



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA



TITULO

“Índice Neutrófilo-Linfocito como factor predictor de Supervivencia en pacientes con SARS-CoV-2 grave en el periodo Junio 2020 a Enero 2021 de un hospital general de segundo nivel en la CDMX”

TESIS

Para Obtener el diploma de la
Subespecialidad Medicina del Enfermo en Estado Crítico Adulto

PRESENTA:

DRA. YAMILETTE ORTIZ MEDINA

TUTORES:

DR. LUIS ALBERTO MACÍAS GARCÍA
Hospital General “Fernando Quiroz Gutiérrez”

DRA. ADELA JULIÁN ISIDRO
Hospital General “Fernando Quiroz Gutiérrez”

Ciudad de México, Septiembre 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

Dedicatoria

Quiero agradecer a las personas más importantes en mi vida ya que satisfactoriamente he podido culminar mi carrera profesional y mi tesis, gracias a su apoyo y dedicación soy un ejemplo a seguir y una profesionalista que día a día se dedicará a salvaguardar la salud y el bienestar de los pacientes como lo marca mi código de ética.

A mi madre Carolina, quien con sus palabras de aliento no me dejaba decaer para que siguiera adelante y que siempre me inculco ser perseverante y cumplir mis ideales. Gracias por enseñarme valores que me han llevado a alcanzar esta meta.

A mi padre Francisco quien desde el cielo me cuida, sé que este momento hubiera sido tan especial para él como lo es para mí, pero a pesar de su partida sigue estando en mi corazón y en mi memoria.

A mi hermana Itzel, por el apoyo que siempre me brindo en el transcurso de mi vida, gracias por confiar en mí y por ser un guía de éxito y de superación. Gracias por tus consejos que me han llevado a crecer como persona y luchar por lo que quiero.

A mi hija Giselle, por ser mi fuente de motivación e inspiración para poder superarme cada día más y así luchar para que en la vida nos depare un futuro mejor.

A mi sobrino Alan, quien ha sido un pilar para seguir adelante, gracias por el cariño y la comprensión brindados.

A mi compañero de vida Ventura, quien siempre ha tenido paciencia y palabras de aliento para seguir logrando mis sueños y con quien disfruto compartir cada uno de mis triunfos.

A mi asesor Dr. Luis Macías y la Dra. Adela Julián por el tiempo, dedicación y paciencia para la elaboración de esta tesis, así mismo gracias por la confianza y la sabiduría otorgadas.

A mis maestros quienes sin esperar nada a cambio compartieron sus conocimientos y son un ejemplo a seguir.

Este no es el fin de mis estudios, sino el principio de mis éxitos, gracias a todas las personas que me estiman, no las defraudaré.

RESUMEN

Introducción

Es un índice sencillo el cual se calcula con la división entre la cuenta total de los neutrófilos y los linfocitos. Refleja el balance entre dos aspectos: la inflamación a nivel agudo y crónico (medido a través de la cuenta de linfocitos) y la parte de inmunidad adaptativa (a través de la cuenta de linfocitos). El SARS-CoV2 es un coronavirus causante de la enfermedad COVID-19 el cual genera una hiper inducción de las citosinas inflamatorias y producción de respuesta innata y adaptativa. La evaluación del índice neutrófilo linfocito se ha visto incrementado en pacientes con dicha enfermedad. Por lo cual, el objetivo del estudio es determinar la utilidad del índice NL para predecir supervivencia en pacientes con SARS-CoV2.

Material y métodos

Estudio de tipo retrospectivo en pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19 por medio de PCR nasofaríngea en el periodo comprendido de Junio 2020 a Enero 2021. Se excluyeron a todo paciente con enfermedad autoinmunitarias, con cáncer, inmunodeficiencias.

Resultados

Se evaluaron un total de 196 expedientes con diagnóstico de COVID-19 con una edad media de 58.2 ± 12.9 años y el 60.7% fueron del género masculino. La comorbilidad más frecuente fue la hipertensión en el 55.6% de los casos, seguida de la diabetes mellitus en el 46.4%, la tasa de mortalidad fue de 16.8 defunciones por cada mil (IC95% : 13.2 – 21.4) . La sobrevida del 50% de los pacientes fue de 22 días. Aquellos pacientes con un índice N/L menor a siete, tuvieron una mayor supervivencia comparado con el grupo con índice $N/L \geq 7$. Se observó un 3.49 veces el riesgo de muerte (HR 3.49 (IC95% 1.5-7.9), $p=0.003$ en aquellos pacientes con un índice $N/L \geq 7$ ajustado por edad, leucocitos, PaO₂, PaFi, FiO₂, diabetes mellitus, Glasgow y ALT.

Conclusiones

La presente tesis proveniente de una cohorte retrospectiva demuestra a el índice neutrófilo linfocito como factor de riesgo independiente para mortalidad en pacientes con COVID-19.

Índice

| | |
|---|-----------|
| MARCO TEÓRICO | 6 |
| ÍNDICE NEUTRÓFILO-LINFOCITO | 6 |
| SARS COV2..... | 8 |
| <i>Clasificación</i> | <i>8</i> |
| <i>Estructura.....</i> | <i>8</i> |
| UNIÓN DEL VIRUS | 9 |
| ANTECEDENTES | 11 |
| PLANEAMIENTO DEL PROBLEMA..... | 12 |
| PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN | 13 |
| JUSTIFICACIÓN | 13 |
| HIPÓTESIS..... | 13 |
| HIPÓTESIS ALTERNA | 13 |
| HIPÓTESIS NULA..... | 13 |
| OBJETIVOS..... | 14 |
| OBJETIVO PRINCIPAL..... | 14 |
| OBJETIVO ESPECÍFICOS | 14 |
| METODOLOGÍA | 14 |
| DISEÑO..... | 14 |
| UNIVERSO | 14 |
| UNIVERSO DE ESTUDIO | 14 |
| MUESTREO..... | 15 |
| TAMAÑO DE MUESTRA | 15 |
| CRITERIOS DE SELECCIÓN..... | 16 |
| <i>CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....</i> | <i>16</i> |
| <i>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</i> | <i>16</i> |
| OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES | 17 |
| PROCEDIMIENTO | 18 |
| <i>RECOLECCIÓN DE DATOS</i> | <i>18</i> |

| | |
|---|-----------|
| PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO | 19 |
| ASPÉCTOS ÉTICOS | 20 |
| RECURSOS | 21 |
| RECURSOS HUMANOS | 21 |
| RECURSOS MATERIALES..... | 21 |
| RECURSOS FINANCIEROS | 21 |
| RESULTADOS | 22 |
| DISCUSIÓN | 32 |
| CONCLUSIONES | 34 |
| ANEXOS..... | 35 |
| ANEXO 1. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES..... | 35 |
| ANEXO 2. BIBLIOGRAFIA | 36 |

MARCO TEÓRICO

Índice neutrófilo-Linfocito

(Song, Graubard, Rabkin, & Engels, 2021)

El uso del índice se ha visto asociado como factor pronóstico y de desenlace de eventos tales como: enfermedad cerebrovascular isquémica, hemorrágica, enfermedades cardiacas, en sepsis y enfermedades infecciosas. De la misma forma se ha asociado a peor pronóstico en pacientes con algún tipo de cáncer. (Y.-L. Liu et al., 2020; Templeton et al., 2014)

Cada uno por su parte, nos habla de inflamación sistémica, la cuenta de neutrófilos incrementa con la progresión de la enfermedad; sin embargo, existen ciertas enfermedades que nos pueden dar un falso negativo, como lo es la caquexia. Por otro lado, la cuenta de linfocitos habla de la respuesta inmune del paciente y este disminuye mientras la enfermedad progresa, también se ha visto una disminución adecuada y falta de asociación entre la progresión de la enfermedad y la disminución de la cuenta de linfocitos. Es por ello que estudios recientes han evaluado la eficacia del índice neutrófilo/linfocito (INL) y distintos desenlaces.

De acuerdo a Jiang y cols. en el cual se evaluó el INL como marcador diagnóstico de bacteriemia. En esta revisión sistemática y meta análisis se evaluó la asociación entre bacteriemia y el INL. De un total de 8 estudios y 7095 casos, se encontró que el índice de INL no fue superior para la detección oportuna de bacteriemia, su valor del área bajo la curva fue de 0.69 con una sensibilidad de 0.723 y especificidad de 0.59. La justificación a dicho estudio fue el hecho de que, como marcador biológico, debería distinguir entre bacterias, virus y hongos. Como conclusión, mencionan que es una herramienta de diagnóstico eficaz, barata para bacteriemia, sin embargo, sugieren mayores estudios y exploración del índice. (Jiang et al., 2019)

Huang y cols. evaluaron mediante una revisión sistemática y meta análisis el INL como marcador pronóstico en pacientes con sepsis. De un total de 14 estudios con 11 564 pacientes, se

encontró que aquellos pacientes que no sobrevivieron tuvieron un INL más alto comparado con los sobrevivientes. El análisis se realizó por medio de efectos aleatorios con una diferencia de medias de 1.18 IC95% 0.42-1.94. De la misma forma encontraron que un índice alto se veía asociado a peor pronóstico en los pacientes con sepsis, con un análisis de efectos fijos encontraron un HR de 1.7 IC95% 1.56-1.97. Como conclusión, valores altos en el índice neutrófilo linfocito se asocia con peor pronóstico en pacientes con sepsis. (Huang, Fu, Huang, & Huang, 2020)

Por su parte Celikbilek y cols. evaluaron el papel que juega el INL en el pronóstico de los pacientes con enfermedad cerebral isquémica. Con un total de 190 pacientes analizaron los valores de las células blancas, el índice INL, la proteína C reactiva, gamma glutamiltransferasa (GGT), homocisteína y el volumen plaquetario medio. Se observó que aquellos pacientes con un ataque isquémico aterotrombótico presentaban un incremento en el INL. Y encontraron que el punto de corte de 4.1 para el INL predecía de manera eficaz la mortalidad con una sensibilidad de 66.7% y especificidad de 74.1%. (Celikbilek, Ismailogullari, & Zararsiz, 2014).

En Rotherdam en una cohorte de 14,926 pacientes, evaluaron el INL como predictor de mortalidad. Tras un seguimiento de 11.7 años, un total de 1641 pacientes murieron. La muestra se dividió en quintiles de acuerdo al índice NLR. Aquellos pacientes sobrevivientes en el tercero, cuarto y quinto quintil tuvieron una supervivencia menor que en el primer quintil. Al realizar un análisis multivariable, se encontró que los niveles de INL incrementaron de manera independiente el riesgo de muerte por cualquier causa (HR 1.86 IC95% 1.64 – 2.24). Concluyendo que el INL es factor de riesgo independiente para la mortalidad en población adulta mayor. (Fest et al., 2019)

En el 2021 se realizó una evaluación del índice NL en la población de Estados Unidos, Song y cols. evaluaron la mortalidad y su asociación con dicho índice. De un análisis realizado en los datos de la National Health and Nutrition Examination Survey del 1999-2014 en pacientes mayores de 30 años. Encontraron que el incremento de los valores en el índice NL, incrementaba los riesgos de morir por cualquier causa, HR 1.14 IC95% 1.10-1.17, por muerte específica debido a enfermedad cardiaca HR 1.17 IC95% 1.06-1.29, enfermedad respiratoria crónica 1.24 IC95% 1.04-1.47, Influenza/neumonía HR 1.26 IC95% 1.03-1.54 y enfermedad renal 1.26 IC96% 1.03-1.54. Como conclusión, este índice no

solo refleja los desórdenes inflamatorios y de inmunidad en enfermedades agudas, también refleja la contribución hacia otras enfermedades crónicas.

SARS CoV2

En diciembre del 2019 en Wuhan City comenzó una neumonía viral de causa desconocida, posteriormente fue reportada como un coronavirus de novo el cual se le denominó 2019-nCoV. El 11 de febrero del 2020, el virus conocido como n-coV 2019 tras declararse una pandemia se le re denominó como C-O-V-I-D-19 o COVID-19 y su agente causal como SARS-CoV-2 por su nombre en inglés "Severe Acute Respiratory Syndrome related coronavirus 2".

Clasificación

Los coronavirus son del grupo de virus del orden de los nidovirales más largos, dentro de ellos incluyen: Coronaviridae, Arteriviridae, Roniviridae y Mesoniviridae.

Los coronavirus forman una de las dos subfamilias de los Coronaviridae, el otro sería el Torovirinae. Los coronavirus se dividen en cuatro categorías: Alpha, Beta, Gamma y Delta coronavirus. (Gorbalenya, Enjuanes, Ziebuhr, & Snijder, 2006).

Estructura

Los viriones de Coronavirus son esféricos de un diámetro de 125 nm. Denominados coronavirus por tener una forma espiculada como corona, formada por las proteínas de la superficie S spike. Contienen una nucleocápside dentro del envoltorio del virus, contiene 4 proteínas estructurales: (M) membrana, (E) envelope, (S) spike y (N) nucleocápside. La proteína M es la más abundante en el virus. La proteína S es aquella que se une a los receptores de angiotensina 2 del huésped. (fig1)

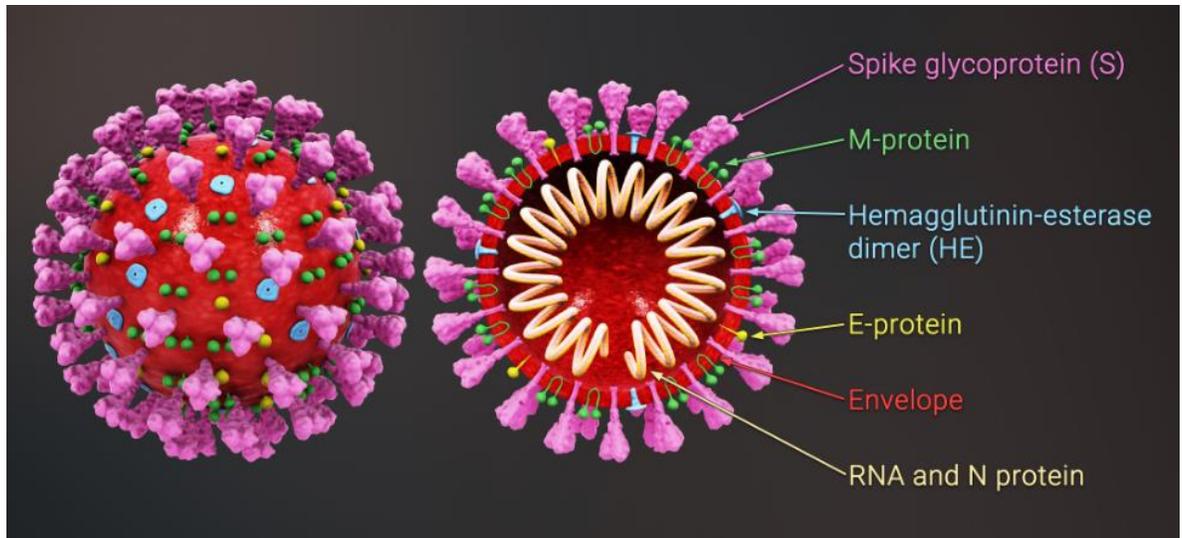


Figura 1. Tomado de

https://commons.wikimedia.org/wiki/File:3D_medical_animation_coronavirus_structure.jpg

UNIÓN DEL VIRUS

El virión se une a la célula del hospedador iniciando la interacción entre la proteína S y la ACE2. La interacción dada entre el receptor y el hospedador es la clave para la invasión del virus a diferentes sistemas. Una vez que ingresa el virus a la célula, el virus debe de acceder al citosol, esto generalmente ocurre a través de la catepsina, TMPRSS2 y otra proteasa, acompañado por la fusión de la membrana celular y viral. Posteriormente ocurre una translación y replicación viral, con la formación de las proteínas del virus y el RNA viral, para formar viriones nuevos y ser liberados al organismo huésped. (figura2)

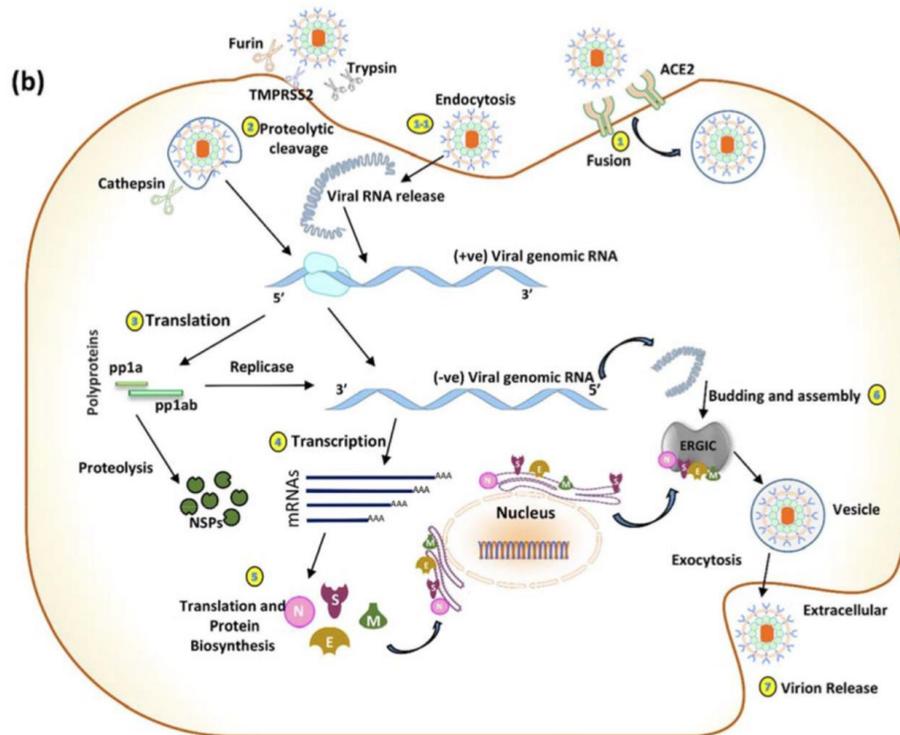


Figura 2. Entrada y replicación del Virus. (Yesudhas, Srivastava, & Gromiha, 2020)

El mecanismo de respuesta del organismo hacia el virus incluye la respuesta inmune contra el SARS-CoV2 dando un reclutamiento de monocitos-macrófagos, neutrófilos, células natural killer, y la liberación de interferones, citoquinas y quimiocinas inflamatorias para coordinar una respuesta citotóxica en contra de la invasión viral. (Boechat, Chora, Morais, & Delgado, 2021).

Una hiper inducción de las citosinas inflamatorias (en especial IL-1B, IL6 y FNT-) producen una respuesta inmune innata y adaptativa, siendo una de las claves de la tormenta de citosinas. El virus SARS-CoV2 induce una liberación de quimiocinas que reclutan neutrófilos al órgano afectado. En la COVID-19 existe una activación aberrante de los neutrófilos resultando en una infiltración excesiva de neutrófilos y formación de trampas extracelulares de neutrófilos o también conocidas como NETS en un proceso llamado Netosis lo cual puede generar no solo daño a nivel endotelial, si no también causando daño al pulmón. (Boechat et al., 2021; Wang et al., 2020)

Antecedentes

En la siguiente sección se comentan los estudios más relevantes para la presente tesis.

Jimeno y cols. evaluaron el índice NL en pacientes admitidos por COVID-19 en Madrid, El estudio fue de tipo retrospectivo e incluyeron un total de 119 pacientes. Dentro de sus resultados ellos muestran que aquellos pacientes con peor pronóstico fueron los adultos mayores ($p=0.001$) y el INL elevado al momento de la admisión ($p<0.001$), incremento en el pico INL ($p<0.001$) así como, en la velocidad en la cual incrementaba el índice ($p=0.003$), comparado con los pacientes en seguimiento. Mediante regresión logística múltiple se encontró que aquellos pacientes que murieron se encontraban asociados con un incremento en pico del INL. (Jimeno et al., 2021).

En la población de Asia del Sur, Muhammad y cols. evaluaron el índice neutrófilo linfocito como marcador de severidad mediante un estudio Transversal. Se enrolaron un total de 63 pacientes con diagnóstico de COVID-19. Se encontró una asociación entre aquellos pacientes con COVID moderado o severo y la severidad del COVID-19. Concluyen que el INL puede ser un marcador de detección oportuna para el COVID-19 severo. Mostraron un área bajo la curva ROC de 0.831, con un punto de corte de 4.795, son una sensibilidad de 0.83 y especificidad de 0.75. (Xia, Wen, Zhan, He, & Chen, 2020).

Prozan y cols. evaluaron el valor pronóstico del índice neutrófilo-linfocito en pacientes con COVID-19 y los compararon con el virus de la influenza y el virus sincitial respiratorio. El tipo de estudio realizado fue retrospectivo y encontraron una asociación entre el INL y un peor pronóstico en todos los grupos. Al realizar una regresión múltiple, con un valor de corte del INL >6.82 , se observó una asociación con un peor pronóstico, ajustado por edad, sexo y el score de comorbilidades (OR 2.9, $p<0.001$) . (Prozan et al., 2021).

Otro de los estudios de relevancia fue realizado por Gelso y cols. ellos evaluaron si el uso del INL era válido aún con el uso de esteroides y azitromicina. Así como, estratificaron de acuerdo a las dos olas, la primera de marzo a mayo 2020 y la segunda de septiembre 2020 a abril 2021. Los valores del índice no difieren entre la severidad del COVID-19. No encontraron diferencia significativa entre

las dos olas y por último ellos mencionan que el INL puede ser un buen predictor, sin embargo, requiere mayores estudios. (Gelzo et al., 2021).

En el estudio de cohorte retrospectiva realizado en Wuhan por Liu y cols. en el cual evaluaron el índice Neutrófilo Linfocito del 1ero al 29 de enero. Se realizó una regresión logística para evaluar la relación entre el INL y mortalidad. Se incluyeron 245 pacientes con COVID-19, con un 13.4% de muertes. El análisis multivariado demostró un incremento en un 8% de mortalidad por cada incremento en unidad del índice INL (OR 1.08 IC95% 2.02 –1.14, $p=0.0147$). Cuando se compararon por terciles, aquellos pacientes en el tercer tercil de INL tuvo una asociación de muerte 15.04 veces más comparada con el primer tercil (OR 16.04 IC95% 1.14-224.95). (Y. Liu et al., 2020)

PLANEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los casos de COVID-19 han ido en incremento con una tasa de letalidad variable dependiendo del lugar de estudio. 1 de cada 5 pacientes con COVID requerían el manejo en hospitalizaciones y de ellos de un 5% a 32% requieren ser ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos. (Halacli, Kaya, & İSKİT, 2020) La enfermedad severa es acompañada con daño en el riñón, síndrome de distrés respiratorio agudo, miocarditis, choque cardiogénico, y choque séptico. (Zhu et al., 2020) El manejo oportuno de los pacientes con COVID-19 es crucial para disminuir la tasa de mortalidad. Actualmente la capacidad de los sistemas de salud de ha visto sobrepasado en diferentes ámbitos, sobre estas condiciones se han empleado diferentes índices para el manejo oportuno de la enfermedad, sin embargo, no todos los hospitales cuentan con todas las herramientas predictoras como lo son: el Dímero D, la procalcitonina, Ferritina, el Fibrinógeno, por lo mismo, dificultando la evaluación de diferentes escalas como lo es SOFA, APACHE II, entre otros. Es por ello que la evaluación de índices de fácil acceso y que provengan de estudios simples, podrían ser de mayor utilidad pudiendo emplearse en cualquier hospital, previniendo la alta mortalidad de este virus.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

El índice neutrófilo-linfocito determina la supervivencia de los pacientes con SARS-CoV 2 grave.

JUSTIFICACIÓN

En Febrero de 2020, la enfermedad COVID-19 llegó a México y con ello los cambios en el sector salud y su manejo, así como el aprender a tratar dichos pacientes. En todo el mundo existió un incremento de hospitalizaciones y con ello la sobrecarga en el trabajo, disminuyendo los tiempos y recursos disponibles en dichos hospitales. Los estudios demostraron que el uso de marcadores de fase aguda como la Proteína C reactiva, la procalcitonina, el Dímero D, la Ferritina, son marcadores predictores e independientes de la severidad de la enfermedad, así como la mortalidad. Sin embargo, en muchos hospitales e instituciones de salud pública existió el desabasto de dichos reactantes, complicando así la predicción de la evolución de la enfermedad. Es así que en nuestro hospital existió la escases de Dímero D, procalcitonina, ferritina y PCR, entorpeciendo el tratamiento oportuno de los pacientes con COVID-19. El índice que se propone estudiar proviene de laboratorios de fácil acceso, útiles y de bajo costo, lo que podría facilitar la predicción oportuna y el manejo correcto de la enfermedad.

HIPÓTESIS

Hipótesis Alterna

El índice neutrófilo linfocito es útil para predecir supervivencia en pacientes con SARS CoV2

Hipótesis Nula

El índice neutrófilo linfocito no es útil para predecir supervivencia en pacientes con SARS CoV2

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

- Determinar la utilidad del índice neutrófilo-linfocito para predecir supervivencia en pacientes con SARS CoV2.

OBJETIVO ESPECÍFICOS

- Evaluar las características sociodemográficas de los pacientes con COVID-19 de un hospital de segundo nivel.
- Determinar el índice Neutrófilo-Linfocito de los pacientes con COVID-19 de un hospital de segundo nivel.
- Dividir la muestra de acuerdo al índice Neutrófilo-Linfocito
- Determinar la tasa de mortalidad a los 30 días en los pacientes con COVID-19 de un hospital de segundo nivel.
- Determinar la asociación entre el índice Neutrófilo-Linfocito y la supervivencia en los pacientes con COVID-19.

METODOLOGÍA

DISEÑO

Estudio retrospectivo, longitudinal, analítico.

UNIVERSO

Expedientes de pacientes con diagnóstico de COVID-19, confirmado por PCR

UNIVERSO DE ESTUDIO

Expedientes de pacientes con diagnóstico de COVID-19 confirmado por PCR de un Hospital General de segundo nivel en el periodo comprendido de Junio 2020 a Enero 2021.

MUESTREO

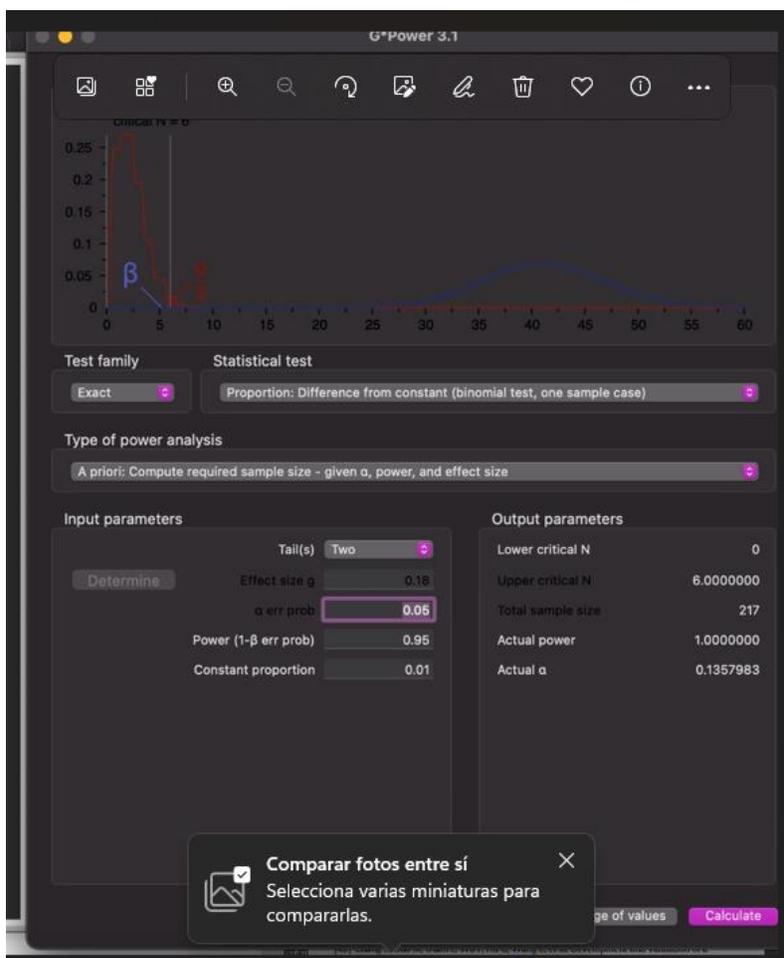
No probabilístico a conveniencia

TAMAÑO DE MUESTRA

Se tomarán todos los expedientes de pacientes que fueron hospitalizados en el periodo de Junio 2020 a Marzo 2021.

Se realizó el tamaño de muestra para una proporción.

Nos da un total de 217 pacientes para el tamaño de la muestra-



CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes >18 años y <65años
- Pacientes con diagnóstico de COVID-19 por medio de PCR
- Pacientes hospitalizados por COVID-19 en el periodo Junio 2020 a Marzo 2021
- Pacientes con expediente clínico completo

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con enfermedades autoinmunitarias
- Pacientes con cáncer o antecedentes de quimioterapia o radioterapia
- Toxicomanías
- Pacientes con inmunodeficiencias
- Pacientes con enfermedades crónico degenerativas descontroladas

CRITERIOS DE ELIMINACION

- Pacientes con expediente incompleto
- Pacientes trasladados a otra unidad medica

OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

| Variable | Definición conceptual | Definición operacional | Unidad de medición | Escala de medición |
|--------------------------------------|---|---|--------------------|--------------------------------|
| Variables Antecedentes | | | | |
| Sexo | Características fenotípicas expresadas en un conjunto de rasgos en un individuo que lo identifican como masculino o femenino. | Tomado del expediente clínico al momento del ingreso al hospital. | Hombre o Mujer | Cualitativa Nominal dicotómica |
| Edad | Tiempo de existencia desde el nacimiento hasta la actualidad | Años cumplidos al momento del estudio | Años | Cuantitativa discreta |
| IMC | Índice de medidas antropométricas que incorpora la medición de la talla y peso | Bajo peso, peso normal, sobrepeso, obesidad | kg/m ² | Cualitativa nominal |
| Tabaquismo | Consumo de cualquier sustancia que contenga nicotina, | Tomado del expediente clínico al momento del ingreso al hospital. | NA | Cualitativa dicotómica |
| Diabetes Mellitus | Trastorno metabólico que se caracteriza por hiperglucemia (nivel alto de azúcar en la sangre) en el contexto de resistencia a la insulina y falta relativa de insulina; | Tomado del expediente clínico al momento del ingreso al hospital. | NA | Cualitativa dicotómica |
| Enfermedad cardiovascular | Afección cardíaca que se manifiesta mediante vasos sanguíneos enfermos, problemas estructurales y coágulos sanguíneos. | Tomado del expediente clínico al momento del ingreso al hospital. | NA | Cualitativa dicotómica |
| Días de estancia hospitalaria | Número de días que el paciente permanece internado en el hospital. | Se evalúa desde e primer momento en que ingresa al pabellón, hasta el día que presenta el evento. | Días | Cuantitativa discreta |
| Supervivencia | Cualidad o estado de mortal (destinado a morir). Defunciones ocurridas en el momento de estudio por la enfermedad en estudio. | Se evalúa al final del seguimiento, tomada dentro de las notas de egreso/defunción. | NA | Cualitativa dicotómica |

| | | | | |
|------------------------------------|---|--|---|-----------------------|
| Índice neutrófilo/linfocito | Es el cociente entre el número absoluto de neutrófilos y el número absoluto de linfocitos | | % | Cuantitativa continua |
| SOFA | Sepsis Organ Failure Assessment | | | Cuantitativa discreta |

PROCEDIMIENTO

RECOLECCIÓN DE DATOS

HOJA RECOLECCION DE DATOS

NOMBRE DEL PACIENTE:

EXPEDIENTE: EDAD: | SEXO:

Peso: Talla: IMC:

| | | | | | | | |
|---------------------------|----|--|----|--|------------|---------------|--|
| Obesidad | SI | | NO | | | | |
| HAS | SI | | NO | | CONTROLADA | DESCONTROLADA | |
| DM | SI | | NO | | CONTROLADA | DESCONTROLADA | |
| Enfermedad cardiovascular | SI | | NO | | CONTROLADA | DESCONTROLADA | |
| Enfermedad renal | SI | | NO | | | | |

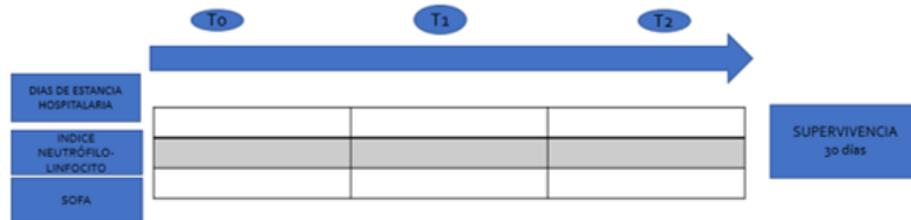
| | |
|---------------------------|--|
| PARAMETROS DE LABORATORIO | |
| PAFI | |
| Glucosa mg/dL | |
| UREA mg/dL | |
| Creatinina mg/dL | |
| Bilirrubina mg/dL | |

ESTADO NEUROLOGICO (GLASGOW):

INTUBACION: SI NO

PUNTAJE TOTAL

| | | |
|--------------------|--|--------------------------------------|
| BIOMETRIA HEMATICA | | USO DE VASOPRESOR: SI NO |
| Neutrófilos | | |
| Linfocitos | | |
| Plaquetas | | |



PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todos los datos serán capturados en una hoja de excel para posteriormente ser procesados en el paquete estadístico STATA v14.

Las variables cualitativas serán presentadas como frecuencias y porcentajes n(%), mientras que las variables cuantitativas se evaluará el tipo de distribución mediante la prueba estadística Kolgomorov – Smirnov, en caso de presentar una distribución normal será presentada como media y desviación estándar, en caso contrario como mediana y rangos intercuartílicos (IQR).

La comparación entre grupos en variables cualitativas será realizada mediante la prueba Chi cuadrada o Exacta de Fisher de acuerdo a cada variable. Los datos continuos se empleará la prueba de hipótesis T student para grupos independientes o U Mann de Whitney en caso de libre distribución.

Para evaluar los riesgos en los pacientes con índice neutrófilo/linfocito y mortalidad, se empleará un modelo de riesgos proporcionales de Cox. Se ajustará de acuerdo a las variables confusoras con una $p < 0.20$ en el análisis bivariado o elegidas por el clínico.

La supervivencia de los individuos será dividida en 2 y comparado mediante las curvas de Kaplan Meier y se les hará una prueba de Long Rank para corroborar diferencia estadísticamente significativa.

ASPÉCTOS ÉTICOS

Como se aplican los principios bioéticos en el protocolo de investigación.

- **Autonomía:** Es la capacidad de las personas de deliberar sobre sus finalidades personales y de actuar bajo la dirección de las decisiones que pueda tomar. Todos los individuos deben ser tratados como seres autónomos y las personas que tienen la autonomía mermada tienen derecho a la protección.
- **Beneficencia:** “Hacer el bien”, la obligación moral de actuar en beneficio de los demás. Curar el daño y promover el bien o el bienestar. Es un principio de ámbito privado y su no-cumplimiento no está penado legalmente.
- **No-maleficencia:** Es el primum non nocere. No producir daño y prevenirlo. Incluye no matar, no provocar dolor ni sufrimiento, no producir incapacidades. No hacer daño. Es un principio de ámbito público y su incumplimiento está penado por la ley.
- **Justicia:** Equidad en la distribución de cargas y beneficios. El criterio para saber si una actuación es o no ética, desde el punto de vista de la justicia, es valorar si la actuación es equitativa. Debe ser posible para todos aquellos que la necesiten. Incluye el rechazo a la discriminación por cualquier motivo. Es también un principio de carácter público y legislado.

RECURSOS

RECURSOS HUMANOS

Investigador Principal: residente de alta especialidad de Medicina del Enfermo en Estado Crítico Adulto : Yamilette Ortiz Medina

Tutor investigador: Dr. Luis Alberto Macias García

RECURSOS MATERIALES

Computadoras

Software STATA

Hojas

Lápices

RECURSOS FINANCIEROS

Propios del instituto y del investigador.

RESULTADOS

Se evaluaron un total de 196 expedientes clínicos, en el periodo comprendido entre junio 2020 a enero 2021. La tasa de mortalidad de los sujetos con SARS-Cov2 fue de 16.83 defunciones por cada mil, (16.86 tp) (IC95% : 13.2 – 21.4) . Se encontraron 67 muertes con un tiempo persona promedio de 3973 días. El promedio de edad fue de 58.2 ± 12.9 años y el 60.7% fueron del género masculino. La comorbilidad más frecuente fue la hipertensión en el 55.6% de los casos, seguida de la diabetes mellitus en el 46.4%, siendo estadísticamente significativas al comparar entre grupos y siendo más prevalentes en los fallecidos. (Tabla 1)

Tabla 1. Características basales de la población

| Variable | Todos (n=196) | Vivos (n=129) | Muertos (n=67) | p |
|---------------------|------------------|------------------|-------------------|--------|
| Edad (años) | 58.2 ± 12.9 | 53.9 ± 11.9 | 66.2 ± 10.9 | <0.001 |
| Sexo | | | | |
| Masculino | 119 (60.7) | 85 (65.9) | 34 (50.8) | 0.039 |
| Enf. Cardiovascular | 18 (9.2) | 10 (7.8) | 8 (11.9) | 0.434 |
| Asma 1 | 6 (3.2) | 2 (1.6) | 4 (6.1) | 0.185 |
| EPOC | 14 (7.2) | 7 (5.5) | 7 (10.5) | 0.247 |
| Obesidad | 31 (15.8) | 16 (12.4) | 15 (22.4) | 0.069 |
| DM | 90 (46.4) | 47 (36.7) | 43 (65.2) | <0.001 |
| HAS | 109 (55.6) | 63 (48.8) | 46 (68.7) | 0.008 |
| Cancer | 1 (0.5) | 0 | 1 (1.5) | 0.347 |
| Nefropatia | 19 (9.8) | 9 (13.4) | 10 (7.9) | 0.222 |
| Dislipidemia | 5 (2.6) | 5 (3.9) | 0 | 0.168 |
| Uso de aminas | 37 (18.9) | 0 | 37 (55.2) | <0.001 |
| Tipo de ventilación | | | | |
| Ambiente | | | | |

| | | | | |
|-------------------------------|------------|-----------|-----------|--------|
| Intubación (VMI) | 14 (7.1) | 11 (8.5) | 3 (4.5) | |
| Mascarilla | 19 (9.7) | 0 | 19 (28.4) | <0.001 |
| Puntas Nasaes | 72 (36.7) | 43 (33.3) | 29 (43.3) | |
| | 91 (46.4) | 75 (58.1) | 16 (23.9) | |
| Días de estancia hospitalaria | 11 (8-15) | 11 (0-14) | 11 (8-18) | 0.480 |
| Glasgow | | | | |
| 6 | 21 (10.7) | 0 | 21 (31.3) | |
| 8 | 2 (1.0) | 0 | 2 (3.0) | |
| 9 | 2 (1.0) | 0 | 2 (3.0) | |
| 10 | 18 (9.2) | 4 (3.1) | 14 (20.9) | <0.001 |
| 11 | 3 (1.5) | 0 | 3 (4.5) | |
| 12 | 4 (2.0) | 2 (1.6) | 2 (3.0) | |
| 13 | 30 (15.3) | 21 (16.3) | 9 (13.4) | |
| 14 | 8 (4.1) | 8 (6.2) | 0 | |
| 15 | 108 (55.1) | 94 (72.9) | 14 (20.9) | |

DM Diabetes Mellitus, EPOC enfermedad pulmonar obstructiva crónica, HAS Hipertensión Arterial Sistémica. La prueba de hipótesis para v. cuantitativas T student o U mann de Withney y para v. cualitativas Chi cuadrada o exacta de Fisher.

En la siguiente figura se muestra la diferencia entre los grupos de estudio, los vivos vs los muertos. Se puede observar la ausencia de pacientes intubados en el grupo de los vivos y que en su mayoría utilizaron puntas nasales o mascarilla, mientras que en el grupo de fallecidos en su mayoría utilizaron mascarilla seguida de intubación orotraqueal, siendo estadísticamente significativa la diferencia.

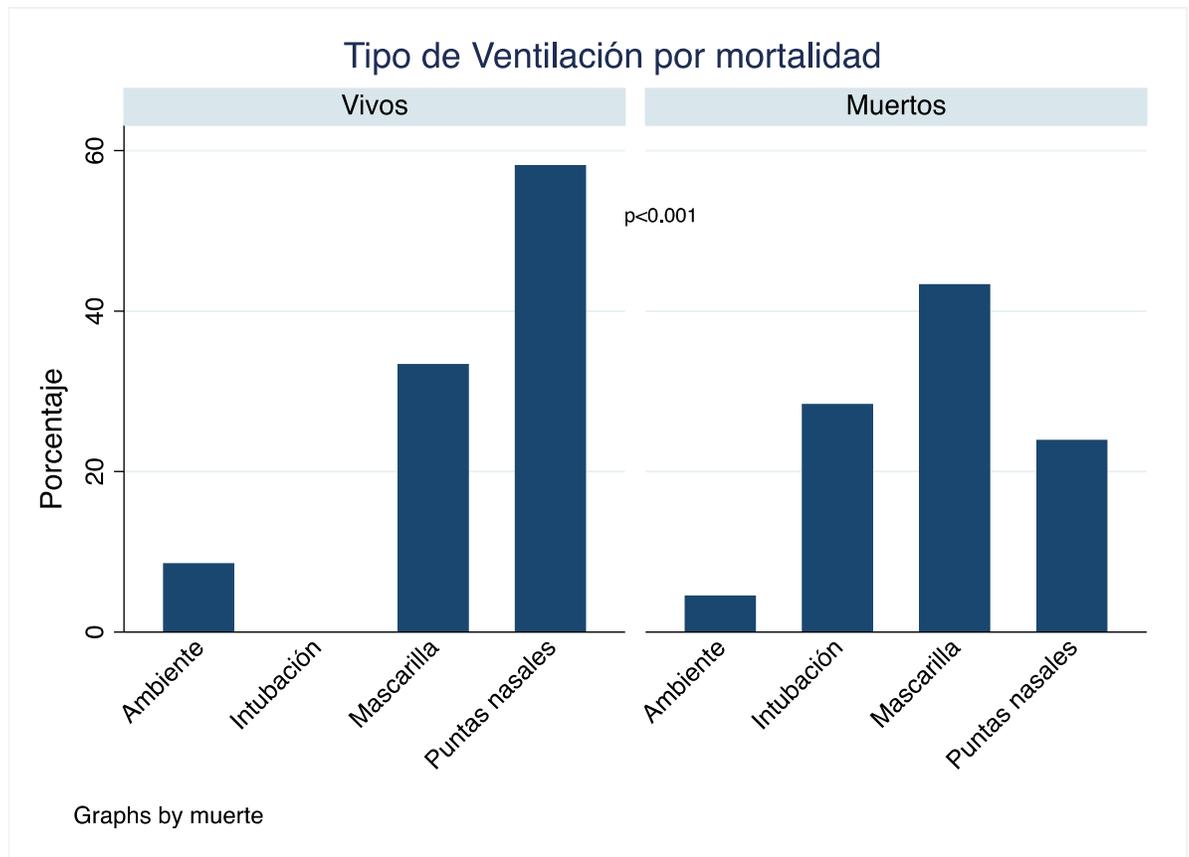


Figura 1 Tipo de ventilación usada

En la tabla 2 se muestra los laboratorios basales de los pacientes con COVID-19. Se puede observar una diferencia estadísticamente significativa en los valores de proteína C reactiva, siendo mucho mayor en los pacientes fallecidos; en los Neutrófilos y Leucocitos, siendo más altos en los fallecidos, en la urea, creatinina. Y el índice neutrófilo linfocito mayor en los pacientes que fallecieron. (Tabla 2)

Tabla 2. Laboratorios de pacientes con COVID-19

| Variable | Todos (n=166) | Vivos (n=92) | Muertos (n=70) | <i>p</i> |
|-----------------------|------------------|------------------|-------------------|----------|
| Glucosa (mg/dl) | 113 (94.5-214) | 118 (95-214) | 112(87-191) | 0.119 |
| AST | 30(22-47) | 30 (23-49) | 30 (12-35) | 0.244 |
| CPK (14) | 242 (35-387) | 242 (173-387) | 82 (35-129) | 0.068 |
| DHL | 695.1 ± 298.7 | 672.6 ± 300.7 | 736.3 ± 293.3 | 0.217 |
| Hemoglobina | 13. (12.3-15) | 13.7 (12.7-16) | 13.2(11.9-14.9) | 0.026 |
| Hematocrito | 39.2 ± 5.5 | 39.9 ± 4.7 | 38.2 ± 6.6 | 0.097 |
| PCR | 124 (39-208) | 59 (18-165.5) | 204(107.5-266) | <0.001 |
| Plaquetas | 251.8 ± 94.6 | 257.1 ± 104 | 241.4 ± 72.4 | 0.275 |
| Neutrófilos | 7150 (4600-9500) | 6900(4700-8900) | 8900(4500-10900) | 0.020 |
| Leucocitos | 9575(6960-13600) | 8640(6600-13320) | 10730(8400-14700) | 0.001 |
| Linfocitos | 860 (670-1220) | 890(710-1210) | 780(640-1390) | 0.123 |
| Bilirrubina | 1 (0.5 – 1) | 1 (0.7-1) | 1 (0-1) | 0.798 |
| Urea | 45 (26-64.4) | 37 (24.2-54) | 54 (42-70) | <0.001 |
| Creatinina | 0.9 (0.8-1.4) | 0.9 (0.7-1.2) | 1.1 (0.9-2.2) | 0.001 |
| PaO2 | 66 (56-75) | 67 (60-76) | 60 (45-70) | 0.003 |
| PaFi | 151.5 (108-200) | 173(133-226) | 100(77-120) | <0.001 |
| FiO2 | 45 (30-60) | 35 (30-60) | 60 (45-80) | <0.001 |
| HCO3 | 21.2 ± 5.5 | 19.5 ± 5.4 | 22.0 ± 5.4 | 0.060 |
| Lactato | 1.7 (1.2-2) | 1.4 (1.1-1.8) | 1.8 (1.6-2.5) | 0.001 |
| Lactato final (mg/dl) | 2.2 (1.8-2.8) | 1.45 (1-2.3) | 2.35 (2-2.8) | 0.023 |

| | | | | |
|-------------------------------------|----------------|--------------|-----------------|--------|
| Albumina | 2.9 (2.6-3.2) | 3 (2.7-3.34) | 2.8 (2.3-3) | <0.001 |
| Albumina final | 2.6 (2.2-2.9) | 2.8 (2.3-3) | 2.2 (2-2.8) | <0.001 |
| Índice neutrófilo linfocito inicial | 7 (4.3-12.3) | 6.4 (4-9.6) | 10.8 (5.3-19.8) | <0.001 |
| Índice neutrófilo linfocito final | 6.9 (4.6-12.2) | 5.9 (4-8.9) | 11.9 (6.9-18.3) | <0.001 |

La prueba de hipótesis para v. cuantitativas T student o U mann de Withney y para v. cualitativas Chi cuadrada o exacta de Fisher.

En la siguiente imagen se muestran los valores del índice neutrófilo linfocito de acuerdo al grupo de estudio. Se muestran valores más altos en los pacientes fallecidos en comparación con los vivos, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

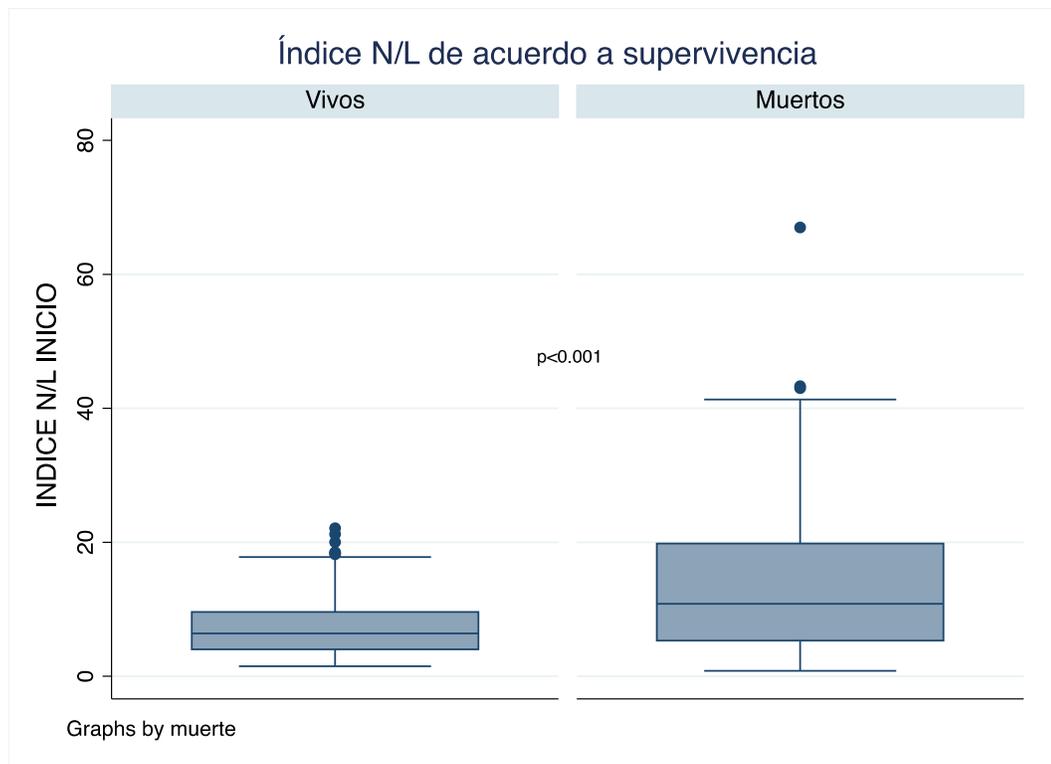


Figura 2 índice N/L en el grupo de estudio

En la siguiente imagen se muestra el índice N/L en la evaluación final en los pacientes con COVID-19.

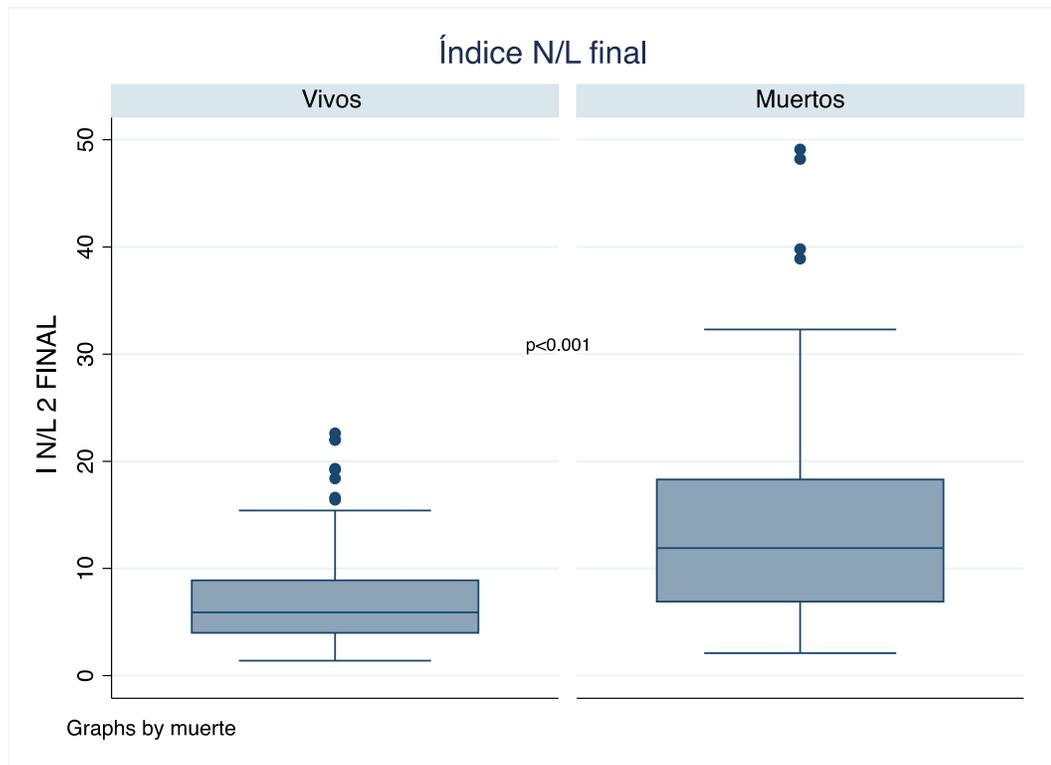


Figura 3 Índice N/L evaluación final

Para realizar la evaluación de los riesgos que presentan los pacientes con COVID-19 y un índice N/L alto, se realizó una evaluación de los factores de riesgo para la mortalidad en estos pacientes. (Tabla 3) Se observan las variables que se ajustaran en el modelo como aquellas con una $p<0.10$.

Tabla 3. Evaluación univariada para muerte en pacientes con COVID-19.

| Variable | HR (IC95%) | p | Variable | HR (IC95%) | p |
|---------------------------|------------------|--------|----------------|------------------|--------|
| Índice N/L | 1.03 (1.02-1.05) | <0.001 | Índice N/L >7 | 1.8 (1.1-3.0) | 0.015 |
| Índice N/L final | 1.04 (1.02-1.06) | <0.001 | Lactato2 mg/dl | 1.02(0.84-1.25) | 0.794 |
| Edad | 1.05 (1.03-1.07) | <0.001 | Genero | 0.71 (0.44-1.17) | 0.191 |
| Glucosa | 0.99 (0.99-1.0) | 0.360 | AST | 0.99 (0.98-1.00) | 0.956 |
| ALT | 1.00 (0.99-1.01) | 0.097 | CPK | 0.97 (0.92-1.0) | 0.248 |
| 1PCR | 1.00 (1.00-1.00) | 0.016 | Urea | 1.00 (0.99-1.00) | 0.452 |
| Cr | 1.06 (0.97-1.16) | 0.180 | DHL | 1.00(0.99-1.00) | 0.446 |
| Lactato | 1.36(1.09-1.7) | 0.007 | Hto | 1.0 (0.95-1.06) | 0.740 |
| Albumina | 0.38 (0.22-0.63) | <0.001 | Neutrófilos | 1.0 (1.0-1.0) | 0.045 |
| HB | 0.95 (0.84-1.06) | 0.405 | Linfocitos | 0.99(0.99-1.00) | 0.773 |
| Plaquetas | 1.0 (0.99-1.0) | 0.107 | SOFA | 1.56 (1.4-1.8) | <0.001 |
| Creatinina | 1.06 (0.97-1.16) | 0.180 | PaO2 | 0.98(0.96-0.99) | 0.025 |
| Leucos | 1.0 (1.0-1.0) | 0.019 | HCO3 | 1.04 (0.98-1.09) | 0.147 |
| Bilirrubina | 0.97(0.79-1.20) | 0.822 | FiO2 | 1.02 (1.01-1.04) | <0.001 |
| PaFi | 0.98 (0.97-0.98) | <0.001 | Obesidad | 1.15 (0.64-2.05) | 0.625 |
| Albumina 2 | 0.24(0.92-0.62) | 0.004 | DM2 | 2.1(1.3-3.6) | 0.003 |
| HAS | 1.4 (0.87-2.48) | 0.143 | EPOC | 0.77(0.35-1.7) | 0.537 |
| Enfermedad Cardiovascular | 0.72(0.34-1.53) | 0.405 | Cáncer | 2.02(0.27-14.6) | 0.485 |
| Asma | 2.5(0.91-7.1) | 0.074 | | | |

| | | | | | |
|---------|------------------|-------|---------------|------------------|--------|
| Nefro | 1.2(0.61-2.6) | 0.527 | Uso de aminas | 4.8 (2.9-7.8) | <0.001 |
| Tipo VM | 0.81 (0.69-0.96) | 0.020 | Glasgow | 0.81 (0.76-0.87) | <0.001 |

Para conocer los riesgos que presenta un paciente con un índice N/L por arriba de 7, se tomaron en cuenta todas las variables con una $p < 0.10$ en el análisis previo. Se realizaron dos modelos y evaluaron de acuerdo al log likelihood, se tomó el mejor modelo que ajustara y se presenta en la siguiente tabla. (Tabla 4) Se muestra que aquellos pacientes con un índice N/L >7 tienen 80% más veces de morir comparado con los de un índice más bajo. Cuando se ajusta el modelo, se observa un riesgo de 3.49 veces de morir por un índice mayor a 7 ajustado por edad, leucocitos, PaO₂, PaFI, FiO₂, DM, ALT y Glasgow.

Tabla 4. Evaluación de los riesgos proporcionales de Cox para índice N/L
 $p < 0.0001$

| Variable | Modelo crudo | | Ajustado | |
|------------------|------------------|--------|------------------|--------|
| | HR (IC95%) | P | HR (IC95%) | p |
| Índice N/L >7 | 1.8 (1.1-3.0) | 0.015 | 3.49 (1.5-7.9) | 0.003 |
| Edad | 1.05 (1.03-1.07) | <0.001 | 1.02 (0.98-1.06) | 0.203 |
| Leucos | 1.0 (1.0-1.0) | 0.019 | 1.00 (1.00-1.00) | 0.014 |
| PaO ₂ | 0.98(0.96-0.99) | 0.025 | 1.04 (1.01-1.08) | 0.008 |
| PAFI | 0.98 (0.97-0.98) | <0.001 | 0.96 (0.95-0.98) | 0.003 |
| FiO ₂ | 1.02 (1.01-1.04) | <0.001 | 0.92(0.87-0.96) | 0.001 |
| DM2 | 2.1(1.3-3.6) | 0.003 | 3.45 (1.61-7.41) | 0.001 |
| Glasgow | 0.81 (0.76-0.87) | <0.001 | 0.75(0.65-0.87) | <0.001 |
| ALT | 1.00 (0.99-1.01) | 0.097 | 0.99 (0.99-1.00) | 0.382 |

Para la evaluación de la mortalidad se realizó una curva de Kaplan Meier, la cual se presenta en la siguiente imagen. Se muestra que la probabilidad de supervivencia del 50% ocurrió a los 22 días y se mantuvo hasta el día 30.

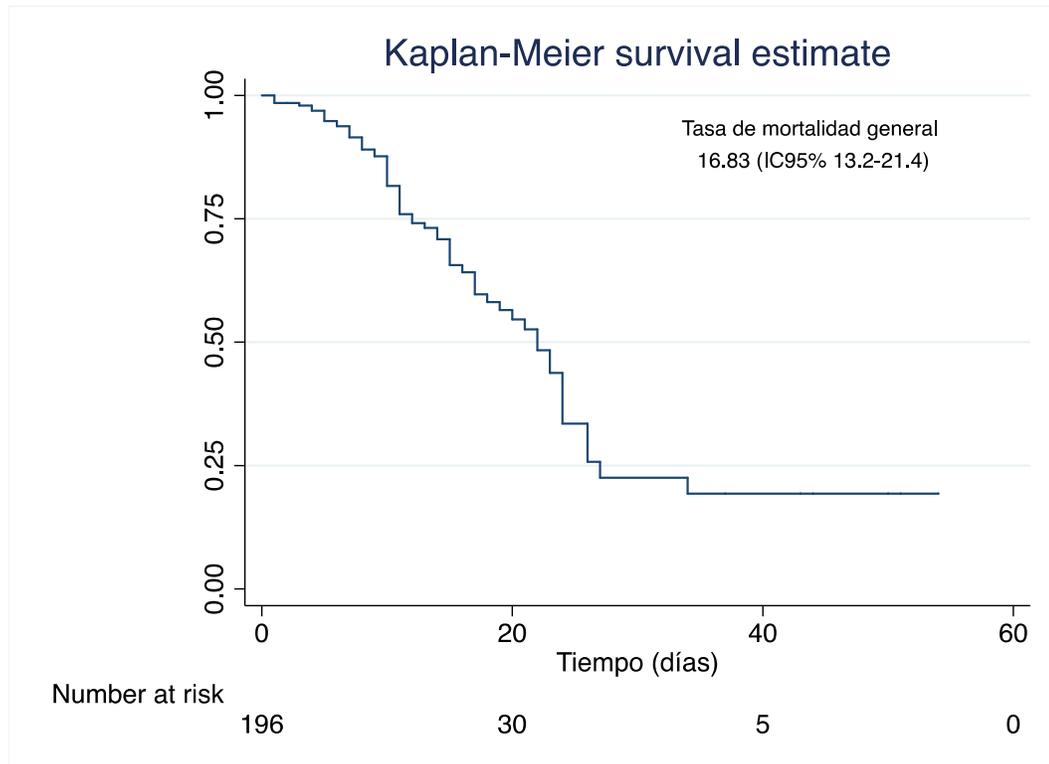
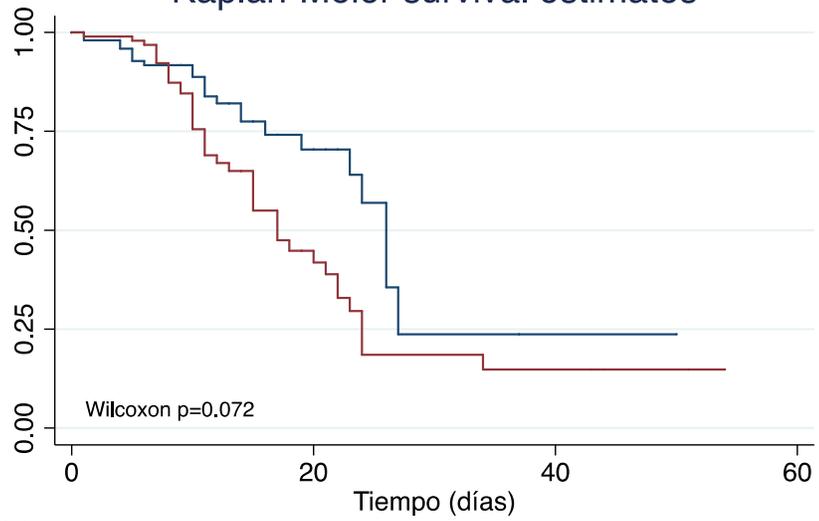


Figura 4 Estimador de la función de supervivencia Kaplan-Meier

En la siguiente imagen se muestra la función de supervivencia de acuerdo a la variable de exposición, en dos grupos de acuerdo a el índice N/L >7 y menor a 7. Se muestra en rojo aquellos pacientes con un índice mayor a 7 mostrando como en los primeros 20 días ocurre la mayoría de las muertes.

Kaplan-Meier survival estimates



Number at risk

| | | | | |
|-------------------|----|----|---|---|
| indicenI_dico = 0 | 99 | 15 | 1 | 0 |
| indicenI_dico = 1 | 96 | 15 | 4 | 0 |



DISCUSIÓN

Nuestra muestra corresponde a un total de 196 sujetos con una edad media de 58.2 ± 12.9 años y siendo el 60.7% del género masculino, con las comorbilidades más frecuentes como lo son la hipertensión y la diabetes. Datos similares a la población de Bruin y cols. en la cual la media de edad de los pacientes con COVID-19 fue de 64 años, un poco más añosa que la nuestra, con el 63% de su población siendo hombres, similar a nuestra población y como comorbilidad más frecuente la hipertensión en un 47% seguida de la diabetes mellitus en un 24% de la muestra. Nuestra frecuencia de dichas enfermedades fue mayor comparada con la de Bruin. (de Bruin et al., 2021)

Salinas-Escudero y cols. en el estudio de sobrevida en pacientes con COVID 19 en México en el cual se incluyeron un total de 16,752 casos confirmados de COVID-19, la media de edad fue de 46.5 ± 15.5 años, mucho más joven que la nuestra. Con un total de muertes de 1569 (9.37%). Lo cual podría explicar la diferencia en el total de muertes de nuestra población, siendo mayor en nuestra población. Otro de los factores de riesgo que se han evaluado para mortalidad son las comorbilidades. Los cuales en nuestra población fueron altos en frecuencia y en el estudio de Salinas se encontró en un 18.4% de casos con Diabetes y en un 21.91% de hipertensión, mucho más bajos en frecuencia que los nuestros.

La tasa de mortalidad general en su población fue de 4.94 (IC95% 4.70-5.19) por 1000 personas año, mientras que en la nuestra fue de 16.83 defunciones (IC95% : 13.2 – 21.4) por cada 1000 personas año, siendo mayor en nuestra población y probablemente por los factores coexistentes de nuestra población. Uno de nuestros objetivos de estudio fue el evaluar el índice N/L como factor pronóstico para mortalidad. Al evaluar la tasa de mortalidad de acuerdo al índice N/L se observó que aquellos con un índice <7 fue de 19.15 (IC95% 12.8-28.5) por cada mil persona año mientras que aquellos con un índice mayor a 7 fue de 33.4 (IC95% 24.6 – 45.2).

Se puede observar una diferencia en la tasa de mortalidad entre los pacientes con el punto de corte del índice N/L mayor a 7. Yan y cols. evaluaron el punto de corte bajo una curva ROC para pronóstico de severidad, el punto de corte evaluado por ellos fue de 11.75 con una AUC 0.945,

Sensibilidad de 97.5% y Especificidad de 78.1%. Mientras que Cheng y cols. demostraron un punto de corte de 7.94 con una AUC 0.827 con sensibilidad de 65.3% y especificidad de 90.6%.

En el estudio de Yan y cols. mostraron un punto de corte mayor debido a los valores manejados en su población, siendo de 49.06 (IC95% 25.71-69.70) en el grupo no sobreviviente y de 4.11 (IC95% 2.44-8.12) en el grupo de sobrevivientes. Mientras que en nuestra población la mediana del índice en los no sobrevivientes fue de 10.8 (IC95% 5.3-19.8) y en los vivos de 6.4 (IC95% 4-9.6). En el estudio de Chen y cols. los valores se encontraban semejantes a los nuestros, siendo de 13.3 ± 14.9 en los no sobrevivientes y de 4.0 ± 2.9 en el grupo de los vivos. Algo similar en los estudios previos es la edad, el sexo masculino y el número de comorbilidades presentes en todos los no sobrevivientes de cada uno de los estudios. (Yan et al., 2020; Zhou et al., 2020)

En el estudio realizado por Liu Yuwei y cols. evaluaron el índice N/L dividido en tertiles, como desenlace fue la mortalidad, aunque fue un estudio de tipo retrospectivo, sus análisis demuestran que mientras más alto el índice neutrófilo linfocito más riesgo de morir presentaban los pacientes. El índice N/L se observó un riesgo de 1.08% (IC95% 1.01-1.14), $p=0.014$, mientras que evaluado por tertiles se encontró sin asociación en el tercil 1, un riesgo de OR 1.52 (IC95% 0.09-24.08), $p=0.77$ en el tercil 2 y un riesgo de OR 16.04 (IC95% 1.14-224.95) $p=0.039$ en el tercil 3, demostrando que aún ajustado por edad, sexo, IMC, HAS, HIV, EPOC, creatinina, Dímero D y protrombina, es un buen predictor de mortalidad intra hospitalaria.

Nuestro estudio siendo una cohorte retrospectiva, se muestra que el índice neutrófilo linfocito llega a predecir mortalidad intra hospitalaria. En varios estudios se ha propuesto el índice como biomarcador inflamatorio. Ya que ante una respuesta inflamatoria se estimula la producción de neutrófilos y llega a haber apoptosis de linfocitos, aunado a una desregulación del sistema inmune que resulta a un incremento a la inflamación sistémica y muerte. Los cambios que se producen en el sistema leucocitario se han estudiado en enfermedades respiratorias como el MERS-CoV (Middle East Respiratory syndrome coronavirus) y el SARS-CoV Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus. Caracterizados por un incremento en los neutrófilos y monocitos y con una caída abrupta de la cuenta linfocitaria en aquellos pacientes que murieron. (17–19)

Los estudios previos en MERS-Cov, SARS-CoV y los actuales mencionados en la presente tesis de SARS-CoV2 y dado que los virus respiratorios trabajan y actúan de misma forma, el índice neutrófilo linfocito ha demostrado ser predictor de mortalidad en estos pacientes con respaldo de los estudios mencionados anteriormente.

Dentro de las fortalezas de nuestro estudio se encuentra el tipo de estudio realizado, aunque es un estudio retrospectivo, proviene de una cohorte que nos brinda la tasa de mortalidad en nuestra población. Así como, lo principal, demuestra que el índice neutrófilo linfocito es un buen predictor de mortalidad y ya que durante la pandemia distintos hospitales de nuestro país se encontraron con limitación en accesibilidad de las pruebas predictoras de mortalidad como lo son la PCR, el dímero D, el fibrinógeno, el índice N/L llega a ser barato accesible, fácil y rápido de calcular, al igual que es un estudio que se solicita de manera rutinaria a el ingreso de cualquier paciente. Dando un valor extra a este índice y teniendo facilidad de llegar a modificar el tratamiento para evitar y cambiar el escenario clínico del paciente con COVID-19.

Las limitantes de nuestro estudio se deben al tamaño de muestra, y aun así se observó resultados estadísticamente significativos. Otra limitante es el hecho de que la población seleccionada nos limita únicamente a poblaciones hospitalizadas y en estado grave, por lo cual no podría ser traslapado a la población no hospitalizada o con enfermedad moderada. Sin embargo, este estudio nos da una realidad de lo que ocurre en nuestro país y la primera parte de la pandemia.

Conclusiones

La presente tesis proveniente de una cohorte retrospectiva demuestra al índice neutrófilo linfocito como factor de riesgo independiente para mortalidad en pacientes con COVID-19. Los estudios presentados y recopilados de la literatura universal demuestran datos semejantes a los nuestros. Se sugiere continuar con un estudio de tipo pronóstico y longitudinal para evaluar de una mejor manera el índice neutrófilo-linfocito, así como, tratamiento oportuno y sus cambios en dicho índice.

Anexos

Anexo 1. Cronograma de actividades

| ACTIVIDAD | RESPONSABLE | PERIODO DE TIEMPO |
|--|-----------------------------|-------------------|
| Búsqueda de la información y actualización del protocolo | Dra. Yamilette Ortiz Medina | 6 meses |
| Redacción de marco teórico | Dra. Yamilette Ortiz Medina | 2 meses |
| Redacción de muestra | Dra. Yamilette Ortiz Medina | 1 mes |
| Captura de los datos a la base de Excel | Dra. Yamilette Ortiz Medina | 1 mes |
| Análisis estadístico y resultados | Dra. Yamilette Ortiz Medina | 2 meses |
| Presentación de la tesis | Dra. Yamilette Ortiz Medina | Febrero 2023 |

Anexo 2. BIBLIOGRAFIA

- Boechat, J. L., Chora, I., Morais, A., & Delgado, L. (2021). The immune response to SARS-CoV-2 and COVID-19 immunopathology—current perspectives. *Pulmonology*, 27(5), 423–437.
- Celikbilek, A., Ismailogullari, S., & Zararsiz, G. (2014). Neutrophil to lymphocyte ratio predicts poor prognosis in ischemic cerebrovascular disease. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 28(1), 27–31.
- de Bruin, S., Bos, L. D., van Roon, M. A., Tuij-de Boer, A. M., Schuurman, A. R., Koel-Simmelinck, M. J. A., ... Hamann, J. (2021). Clinical features and prognostic factors in Covid-19: a prospective cohort study. *EBioMedicine*, 67, 103378.
- Fest, J., Ruiter, T. R., Groot Koerkamp, B., Rizopoulos, D., Ikram, M. A., van Eijck, C. H. J., & Stricker, B. H. (2019). The neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with mortality in the general population: The Rotterdam Study. *European Journal of Epidemiology*, 34(5), 463–470.
- Gelzo, M., Cacciapuoti, S., Pinchera, B., De Rosa, A., Cerner, G., Scialò, F., ... Gentile, I. (2021). Prognostic role of neutrophil to lymphocyte ratio in COVID-19 patients: still valid in patients that had started therapy? *Frontiers in Public Health*, 9, 795.
- Gorbalenya, A. E., Enjuanes, L., Ziebuhr, J., & Snijder, E. J. (2006). Nidovirales: evolving the largest RNA virus genome. *Virus Research*, 117(1), 17–37.
- Halacli, B., Kaya, A., & İSKİT, A. T. (2020). Critically ill COVID-19 patient. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 50(SI-1), 585–591.
- Huang, Z., Fu, Z., Huang, W., & Huang, K. (2020). Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in sepsis: A meta-analysis. *The American Journal of Emergency Medicine*, 38(3), 641–647.
- Jiang, J., Liu, R., Yu, X., Yang, R., Xu, H., Mao, Z., & Wang, Y. (2019). The neutrophil-lymphocyte count ratio as a diagnostic marker for bacteraemia: A systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Emergency Medicine*, 37(8), 1482–1489.
- Jimeno, S., Ventura, P. S., Castellano, J. M., García-Adasme, S. I., Miranda, M., Touza, P., ... López-Escobar, A. (2021). Prognostic implications of neutrophil-lymphocyte ratio in COVID-19. *European Journal of Clinical Investigation*, 51(1), e13404.
- Liu, Y.-L., Lu, J.-K., Yin, H.-P., Xia, P.-S., Qiu, D.-H., Liang, M.-Q., ... Chen, Y.-K. (2020). High neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis. *International Journal of Hypertension*, 2020.

- Liu, Y., Du, X., Chen, J., Jin, Y., Peng, L., Wang, H. H. X., ... Zhao, Y. (2020). Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *Journal of Infection*, 81(1), e6–e12.
- Prozan, L., Shusterman, E., Ablin, J., Mitelpunkt, A., Weiss-Meilik, A., Adler, A., ... Kehat, O. (2021). Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in COVID-19 compared with Influenza and respiratory syncytial virus infection. *Scientific Reports*, 11(1), 1–8.
- Song, M., Graubard, B. I., Rabkin, C. S., & Engels, E. A. (2021). Neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in the United States general population. *Scientific Reports*, 11(1), 1–9.
- Templeton, A. J., McNamara, M. G., Šeruga, B., Vera-Badillo, F. E., Aneja, P., Ocaña, A., ... Tran, B. (2014). Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 106(6).
- Wang, Y., Liu, Y., Liu, L., Wang, X., Luo, N., & Li, L. (2020). Clinical outcomes in 55 patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 who were asymptomatic at hospital admission in Shenzhen, China. *The Journal of Infectious Diseases*, 221(11), 1770–1774.
- Xia, X., Wen, M., Zhan, S., He, J., & Chen, W. (2020). An increased neutrophil/lymphocyte ratio is an early warning signal of severe COVID-19. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao= Journal of Southern Medical University*, 40(3), 333–336.
- Yan, X., Li, F., Wang, X., Yan, J., Zhu, F., Tang, S., ... Yu, Z. (2020). Neutrophil to lymphocyte ratio as prognostic and predictive factor in patients with coronavirus disease 2019: a retrospective cross-sectional study. *Journal of Medical Virology*, 92(11), 2573–2581.
- Yesudhas, D., Srivastava, A., & Gromiha, M. M. (2020). COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. *Infection*, (0123456789). <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01516-2>
- Zhou, J., Huang, L., Chen, J., Yuan, X., Shen, Q., Dong, S., ... Guo, T.-M. (2020). Clinical features predicting mortality risk in older patients with COVID-19. *Current Medical Research and Opinion*, 36(11), 1753–1759.
- Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., ... Lu, R. (2020). A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*.