implicaciones bioéticas</b>	<b>22</b>
<b>X. Resultados y análisis</b>	<b>22</b>
<b>XI. Discusión</b>	<b>23</b>
<b>XII. Conclusiones</b>	<b>25</b>
<b>XIII. Limitaciones de estudio</b>	<b>25</b>
<b>XIV. Perspectivas</b>	<b>26</b>
<b>XV. Bibliografía</b>	<b>26</b>
<b>Índice de tablas</b>	
Tabla 1: Características clínico demográficas de pacientes con Covid-19	31
Tabla 2: Características bioquímicas de pacientes con Covid-19	32
Tabla 3: Asociación de diferentes variables con pronóstico de pacientes hospitalizados	33
<b>Índice de figuras</b>	
Figura 1: Comparación de estimaciones de riesgo de variables potencialmente confusoras	34
<b>Anexos</b>	
Anexo 1: Cronograma	35
Anexo 2: Glosario/ abreviaciones	36

## RESUMEN

**Introducción:** El Índice Neutrófilo/linfocito (INL) es el indicador de inflamación más estudiado en diferentes escenarios clínicos (principalmente de tipo infeccioso), destinado a predecir el curso y la gravedad de cuadros agudos.

**Objetivo General:** Determinar un índice Neutrófilo/linfocito  $\geq 12.7$  como factor de riesgo independiente asociado a mortalidad en pacientes confirmados o sospechosos de COVID 19 hospitalizados en el Hospital General Tláhuac y Hospital General Ticomán en el periodo de junio del 2020 a enero del 2021.

**Metodología:** Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, transversal, analítico en pacientes (hombres y mujeres) con diagnóstico de COVID 19 probable o confirmado, hospitalizados en los Hospitales General Tlahuac y Hospital General Ticomán, en el periodo del 01 de Junio del 2020 al 31 de enero del 2021.

**Resúltados:** La edad promedio de los pacientes fallecidos fue  $59.0 \pm 12.0$  años, con predominio del sexo masculino: 67.6%, la comorbilidad más frecuente fue el sobrepeso: 47%, y la mediana de INL fue de  $22.7 \pm 21.9$  (con una  $p:0.01$  frente al grupo de pacientes vivos); y el punto de corte de INL  $\geq 12.7$  permitió calcular un riesgo de mortalidad de OR 2.42 (IC95 0.94 a 6.1),  $p=0.05$ .

**Conclusiones:** El Índice Neutrófilo/Linfocito  $\geq 12.7$  es un marcador pronóstico de mortalidad útil en pacientes con COVID-19, ya que es una herramienta accesible que se encuentra al alcance del personal encargado de la atención médica.

## I. INTRODUCCIÓN

El Índice Neutrófilo/linfocito (INL) es el indicador de inflamación más estudiado en diferentes escenarios clínicos: diversos tipos de cáncer, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica, síndromes coronarios, enfermedad cerebrovascular y tromboembolismo pulmonar, entre otros; sin embargo, ha sido difícil establecer un valor de corte preciso y útil.

Asimismo, se ha considerado un parámetro de inflamación destinado a predecir el curso y la gravedad de cuadros agudos. Ha sido utilizado principalmente en sepsis y en enfermedades que cursan con inflamación crónica.

Una de las ventajas de este parámetro es que utiliza elementos simples y de fácil acceso como el conteo de varias líneas de células sanguíneas, que se obtienen a través de una biometría hemática, además de su bajo costo y reproducibilidad. La principal desventaja radica en la necesidad de obtener puntos de corte, ya que tienden a variar de una población a otra, así como de una patología a otra. En diferentes condiciones inflamatorias se han reportado valores de INL  $> 10$  en casos de sepsis (uno de los principales escenarios en donde ha sido estudiado), INL  $> 5$  en patologías oncológicas y un INL  $> 3$  en enfermedades cardiovasculares graves; los resultados fueron variables según el proceso estudiado.

El COVID-19, que es una enfermedad caracterizada por un estado pro-inflamatorio y por síntomas respiratorios leves o neumonía severa, afecta a adultos jóvenes, seguidos de adultos mayores. Se ha encontrado evidencia de individuos previamente sanos que han fallecido a causa de la enfermedad, sin contar siempre con elementos predictivos de severidad como la proteína C reactiva, Procalcitonina, Dímero D y Ferritina, entre otros, ya que dichos elementos no se encuentran siempre disponibles en unidades hospitalarias ya sea por su costo o por su poca accesibilidad; por lo que establecer marcadores más accesibles, de menor costo y mayor reproducibilidad constituye una preocupación actual.

En un estudio realizado en China con 116 pacientes afectados por COVID-19 se encontró un INL de 2.9 era factor pronóstico de gravedad en este tipo de patología. Por lo que la disminución de linfocitos y el aumento del INL son las anomalías más evidentes relacionados con la gravedad de la enfermedad y la clasificación clínica; no siendo así los únicos cambios encontrados en parámetros bioquímicos de la biometría hemática.

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

### **2.1 Marco teórico**

Un grupo de casos de Neumonía de origen desconocido fue reportado en Wuhan, China, provocando una gran preocupación entre los funcionarios de Salud a fines de diciembre del 2019. Por lo que, el 31 de diciembre del mismo año la Comisión Municipal de Salud de Wuhan emitió una alerta; un equipo de respuesta rápida del Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de China fue enviado para combatir dichos casos; se emitió una notificación a la Organización Mundial de la Salud (OMS) (1-3). El 30 de enero de 2020, la OMS designó un brote de un nuevo coronavirus nunca antes visto en humanos como una "emergencia de salud pública de interés internacional"; a esto le siguió la declaración de pandemia el 11 de marzo de 2020 por la misma organización (4,5).

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es una enfermedad respiratoria inducida por un nuevo coronavirus (síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 [SARS-COV2]) que causa una morbilidad y mortalidad sustanciales (6,7). La mayoría de las personas con COVID-19 tienen solo síntomas leves o síntomas no complicados, pero aproximadamente del 10 % al 15 % tiene una enfermedad moderada o grave que requiere hospitalización y soporte de oxígeno, y del 3 % al 5 % requiere ingreso en una unidad de cuidados intensivos (UCI) (8). Los síntomas graves de infección respiratoria aguda aparecieron en la etapa temprana de esta neumonía, con casos exacerbados en los que los pacientes desarrollaron síndrome

de dificultad respiratoria aguda (SDRA), shock séptico, acidosis metabólica y disfunción de la coagulación (9). La edad avanzada, el sexo masculino y las enfermedades concomitantes son factores de riesgo de mortalidad (10).

La inflamación juega un papel clave en el desarrollo de COVID-19 y es probable que sea un factor importante en su pronóstico. La respuesta inmunitaria innata a la infección respiratoria se caracteriza por una entrada de neutrófilos a los pulmones, en particular a los alvéolos (11). Sin embargo, los altos niveles de infiltración de neutrófilos pueden provocar daño tisular colateral, estasis vascular y citotoxicidad. Estudios previos han demostrado que una liberación sostenida de citoquinas antiinflamatorias puede conducir a una apoptosis generalizada de los linfocitos, lo que resulta en linfopenia (12). Específicamente para la pandemia actual, se han demostrado altos niveles de neutrófilos circulantes en pacientes con COVID-19; y un metanálisis publicado recientemente con una n= 660 pacientes en total informó linfopenia en más del 40 % de los casos de COVID-19 (13).

El Índice Neutrófilo/linfocito (INL), refleja esta respuesta inflamatoria sistémica y utiliza parámetros bioquímicos disponibles en casi todos los laboratorios. Ya sea que este índice se mida de forma aislada o en combinación con otros factores de riesgo, se ha identificado como un marcador útil para distinguir los casos graves de los casos leves/moderados por COVID-19 (14-16). Sin embargo, se sabe poco sobre el valor del INL en términos de predicción de la condición clínica de la enfermedad (p. ej., progresión leve/moderada a grave/crítica, deterioro grave a crítico) y resultados clínicos graves (p. ej., shock, muerte). En pacientes con neumonía comunitaria, INL > 7.2 ha sido asociado a complicaciones respiratorias severas y/o muerte. Para SARS-CoV-2 en Asia un INL >3 se ha asociado a complicaciones hospitalarias e ingreso a terapia intensiva, así como una alta mortalidad.

## 2.2 Antecedentes

El manejo rápido y oportuno de los pacientes es importante para reducir la mortalidad por COVID-19. En China, la incidencia informada de enfermedades graves en pacientes con COVID-19 fue del 17,7% en Wuhan, del 10,4% en la provincia de Hubei y del 7,0% en áreas fuera de la provincia de Hubei (17). De acuerdo con un estudio reciente de Guan, que informó las características clínicas de paciente con COVID-19 en China a través de un análisis de 1099 pacientes, 173 (15,7%) presentaban enfermedad grave, con una mortalidad del 8,1%, significativamente superior a la del grupo pacientes no graves (18). La mortalidad de los pacientes con COVID-19 en China estuvo entre el 38,5 y el 49,0 % (19). Por lo que, es imperativo reconocer las características clínicas de los pacientes, así como tener al alcance del personal encargado de brindar atención médica herramientas para poder clasificar de una

manera rápida y sencilla a los pacientes con riesgo de mortalidad. Una de estas herramientas es justamente el cálculo del Índice Neutrófilo/Linfocito.

Han sido reportados varios estudios, principalmente en Asia con diversos puntos de corte de INL como factor pronóstico de mortalidad, pero principalmente como pronóstico de enfermedad severa. Jingyuan Liu y cols., realizaron un estudio para evaluar al INL como predictor de enfermedad severa en pacientes con COVID-19 en etapas tempranas, fueron analizados 115 pacientes, los resultados mostraron que este índice fue el factor pronóstico más importante de progresión de la enfermedad, seguido de la edad. El punto de corte que manejaron fue  $INL \geq 3.12$ ; relacionando este corte con una edad  $>50$  años, predecía en un 50% la progresión a enfermedad severa por COVID-19 (20).

Zhi-Yong Zeng y colaboradores realizaron un estudio utilizando el INL como marcador pronóstico de progresión de enfermedad y de resultados adversos graves en pacientes con COVID-19, encontrando que un  $INL \geq 2,6937$  tenía una sensibilidad del 82% para predecir shock y una sensibilidad del 92,9% para predecir mortalidad (21).

Es muy importante que la población participante en los dos estudios que previamente citamos, posee características sociodemográficas diferentes a la población Mexicana. Nuestra población se encuentra entre los primeros lugares de sobrepeso y obesidad, tiene una alta prevalencia de Diabetes Mellitus tipo 2 e Hipertensión arterial sistémica. Dichas características hacen que nuestra población de estudio se encuentre en un estado pro-inflamatorio, y por ende los puntos de corte del Índice Neutrófilo/linfocito varíen en gran medida a los propuestos en Asia. Es aquí en donde recae la importancia de establecer con Medicina basada en evidencias un punto de corte útil en población Mexicana de INL, para poder así establecer un pronóstico en la mortalidad de los pacientes con COVID-19.

### **III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Es de suma importancia saber identificar de una manera sencilla, práctica y oportuna, cuáles son los factores predisponentes de una mala evolución en pacientes con COVID-19, para así poder optimizar las estrategias de cuidados, y poder evitar en la medida de lo posible, complicaciones y/o secuelas relacionadas a la misma. La tendencia en padecimientos de carácter infeccioso es emplear y combinar biomarcadores y signos vitales con puntajes de riesgo, para poder encontrar predictores de severidad y mortalidad.

El espectro clínico de la infección por SARS-CoV-2 va desde una infección asintomática y enfermedad leve del tracto respiratorio superior, hasta una neumonía

viral grave con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Se han descrito múltiples factores que aumentan el riesgo de hospitalización asociada a COVID-19, tales como la presencia de comorbilidades, principalmente Hipertensión arterial sistémica, diabetes tipo 2, obesidad; y edad avanzada. Todos estos factores, que son comunes en México, han incrementado la demanda de atención hospitalaria, por lo que se requieren estrategias rápidas y económicas para clasificar tempranamente a los pacientes con mayor riesgo de muerte. Los hospitales que brindan atención médica a este tipo de pacientes cuentan con acceso fácil a biomarcadores necesarios para la realización de un Índice neutrófilo linfocito.

El índice neutrófilo/linfocito (INL) ha tomado interés como biomarcador sérico para definir la gravedad de los padecimientos infecciosos. Cataudella y cols., han reportado la relación proporcional del INL con la gravedad de la neumonía adquirida en la comunidad y algunos desenlaces adversos (por ejemplo bacteremia y mortalidad a corto plazo). De forma interesante se ha observado que puede ser predictor de mortalidad en unidades de cuidados intensivos; se han realizado estudios en población Mexicana para poder conocer un punto de corte de INL que se encuentre directamente relacionado con mortalidad.

Se han descrito en Europa y Asia principalmente, puntos de corte y/o valores de INL que predicen la severidad o mortalidad en sus poblaciones. Sin embargo estos valores son variables, y no se han descrito como tal en población Mexicana. El poder saber un valor determinado de este índice nos ayudará a poder tomar mejores decisiones terapéuticas, y a poder clasificar de una manera adecuada al paciente. Por lo que esta investigación tendrá como objetivo estudiar si ¿El índice Neutrófilo/linfocito  $\geq$  a 12.7 ha sido asociado con mayor mortalidad en pacientes hospitalizados por caso sospechoso o confirmado de COVID 19?.

#### **IV. JUSTIFICACIÓN**

El presente proyecto está enfocado al estudio de la asociación del Índice neutrófilo/linfocito  $\geq$  12.7 y su asociación con mortalidad en pacientes hospitalizados por caso sospechoso o confirmado de COVID-19 en hospitales de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México; debido a que se ha identificado al INL como un marcador pronóstico de progresión a enfermedad severa en pacientes con COVID-19. Por lo anterior, es necesario analizar la relación entre este índice y la gravedad de la infección por COVID-19; para así poder identificar a la población con mayor riesgo de mortalidad.

Con los resultados obtenidos se espera encontrar un punto de corte útil de INL o un valor establecido para población Mexicana, que nos permita tomar decisiones

certeras basadas en evidencia médica, y poder así disminuir la mortalidad en pacientes infectados por SARS-COV2.

A la fecha no se han realizado estudios en población mexicana relacionados con este tema, por lo que consideramos relevante su ejecución.

## **V. HIPÓTESIS**

**HIPÓTESIS NULA:** El índice Neutrófilo/ linfocito  $>12.7$  no es un factor de riesgo independiente asociado a mayor riesgo de severidad y mortalidad en pacientes con síndrome de insuficiencia respiratoria secundaria a COVID 19.

**HIPÓTESIS ALTERNA:** El índice Neutrófilo/linfocito  $>12.7$  es un factor de riesgo independiente asociado a mayor riesgo de severidad y mortalidad en pacientes con síndrome de insuficiencia respiratoria secundaria a COVID 19.

## **VI. OBJETIVO GENERAL**

Determinar un índice Neutrófilo/linfocito mayor a 12.7 como factor de riesgo independiente asociado a mortalidad en pacientes confirmados o sospechosos de COVID 19 hospitalizados en el Hospital General Tláhuac y Hospital General Ticomán en el periodo de junio del 2020 a enero del 2021.

## **VII. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Evaluar la mortalidad secundaria a COVID 19 de pacientes con un índice Neutrófilo/linfocito mayor a 12.7 en el periodo de Junio del 2020 a enero del 2021.
- Determinar características clínicas y bioquímicas de los pacientes con diagnóstico de COVID 19.
- Evaluar la mortalidad de pacientes hospitalizados en los hospitales “General de Tlahuac” y “General de Ticoman” en el periodo de junio del 2020 a enero del 2021.
- Cuantificar la tasa de mortalidad de pacientes con síndrome de insuficiencia respiratoria moderado-severo por COVID 19 hospitalizados en el Hospital General Tlahuac en el periodo de junio del 2020 a enero del 2021.

## **VIII. METODOLOGÍA**

8.1 Tipo de estudio:

Objeto de estudio: Clínico

Fuente de obtención de datos: Secundario

Tiempo en el que se estudia: Transversal

Control de variables: Observacional

Propósito: Analítico

Enfoque de Investigación: Cualitativo

## 8.2 Población de estudio

Pacientes (hombres y mujeres) con diagnóstico de COVID 19 probable o confirmado, hospitalizados en los Hospitales General Tlahuac y Hospital General Ticomán, en el periodo del 01 de Junio del 2020 al 31 de enero del 2021.

### Sujeto de estudio

Pacientes igual o mayores de 18 años de edad, que ingresan con diagnóstico de COVID 19 probable o confirmado.

## 8.3 Cálculo de la muestra:

$$\frac{(7.849)^2 * 0.49(1-0.49)(1.3+1)}{(0.15)^2(1.3)} = 32$$

## 8.4 Tipo de muestreo y estrategia de reclutamiento:

-Por conveniencia

-Consecutiva

-Se obtuvieron datos de pacientes hospitalizados en Hospital General Ticoman y Hospital General Tláhuac de la Secretaria de Salud de la Ciudad de México, con diagnóstico confirmado o probable de COVID-19. Tomando en cuenta los datos de aquellos pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión y que no presentaran criterios de no inclusión y de eliminación.

### Criterios de Inclusión:

-Pacientes  $\geq 18$  años con diagnóstico por COVID 19.

-Disponibilidad de estudios bioquímicos para el cálculo del índice Neutrófilo/linfocito.

-Pacientes que cuenten con estudio tomográfico de tórax sugestiva de infección por SARS COV2.

-Pacientes que cuenten con prueba PCR positiva para infección por SARS COV2.

-Pacientes que cuenten con prueba rápida positiva para infección por SARS COV2.

### Criterios de exclusión:

-Pacientes con antecedentes de Enfermedades inmunológicas, ingesta crónica de esteroides, enfermedades hematológicas.

-Pacientes que no autorien participar en el estudio.

### Criterios de eliminación:

-Pérdida de los datos del paciente.

### 8.6 Variables:

Variable	Tipo de variable	Definición operativa	Unidad de medida	Instrumento de medición
Edad	Cuantitativa discreta	Lapso de tiempo que transcurre desde el nacimiento hasta el momento de referencia	Años	Expediente clínico
Sexo	Cualitativa dicotómica nominal	Proceso mediante el cual individuos biológicamente diferentes se convierten en mujeres y hombres	Femenino o masculino	Expediente clínico
Diabetes Mellitus tipo 2	Cualitativa nominal	Enfermedad metabólica caracterizada por una elevación inapropiada de la glucosa en sangre (hiperglucemia), que da lugar a complicaciones crónicas por afectación de grandes y pequeños vasos, así como de nervios.	Presente o ausente	Expediente clínico

Variable	Tipo de variable	Definición operativa	Unidad de medida	Instrumento de medición
Hipertensión Arterial sistémica	Cualitativa nominal	Enfermedad crónica controlable de etiología multifactorial, que se caracteriza por un aumento sostenido de las cifras de la presión arterial sistólica por arriba de 140 mmHg y/o de la presión arterial diastólica igual o mayor a 90 mmHg.	Presente o ausente	Expediente clínico
Enfermedad renal crónica	Cualitativa nominal	Enfermedad crónica caracterizada por el deterioro progresivo e irreversible de la función renal.	Presente o ausente	Expediente clínico
Sobrepeso	Cualitativa nominal	Índice de masa corporal mayor o igual a 25, pero menor de 30.	Presente o ausente	Índice de masa corporal
Obesidad	Cualitativa nominal	Índice de masa corporal mayor o igual a 30.	Presente o ausente	Índice de masa corporal
Tabaquismo	Cualitativa nominal	Consumo crónico de tabaco	Presente o ausente	Expediente clínico

Variable	Tipo de variable	Definición operativa	Unidad de medida	Instrumento de medición
Linfocitos	Cuantitativa continua	Célula blanca o incolora de la sangre y la linfa, que puede trasladarse a diversos lugares del cuerpo con funciones defensivas.	Microlitros	Prueba de laboratorio
Neutrófilos	Cuantitativa continua	Leucocitos de tipo granulocito también denominados polimorfonucleares.	Microlitros	Prueba de laboratorio
INL	Cualitativa dicotómica	Cociente entre el número absoluto de neutrófilos y el número absoluto de linfocitos	$> 0 < 12.7$	Índice
Mortalidad	Cualitativa dicotómica	Cantidad de personas que mueren en un lugar y en un período de tiempo	Vivo o muerto	Expediente clínico
Dimero D	Cuantitativa continua	Principal producto de la degradación de la fibrina	ng/ml	Expediente clínico

Variable	Tipo de variable	Definición operativa	Unidad de medida	Instrumento de medición
Proteína C Reactiva	Cuantitativa continua	Reactante de fase aguda. Se secreta hacia la circulación sanguínea pocas horas después del inicio de una infección o de un proceso inflamatorio.	mg/L	Expediente clínico
Ferritina	Cuantitativa continua	Proteína encargada de almacenar el hierro intracelular	ng/dL	Expediente clínico
Deshidrogenasa láctica	Cuantitativa continua	Proteína enzimática que actúa sobre piruvatos y lactatos para producción de energía.	U/L	Expediente clínico
Procalcitonina	Cuantitativa continua	Reactante de fase aguda. Péptido precursor de la calcitonina.	ng/ml	Expediente clínico
Fosfatasa alcalina	Cuantitativa continua	Enzima hidrolasa responsable de eliminar grupos de fosfatos de varios tipos de moléculas como nucleótidos.	U/L	Expediente clínico

Variable	Tipo de variable	Definición operativa	Unidad de medida	Instrumento de medición
Glucosa	Cuantitativa continua	Monosacárido simple	mg/dL	Expediente clínico
Creatinina	Cuantitativa continua	Producto final del metabolismo de la creatina, que se encuentra en el tejido muscular y en la sangre, se excreta por la orina.	mg/dL	Expediente clínico
BUN	Cuantitativa continua	Nitrógeno en la sangre que viene de la urea.	mg/dL	Expediente clínico
Urea	Cuantitativa continua	Sustancia formada por la descomposición de proteínas en el hígado.	mg/dL	Expediente clínico
Colesterol total	Cuantitativa continua	Sustancia cerosa, parecida a la grasa, que elabora el hígado; se encuentra en la sangre y en todas las células del cuerpo.	mg/dL	Expediente clínico
Triglicéridos	Cuantitativa continua	Tipo de lípidos	mg/dL	Expediente clínico

Variable	Tipo de variable	Definición operativa	Unidad de medida	Instrumento de medición
Hemoglobina	Cuantitativa continua	Proteína de los glóbulos rojos que lleva oxígeno de los pulmones al resto del cuerpo.	g/dL	Expediente clínico
Plaquetas	Cuantitativa continua	Células sanguíneas llamadas trombocitos y ayudan a que la sangre se coagule.	10 <sup>3</sup> /uL	Expediente clínico
Peso	Cuantitativa continua	Número de kilogramos al momento del estudio.	Kilogramo	Balanza
Talla	Cuantitativa continua	Estatura de una persona al momento del estudio.	Metros	Estadímetro
Índice de Masa Corporal	Cuantitativa continua	Razón matemática que asocia el peso y la talla de un individuo.	Kg/m <sup>2</sup>	Expediente clínico

### 8.6 Mediciones e instrumentos de medición

Se incluyeron a 75 pacientes que ingresaron a hospitalización en los Hospitales: Hospital General Ticomán y Hospital General Xoco de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México, en el periodo comprendido del 01 de junio del 2020 al 31 de enero del 2021, con diagnóstico confirmado o probable de COVID-19. Se tomaron en cuenta aquellos pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión y que no presentarán criterios de no inclusión y/o criterios de eliminación. Posterior a la captación de dicha población, se procedió a la recolección de datos a través del

expediente clínico y se divide a dicha población de estudio en dos grupos, dependiendo del punto de corte de INL establecido para estudio de esta tesis: 12.7.

Se realizó una base de datos en el programa Excel, en la cual se asignó un número de folio a cada uno de los pacientes de la población de estudio (cabe recalcar que en ningún momento se utilizó el nombre completo de los pacientes, esto para mantener la confidencialidad de los datos de cada uno de ellos); se recabaron variables demográficas, tales como: sexo, edad, comorbilidades; así como variables bioquímicas neutrófilos, linfocitos, hemoglobina, plaquetas, glucosa, urea, BUN, creatinina, Fostasa alcalina, Deshidrogenasa láctica, Procalcitonina, Dímero D, Ferritina, Proteína C Reactiva, Colesterol total, Triglicéridos. Siendo los de mayor objeto de estudio los neutrófilos y linfocitos, esto para poder calcular el Índice Neutrófilo/Linfocito. Aún no se cuenta con una sensibilidad y especificidad estimada para este índice, ya que no se ha reportado un punto de corte útil en población Mexicana, que nos ayude a predecir la mortalidad en pacientes con COVID-19.

Los parámetros bioquímicos se recabaron de estudios de laboratorio realizados a los pacientes dentro de la primera hora de ingreso a hospitalización. La muestra de sangre para dichos estudios fue tomada por personal de Enfermería que se encontraba en áreas aisladas para la atención de pacientes COVID-19 de ambos hospitales.

#### 8.7 Análisis estadístico de los datos

La estadística analítica empleará Chi 2 o Prueba exacta de Fisher de acuerdo con la distribución de la muestra, en caso de estudiar variables ordinales. En caso de variables cuantitativa y nominal se hará descripción demográfica de las variables con media, mediana, moda y desviación estándar.

Se realizará análisis de Kolmogorov Smirnov para determinar la normalidad de la distribución de los datos, para escoger el tipo de prueba, ya sea paramétrica o no paramétrica. La diferencia en las medias de cada variable analizada en cada uno de los grupos será evaluada con T de Student para grupos independientes. En el caso de no tener una distribución normal se utilizará una prueba no paramétrica.

Se realizará evaluación de supervivencia con curvas de Kaplan Meier y prueba de rangos logarítmicos para evaluar la diferencia entre las curvas de ambos grupos según el punto de corte del índice. Se realizarán pruebas de correlación de Pearson para variables cuantitativas continuas.

Se tomará en cuenta un valor de  $P < 0.05$  para significancia estadística en todas las pruebas.

## **IX. IMPLICACIONES ÉTICAS**

Se presentó el protocolo al Comité de Ética del Hospital General “Dr. Rubén Leñero” con fecha de registro 25 de Mayo del 2022, siendo aprobado el 07 de Junio del 2022, con número de registro 205 – 010 – 20 – 22 y código de registro a Nivel Central: 1010103522.

Se considera una INVESTIGACIÓN SIN RIESGO, según lo descrito en el Artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, que a la letra señala:

Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta. (22)

No existe riesgo alguno para la población de estudio, no se obtendrán datos personales que los identifiquen en el estudio. A su vez, los investigadores no corren riesgo alguno ya que solamente se revisarán expedientes y no estarán expuestos a algún riesgo potencial durante el estudio.

## **X. RESULTADOS Y ANÁLISIS**

Este estudio tuvo como principal objetivo la determinación del Índice Neutrófilo/Linfocito (INL) como marcador pronóstico de mortalidad en pacientes con COVID -19; es decir determinar la asociación entre un INL >12.7 y mortalidad en dichos pacientes.

Posterior al proceso de inclusión, no inclusión y eliminación, se incluyeron un total de 75 pacientes, que constituyeron la población de estudio, caracterizada por una media de edad  $52.3 \pm 13.0$ , de los cuales el 49% eran hombres. La principal comorbilidad presente en este grupo de estudio fue el Sobrepeso con un 42.6% ( $p: 0.66$ ), sin tener significancia estadística entre ambos grupos; seguida Obesidad con un 38.6%. La comorbilidad que estuvo menos frecuente fue la Enfermedad Renal crónica, siendo el 2.6% del total de la población de estudio. (Tabla 1)

Este grupo se subdividió de acuerdo a la mortalidad, y se exploró la normalidad de la distribución de los datos en cada variable, para escoger el tipo de prueba, ya sea paramétrica o no paramétrica. Se observaron diferencias con significancia estadística

en las variables de PCR, Ferritina, DHL, Glucosa, Creatinina, BUN, Neutrófilos y en el objeto de estudio de este trabajo: Índice Neutrófilo/Linfocito. (Tabla 2)

Para el análisis de asociación del Índice Neutrófilo/Linfocito con mortalidad, se estableció un punto de corte de 12.7, basado en la mediana de la distribución de datos. Este punto de corte permitió evaluar un riesgo de mortalidad de OR 2.42 (IC95 0.94 a 6.1),  $p=0.05$ . De acuerdo al punto de corte establecido de INL para división de los grupos, se encontró que en el grupo de  $INL >12.7$ , 21 pacientes fallecieron y 16 se egresaron a sus domicilios; por el contrario en el grupo de  $INL <12.7$  se encontró que 23 pacientes se egresaron a sus domicilios y 13 pacientes fallecieron; encontrando así un número mayor de defunciones en el primer grupo. Con estos resultados se obtuvieron un total de 34 defunciones, equivalente a un 45% del total de nuestra muestra ( $n=75$ ).

Adicionalmente, se obtuvieron las estimaciones de riesgo de variables potencialmente confusoras (tabla 3), de acuerdo al análisis clínico-demográfico inicial, tales como: Dímero D OR 0.56 (IC95 0.23 a 1.38),  $p: 0.15$ ; Glucosa OR 0.68 (IC95 0.27 a 1.70),  $p: 0.27$ ; Creatinina OR 0.75 (IC95 0.30 a 1.87),  $p: 0.35$ ; PCR OR 0.76 (IC95 0.27 a 2.12),  $p: 0.39$ ; y se muestran de forma comparativa (Figura 1). Con estos resultados de análisis de riesgo asociado se puede inferir que el Índice Neutrófilo/Linfocito a pesar de no resultar o encontrarse clínica ni estadísticamente significativas, si fue una tendencia mayor que las variables potencialmente confusoras.

## **XI. DISCUSIÓN**

El presente trabajo de investigación clínica tiene como finalidad establecer un punto de corte útil de Índice Neutrófilo/linfocito en población Mexicana con COVID-19, para que esta cifra pueda tener un valor pronóstico de mortalidad. Dicho punto de corte aún no ha sido establecido con precisión para esta patología. Se han descrito puntos de corte en revisiones académicas para diversas patologías en población Mexicana, principalmente de índole infeccioso o patologías quirúrgicas y oncológicas.

Se han descrito puntos de corte de INL en patologías del tracto respiratorio, tales como Neumonías adquiridas en la comunidad de diversas etiologías; sin embargo estos valores han sido variables. Tal es el caso del estudio realizado por Che-Morales y cols., en el cual se utiliza el INL como biomarcador sérico asociado a Neumonía adquirida en la comunidad, dicho estudio tiene como punto de corte un  $INL \geq 7.2$ , este punto de corte fue útil para identificar pacientes con neumonía grave y riesgo de complicaciones con base en la escala de PSI que son atendidos en un servicio de Urgencias, teniendo una certeza moderada para asociarse con PSI Clase III o mayor (23). Esto a su vez demuestra que el INL fue mayor conforme mayor gravedad de la

neumonía; reforzando así los resultados obtenidos en este trabajo, es decir que a mayor índice neutrófilo/linfocito mayor riesgo de mortalidad y complicaciones.

Una revisión más reciente realizada por Zamora-Cervantes y cols., (24) en pacientes ingresados en Hospitales de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México (como nuestra población de estudio); describió el INL como predictor de morbilidad y mortalidad en Neumonía por Influenza, tomando un corte de INL >7, sin encontrarse una asociación estadísticamente significativa entre un mayor INL y mayor riesgo de mortalidad, con una supervivencia de 7 días (IC95 3.62-10.37); sin embargo las características demográficas como sexo y edad son opuestas a las de nuestra población de estudio, ya que predomina el sexo femenino y la mediana de edad es menor, siendo de  $38 \pm 14.8$ ; un dato asociado con la gravedad y mayor mortalidad en este estudio fue la presencia de obesidad, hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus tipo 2.

Cabe destacar que ambos estudios analizados previamente se describe una alta prevalencia de Diabetes mellitus tipo 2, así como de Hipertensión arterial sistémica; este panorama no dista mucho de la realidad que se vive en pacientes infectados por SARS-COV2, se han reportado prevalencias que van desde el 5% hasta el 36%(25), en el caso de nuestros pacientes se reporto en ambas patologías el 25% de prevalencia.

Los estudios multicéntricos han demostrado que los pacientes con COVID-19 tenían una mediana de edad de 52 (26), que es similar a nuestro hallazgo con una mediana de  $52.3 \pm 13.0$ . En los pacientes fallecidos, el número de pacientes con hipertensión y diabetes mellitus tipo fue relativamente alto. Los resultados de este estudio concuerdan con numerosos estudios previos en los que se demostró que las comorbilidades se encuentran con mayor frecuencia en los casos graves y/o en defunciones (27,28).

Debido a las grandes ventajas (económicas, presentes en la mayoría de los servicios de hospitalización, rápidos) que ofrece realizar una biometría hemática en pacientes, varios estudios han reportado características de perfiles hematológicos en personas con COVID-19, como que los niveles de hemoglobina y plaquetas fueron más altos en los pacientes fallecidos comparados con los pacientes vivos. Por el contrario, el número de linfocitos y de plaquetas fueron menores (29,30,31). Con estos estudios se puede llegar a la conclusión que en la mayoría de los entornos de atención clínica se practica de manera rutinaria la toma de exámenes sanguíneos de laboratorio, siendo el más recurrente la biometría hemática; y como ya es bien sabido gracias a la bibliografía, el padecer de una infección por SARS-COV2 provoca una respuesta pro-inflamatoria e hipercoagulante. Este tipo de respuesta pueden medirse y cuantificarse durante el ingreso de los pacientes a hospitalización, para poder

identificar a los pacientes con alto riesgo de mortalidad; es aquí donde recae la importancia de calcular el Índice Neutrófilo/linfocito en estos pacientes, ya que la mayoría de ellos cuenta con este tipo de estudios.

Han sido reportados varios estudios en la bibliografía que demostraron que medir un Índice neutrófilo/linfocito al ingreso a hospitalización y de manera aislada, puede ser usado como predictor efectivo de deterioro y de resultados graves en pacientes con COVID-19 (32). Otro estudio reportado demostró que un INL alto es un predictor independiente de mortalidad hospitalaria de COVID-19 (33). Tal es el caso de los resultados de nuestro estudio, que demuestran que un Índice Neutrófilo/Linfocito  $\geq 12.7$  es un marcador pronóstico útil de mortalidad en pacientes con COVID-19 con un OR 2.42 (IC95 0.94 a 6.1),  $p=0.05$ .

## **XII. CONCLUSIONES**

El Índice Neutrófilo/Linfocito  $>12.7$  es un marcador pronóstico de mortalidad útil en pacientes con COVID-19, ya que es una herramienta accesible que se encuentra al alcance del personal encargado de la atención médica; además el cálculo del mismo no involucra o no genera un costo agregado para la Institución de Salud en la que se encuentre el paciente porque utiliza parámetros de la biometría hemática, que como mencionamos con anterioridad es un estudio bioquímico que se solicita de rutina al ingreso de cada paciente. Por consiguiente, al reconocer de una manera oportuna a los pacientes que se encuentren dentro de este grupo (INL $>12.7$ ) se les podrá brindar un tratamiento adecuado con mayor rapidez, encaminado a disminuir el riesgo de mortalidad que existe en ellos. La edad promedio de los pacientes fallecidos fue  $59.0 \pm 12.0$  años, con predominio del sexo masculino: 67.6%, la comorbilidad más frecuente fue el sobrepeso: 47%, y la mediana de INL fue de  $22.7 \pm 21.9$  (con una  $p:0.01$  frente al grupo de pacientes vivos); y el punto de corte de INL  $>12.7$  permitió calcular un riesgo de mortalidad de OR 2.42 (IC95 0.94 a 6.1),  $p=0.05$ .

Es de suma importancia recordar que las 3 principales comorbilidades presentes en el grupo de pacientes fallecidos son: Sobrepeso, Obesidad, Diabetes mellitus tipo 2; mismas patologías que se encuentran con una alta prevalencia, y que per sé mantienen al organismo en un estado pro-inflamatorio, que se ve exacerbado al agregarse la infección por SARS-COV2.

## **XIII. LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Una de las mayores limitantes en este estudio fue que los datos de nuestra población de estudio fueron obtenidos retrospectivamente de los expedientes clínicos. Otra limitante encontrada en este estudio, es el estrato socioeconómico bajo en el que se encontraban la mayoría de los pacientes de nuestra muestra; viéndose reflejado en

un no adecuado estilo de vida (mala alimentación y por ende sobrepeso u obesidad), y en un mal control de sus enfermedades de base; por lo que los resultados obtenidos pudieran no reflejar la realidad de otros hospitales.

Por último, pero no menos importante la cantidad de pacientes evaluados pudo no haber sido la adecuada para evaluar de mejor manera la influencia de las variables confusorias respecto al INL.

#### **XIV. PERSPECTIVAS**

Para tener un mayor alcance en estudios posteriores, consideramos necesario realizar:

- Una asociación del INL con escalas ya establecidas de severidad, como por ejemplo APACHE, SAPS, etcétera.
- Realizar un análisis multivariado del INL con las variables confusorias que resultaron estadísticamente significativa.
- Evaluar la sensibilidad y especificidad de este índice.
- Evaluar a los pacientes con un  $INL > 12.7$  + parámetros gasométricos para clasificar al paciente de acuerdo a su severidad y al riesgo que pudiera tener para ventilación mecánica invasiva.

#### **XV. BIBLIOGRAFÍA**

1. Chavez, S., Long, B., Koyfman, A., & Liang, S. Y. (2021). Coronavirus Disease (COVID-19): A primer for emergency physicians. *The American Journal of Emergency Medicine*, 44, 220–229. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.03.036>
2. Hermine, O., Mariette, X., Tharoux, P. L., Resche-Rigon, M., Porcher, R., Ravaut, P., Bureau, S., Dougados, M., Tibi, A., Azoulay, E., Cadranet, J., Emmerich, J., Fartoukh, M., Guidet, B., Humbert, M., Lacombe, K., Mahevas, M., Pene, F., Pourchet-Martinez, V., . . . Renet, S. (2021). Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia. *JAMA Internal Medicine*, 181(1), 32. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6820>
3. Chavez, S., Long, B., Koyfman, A., & Liang, S. Y. (2021b). Coronavirus Disease (COVID-19): A primer for emergency physicians. *The American Journal of Emergency Medicine*, 44, 220–229. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.03.036>
4. *Statement on the second meeting of the international health Regulations (2005) Emergency committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV)*. (2020, 31 enero). World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international->

- health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov)
5. *Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV)*. (2020b, enero 31). World Health Organization. [https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov))
  6. Wu, Z., & McGoogan, J. M. (2020). Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. *JAMA*, 323(13), 1239. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
  7. Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., . . . Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395(10223), 497–506. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30183-5)
  8. Beigel, J. H., Tomashek, K. M., Dodd, L. E., Mehta, A. K., Zingman, B. S., Kalil, A. C., Hohmann, E., Chu, H. Y., Luetkemeyer, A., Kline, S., Lopez De Castilla, D., Finberg, R. W., Dierberg, K., Tapson, V., Hsieh, L., Patterson, T. F., Paredes, R., Sweeney, D. A., Short, W. R., . . . Lane, H. C. (2020). Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *New England Journal of Medicine*, 383(19), 1813–1826. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2007764>
  9. Kofi Ayithey, F., Dzuvor, C., Kormla Ayithey, M., Bennita Chiwero, N., & Habib, A. (2020). Updates on Wuhan 2019 novel coronavirus epidemic. *Journal of Medical Virology*, 92(4), 403–407. <https://doi.org/10.1002/jmv.25695>
  10. Wu, J., Liu, J., Zhao, X., Liu, C., Wang, W., Wang, D., Xu, W., Zhang, C., Yu, J., Jiang, B., Cao, H., & Li, L. (2020). Clinical Characteristics of Imported Cases of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Jiangsu Province: A Multicenter Descriptive Study. *Clinical Infectious Diseases*, 71(15), 706–712. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa199>
  11. Wang, Y., Ju, M., Chen, C., Yang, D., Hou, D., Tang, X., Zhu, X., Zhang, D., Wang, L., Ji, S., Jiang, J., & Song, Y. (2018). Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic marker in acute respiratory distress syndrome patients: a retrospective study. *Journal of Thoracic Disease*, 10(1), 273–282. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.12.131>
  12. le Tulzo, Y., Pangault, C., Gacouin, A., Guilloux, V., Tribut, O., Amiot, L., Tattevin, P., Thomas, R., Fauchet, R., & Dr??Nou, B. (2002). Early Circulating Lymphocyte Apoptosis in Human Septic Shock Is Associated with Poor Outcome. *Shock*, 18(6), 487–494. <https://doi.org/10.1097/00024382-200212000-00001>
  13. 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., & Peng, Z. (2020). Clinical Characteristics

- of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 323(11), 1061. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
14. Fu, J., Kong, J., Wang, W., Wu, M., Yao, L., Wang, Z., Jin, J., Wu, D., & Yu, X. (2020). The clinical implication of dynamic neutrophil to lymphocyte ratio and D-dimer in COVID-19: A retrospective study in Suzhou China. *Thrombosis Research*, 192, 3–8. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.05.006>
  15. Wang C, Deng R, Gou L, Fu Z, Zhang X, Shao F, Wang G, Fu W, Xiao J, Ding X, Li T, Xiao X, Li C. Preliminary study to identify severe from moderate cases of COVID-19 using combined hematology parameters. *Ann Transl Med* 2020;8(9):593. doi: 10.21037/atm-20-3391
  16. Tatum, D., Taghavi, S., Houghton, A., Stover, J., Toraih, E., & Duchesne, J. (2020). Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Outcomes in Louisiana COVID-19 Patients. *Shock*, 54(5), 652–658. <https://doi.org/10.1097/shk.0000000000001585>
  17. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020[J]. *China CDC Weekly*, 2020, 2(8): 113-122. doi: [10.46234/ccdcw2020.032](https://doi.org/10.46234/ccdcw2020.032)
  18. Guan, W. J., Ni, Z. Y., Hu, Y., Liang, W. H., Ou, C. Q., He, J. X., Liu, L., Shan, H., Lei, C. L., Hui, D. S., Du, B., Li, L. J., Zeng, G., Yuen, K. Y., Chen, R. C., Tang, C. L., Wang, T., Chen, P. Y., Xiang, J., . . . Zhong, N. S. (2020b). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*, 382(18), 1708–1720. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2002032>
  19. Liu, Y., Sun, W., Li, J., Chen, L., Wang, Y., Zhang, L., & Yu, L. (2020). Clinical features and progression of acute respiratory distress syndrome in coronavirus disease 2019. *MedRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.02.17.20024166>
  20. Liu, J., Liu, Y., Xiang, P., Pu, L., Xiong, H., Li, C., Zhang, M., Tan, J., Xu, Y., Song, R., Song, M., Wang, L., Zhang, W., Han, B., Yang, L., Wang, X., Zhou, G., Zhang, T., Li, B., . . . Wang, X. (2020a). Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *Journal of Translational Medicine*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02374-0>
  21. Zeng, Z. Y., Feng, S. D., Chen, G. P., & Wu, J. N. (2021b). Predictive value of the neutrophil to lymphocyte ratio for disease deterioration and serious adverse outcomes in patients with COVID-19: a prospective cohort study. *BMC Infectious Diseases*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/s12879-021-05796-3>
  22. Reglamento de la ley general de salud en materia de investigacion para la salud. [Citado el 04 de agosto de 2021] Disponible en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlgsmis.html>.
  23. Che-Morales JL, Cortes-Telles A. Índice neutrófilo/linfocito como biomarcador sérico asociado con neumonía adquirida en comunidad. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2018;56(6):537-43.

24. Zamora-Cervantes, L. J. E. J. L. (2019). El índice neutrofilo/linfocito como predictor de morbilidad y mortalidad en neumonía por influenza. *Medicina Interna de Mexico*. <https://medicinainterna.org.mx/article/el-indice-neutrofilo-linfocito-como-predictor-de-morbilidad-y-mortalidad-en-neumonia-por-influenza>.
25. Corrao, S., Pinelli, K., Vacca, M., Raspanti, M., & Argano, C. (2021). Type 2 Diabetes Mellitus and COVID-19: A Narrative Review. *Frontiers in Endocrinology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.609470>.
26. Guan, W. J., Ni, Z. Y., Hu, Y., Liang, W. H., Ou, C. Q., He, J. X., Liu, L., Shan, H., Lei, C. L., Hui, D. S., Du, B., Li, L. J., Zeng, G., Yuen, K. Y., Chen, R. C., Tang, C. L., Wang, T., Chen, P. Y., Xiang, J., . . . Zhong, N. S. (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*, 382(18), 1708–1720. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2002032>.
27. Zhang, N., Xu, X., Zhou, L. Y., Chen, G., Li, Y., Yin, H., & Sun, Z. (2020). Clinical characteristics and chest CT imaging features of critically ill COVID-19 patients. *European Radiology*, 30(11), 6151–6160. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06955-x>.
28. Wu, C., Qu, G., Wang, L., Cao, S., Xia, D., Wang, B., Fan, X., & Wang, C. (2021). Clinical Characteristics and Inflammatory Immune Responses in COVID-19 Patients With Hypertension: A Retrospective Study. *Frontiers in Pharmacology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.721769>.
29. Liu, J., Liu, Y., Xiang, P., Pu, L., Xiong, H., Li, C., Zhang, M., Tan, J., Xu, Y., Song, R., Song, M., Wang, L., Zhang, W., Han, B., Yang, L., Wang, X., Zhou, G., Zhang, T., Li, B., . . . Wang, X. (2020). Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Severe Illness Patients with 2019 Novel Coronavirus in the Early Stage. *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Front Pharmacol.* <https://doi.org/10.1101/2020.02.10.20021584>.
30. Citu, C., Gorun, F., Motoc, A., Sas, I., Gorun, O. M., Burlea, B., Tuta-Sas, I., Tomescu, L., Neamtu, R., Malita, D., & Citu, I. M. (2022). The Predictive Role of NLR, d-NLR, MLR, and SIRI in COVID-19 Mortality. *Diagnostics*, 12(1), 122. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12010122>.
31. Wang, C., Zhang, H., Cao, X., Deng, R., Ye, Y., Fu, Z., Gou, L., Shao, F., Li, J., Fu, W., Zhang, X., Ding, X., Xiao, J., Wu, C., Li, T., Qi, H., Li, C., & Lu, Z. (2020). Red cell distribution width (RDW): a prognostic indicator of severe COVID-19. *Annals of Translational Medicine*, 8(19), 1230. <https://doi.org/10.21037/atm-20-6090>.
32. Zeng, Z. Y., Feng, S. D., Chen, G. P., & Wu, J. N. (2021). Predictive value of the neutrophil to lymphocyte ratio for disease deterioration and serious adverse outcomes in patients with COVID-19: a prospective cohort study. *BMC Infectious Diseases*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/s12879-021-05796-3>.

33. Khatib, M. Y., Ananthe Gowda, D. C., Elshafei, M. S., El-Zeer, H., Abdaljawad, W. I., Shaheen, M. A., Ibrahim, A. S., Abujaber, A. A., Soliman, A. A., Mohamed, A. S., Al-Wraidat, M., Ahmed, A., Nashwan, A. J., Saad, M. O., Butt, A. A., Al-Maslamani, M. A., & Al-Mohammed, A. (2022). Predictors of mortality and morbidity in critically ill COVID-19 patients: An experience from a low mortality country. *Health Science Reports*, 5(3). <https://doi.org/10.1002/hsr2.542>.

**Tabla 1. Características clínico-demográficas de pacientes con COVID-19 (n=75)**

Variable	Todos	Vivos (n=41)	Muertos (n=34)	p-value
Edad (años)	52.3 ± 13.0	55.9 ± 13.7	59.0 ± 12.0	0.23
Sexo masculino n (%)	49 (65.3)	26 (63.4)	23 (67.6)	0.69
DM2 n (%)	25 (33.3)	16 (39.0)	9 (26.4)	0.66
HAS n (%)	25 (33.3)	17 (41.4)	8 (23.5)	0.66
ERC n (%)	2 (2.6)	1 (2.4)	1 (2.9)	0.66
Sobrepeso n (%)	32 (42.6)	16 (39.0)	16 (47.0)	0.66
Obesidad n (%)	29 (38.6)	16 (39.0)	13 (38.2)	0.66
Tabaquismo n(%)	13 (17.3)	4 (9.7)	9 (26.4)	0.66

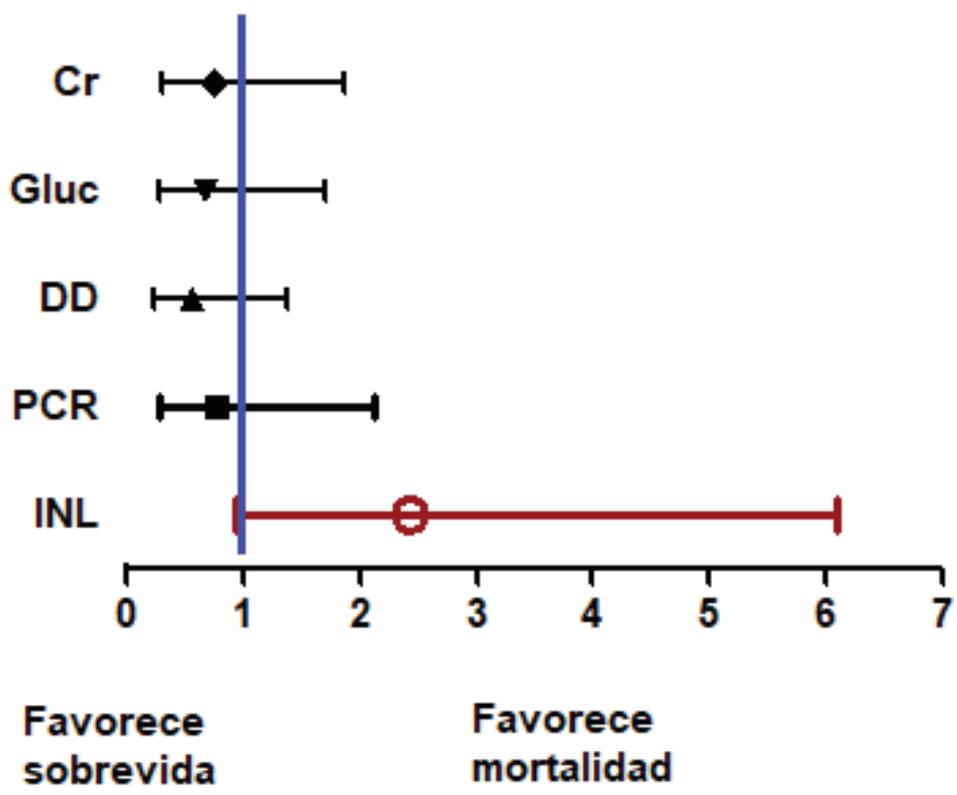
**Tabla 2. Características bioquímicas de pacientes con COVID-19 (n=75)**

Variable	Todos	Vivos (n=41)	Muertos (n=34)	p-value
DD (ng/dL)	2013 ± 1491	1580 ± 1269	2310 ± 1547	0.11
PCR (mg/L)	14.9 ± 16.1	18.5 ± 22.5	16.2 ± 9.0	< 0.01
Ferritina (ng/dl)	719.8 ± 457.3	776.9 ± 614.1	771.4 ± 400.9	< 0.01
DHL (U/L)	427.5 ± 226.5	405.5 ± 192.0	531.0 ± 289.9	< 0.05
Procalcitonina (ng/ml)	0.83 ± 2.0	0.5 ± 1.1	1.3 ± 3.2	< 0.01
Fosfatasa alcalina (U/L)	776 ± 36	91 ± 34.6	83.1 ± 41.1	0.19
Glucosa (mg/dL)	172.2 ±128.5	194.6 ±175.5	186.9 ±110.4	< 0.01
Creatinina (mg/dL)	1.1 ± 1.7	1.3 ± 2.6	1.1 ± 0.7	< 0.01
BUN (mg/dL)	28.1 ±25.6	28.3 ± 31.5	27.7 ± 17.8	< 0.01
Urea (mg/dL)	57.8 ± 44.3	52.2 ± 35.7	63.6 ± 42.1	0.16
Colesterol total (mg/dL)	149.6 ± 43.4	146.8 ± 49.2	144.8 ± 45.5	0.28
Triglicéridos (mg/dL)	181.8 ± 75.0	171.7 ± 68.1	173.9 ± 76.3	0.24
Hemoglobina (g/dL)	14.2 ± 1.9	14.5 ± 1.7	14.8 ± 2.2	0.08
Plaquetas (10 <sup>3</sup> /uL)	260 ± 118.3	260.8 ± 119.7	245.3 ± 107.4	0.25
Neutrófilos (cels/mm <sup>3</sup> )	10.2 ± 5.1	9.1 ± 4.0	11.6 ± 5.6	0.02
Linfocitos (10 <sup>3</sup> /uL)	0.80 ± 0.51	0.8 ± 0.58	0.79 ± 0.50	0.50
INL	20.7 ± 22.8	15.1 ± 12.8	22.7 ± 21.9	< 0.01

Tabla 3. Asociación de diferentes variables con pronóstico de pacientes con COVID-19

Variable	OR	p-value
Dímero D	0.56 (IC95 0.23 a 1.38)	0.15
Glucosa	0.68 (IC95 0.27 a 1.70)	0.27
Creatinina	0.75 (IC95 0.30 a 1.87)	0.35
PCR	0.76 (IC95 0.27 a 2.12)	0.39

Figura 1: Comparación de estimaciones de riesgo de variables potencialmente confusoras



## Anexo 1

	Octubre 2021	Noviembre 2021	Diciembre2021 – enero 2022	Febrero 2022	Marzo- Abril 2022	Mayo agosto 2022
<b>Delimitación del tema a estudiar</b>	X					
<b>Recuperación, revisión y selección de la bibliografía</b>	X					
<b>Elaboración del protocolo</b>	X	X				
<b>Planeación operativa: estudios piloto y estandarización de técnicas</b>		X				
<b>Recolección de la información</b>			X	X		
<b>Análisis de resultados</b>					X	
<b>Escritura de tesis e informes</b>						X
<b>Envío a publicación</b>						X

**Anexo 2. Glosario/ abreviaturas**

INL: Índice Neutrófilo/Linfocito

PCR: Proteína C Reactiva

DD: Dímero D

OR: Odds ratio

DHL: Deshidrogenasa láctica

BUN: Nitrógeno ureico

DM2: Diabetes Mellitus tipo 2

ERC: Enfermedad Renal Crónica

HAS: Hipertensión Arterial Sistémica

Gluc: Glucosa

OMS: Organización Mundial de la Salud

P.ej.: Por ejemplo

UCI: Unidad de Cuidados intensivos

Cols: Colaboradores