



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL DE ZONA NUMERO 48
“SAN PEDRO XALPA”

ÍNDICE INMUNIDAD – INFLAMACIÓN SISTÉMICA (IIS) COMO
PREDICTOR DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON COVID-19 EN
EL HOSPITAL GENERAL DE ZONA NÚMERO 48.

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA

PRESENTA

LUIS CESAR BASTIDAS MARTINEZ

ASESORES

JOSE ROBERTO PIÑA GORRAEZ

SAUL HUERTA RAMIREZ



CIUDAD DE MEXICO, 08 DE JUNIO DE 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Tabla de contenido

AGRADECIMIENTOS	5
AUTORIZACIONES	6
RESUMEN.....	7
MARCO TEÓRICO.....	8
Antecedentes.....	8
Epidemiología.....	8
Virología.	9
Transmisión	9
Manifestaciones Clínicas.....	10
Hallazgos de Laboratorio.	12
Hallazgos en Imagen.....	12
Diagnostico.....	12
Tratamiento.	14
índice Inmunidad – inflamación sistémica en COVID-19.....	15
JUSTIFICACIÓN	17
Magnitud.....	17
Vulnerabilidad.....	17
Trascendencia.....	17
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	18
Pregunta de investigación:	18
OBJETIVOS	19
Objetivo General.	19
Objetivos Específicos.	19
HIPOTESIS	19
MATERIAL Y METODOS.....	19

Universo de Trabajo:	19
Lugar donde se desarrollará el estudio	19
Diseño del estudio	20
Criterios de inclusión.	20
Criterios de exclusión.	20
Criterios de eliminación.	20
Muestreo.....	20
Operacionalización de variable	21
ASPECTOS ETICOS	23
Código de Nuremberg	23
Declaración de Helsinki.....	24
Informe de Belmont	24
Reglamento de la ley general de salud en material de investigación para la salud, titulo segundo de los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos.	25
Ley federal de protección de datos personales en posesión de particular.	25
RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.	26
Recursos.	26
Recursos Humanos.....	26
Recursos físicos.	26
Financiamiento.	26
Factibilidad.	27
CRONOGRAMA.....	27
RESULTADOS	28
Procedimiento.....	28
Procesamiento de datos y aspectos estadísticos.	28
CONCLUSIONES.....	36
DISCUSIÓN.....	37
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	38

ANEXOS.....	45
Consentimiento informado.	45
Carta de no inconveniente.	47
Carta sin implicaciones de bioseguridad.....	48
Hoja de recolección de datos.....	49
Dictamen de aprobación por comité de investigación en salud.....	50

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. José Roberto Piña Gorraez, Sin usted y sus virtudes, su paciencia y constancia este trabajo no lo hubiese logrado tan fácil. Sus consejos fueron siempre útiles cuando no salían de mi pensamiento las ideas para escribir lo que hoy he logrado. Usted formó parte importante de esta historia con sus aportes profesionales que lo caracterizan. Muchas gracias por sus múltiples palabras de aliento, cuando más las necesite; por estar allí cuando mis horas de trabajo se hacían confusas. Gracias por sus orientaciones

Al Dr. Saul Huerta Ramírez, sus palabras fueron sabias, sus conocimientos rigurosos y precisos. Donde quiera que vaya, los llevaré conmigo en mí transitar profesional. Gracias por su paciencia, por compartir sus conocimientos de manera profesional e invaluable, por su dedicación perseverancia y tolerancia.

Al resto de mis docentes, les debo mis conocimientos, los cuales llevare siempre conmigo, poniendo en alto a nuestra sede hospitalaria, así como nuestra especialidad, muchas gracias por todo.

A mis madre y hermana, ustedes han sido siempre el motor que impulsa mis sueños y esperanzas, quienes estuvieron siempre a mi lado en los días y noches más difíciles durante mis horas de estudio. A mi padre, quien no pudo estar a mi lado en este momento, y que donde quiera se encuentre, se que está orgulloso de la semilla que dejo en esta tierra. Gracias por ser quienes son y por creer en mí.

AUTORIZACIONES

DRA. WENDOLYN SANCHEZ CRUZ

COORDINADORA CLÍNICA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
HOSPITAL GENERAL DE ZONA NUMERO 48

DR. JOSÉ NAZARIO LÓPEZ TABOADA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA
HOSPITAL GENERAL DE ZONA NUMERO 48

DRA. ANA ELIZABETH RUIZ LÓPEZ

PROFESORA ADJUNTA DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA
HOSPITAL GENERAL DE ZONA NUMERO 48

DR. JOSE ROBERTO PIÑA GORRAEZ

MEDICO INTERNISTA. INVESTIGADOR RESPONSABLE
HOSPITAL GENERAL DE ZONA NUMERO 48.

DR. LUIS CESAR BASTIDAS MARTÍNEZ

MÉDICO RESIDENTE DE 4° AÑO DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA
INTERNA.
AUTOR DE TESIS
HOSPITAL GENERAL DE ZONA NUMERO 48.

RESUMEN

Título: Índice Inmunidad – Inflamación Sistémica (IIS) como predictor de mortalidad en pacientes con COVID-19 en el Hospital General de Zona número 48

Introducción: El índice inmunidad – inflamación sistémica (IIS), es un índice relativamente nuevo, el cual se basa en el conteo de neutrófilos, linfocitos y plaquetas. Múltiples estudios han mostrado su utilidad en diversas patologías, sobre todo procesos oncológicos, con pocos enfocados en pacientes con COVID-19, donde se ha demostrado asociación a peores resultados.

Objetivo: Determinar la asociación del índice Inmunidad –Inflamación sistémica y mortalidad en pacientes con COVID-19 en el Hospital General de Zona número 48.

Metodología: Se realiza un estudio observacional, transversal, retrospectivo, comparativo en los pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital General de Zona número 48 en el periodo definido del 1 al 31 de enero del año 2021, para revisión de expedientes y cálculo del índice Inmunidad – Inflamación sistémica al momento de su ingreso, para asociarla con necesidad de ventilación mecánica, días de estancia intrahospitalaria y mortalidad.

Resultados. Se reporta mortalidad elevada, en un 45.74% de pacientes estudiados, con necesidad de ventilación mecánica en 33.51%. Se realiza análisis de curva COR, con punto de corte de 2572.59, sensibilidad de 72% y especificidad de 63% para predecir mortalidad; sensibilidad de 71% y especificidad de 56% para predecir necesidad de apoyo mecánico ventilatorio, OR 4.44 (IC 2.86 – 6.88).

Conclusiones: El índice inmunidad inflamación sistémica parece ser un marcador que se podría utilizar para valorar a pacientes con COVID-19 a su ingreso, para determinar complicaciones a corto plazo, específicamente mortalidad. Se evidencia un mayor impacto estadístico de la cuenta de neutrófilos al ingreso, que el IIS y la linfopenia. El conteo de plaquetas no se asoció a mortalidad.

1.- Investigador responsable. Médico internista adscrito al Hospital General de Zona número 48.
2.- Investigador asociado. Médico internista adscrito al Hospital General de Zona número 48.
3.- Tesista. Residente de cuarto año de la especialidad de Medicina Interna.

MARCO TEÓRICO

Antecedentes.

Los coronavirus son un importante patógeno tanto en humanos como en animales, incluso siendo graves en algunos casos y causando grandes brotes epidémicos. Se sabe que hasta un tercio de las infecciones del tracto respiratorio superior adquiridas en la comunidad en adultos son causados por coronavirus, e incluso se ha asociado a manifestaciones gastrointestinales en bebés y niños.

En febrero de 2003, la Organización mundial de la Salud informo sobre 300 casos de una enfermedad respiratorio-progresiva, que dio como resultado 5 muertos en una provincia de Guanong, en China. Posteriormente se notificaron casos similares Hong Kong, Vietnam, Singapur y Canadá¹, alcanzando un total de 8096 casos, con una tasa de letalidad del 9% para Julio de 2003², siendo denominado síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS por sus siglas en inglés) por la OMS, identificando a un nuevo coronavirus como la causa del mismo, llamado SARS-COV³.

Para septiembre del año 2012, se informó de un caso de infección por un nuevo coronavirus en un hombre proveniente de Arabia Saudita, el cual fue hospitalizado con cuadro clínico compatible con neumonía y lesión renal aguda en Reino Unido⁴, el cual fue denominado inicialmente Coronavirus humano EMC (Centro Médico Erasmus), posteriormente llamado síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS por sus siglas en ingles), confirmándose hasta Julio de 2017 2040 casos, con una tasa de letalidad del 30%⁵.

A finales del año 2019, se identificó un nuevo coronavirus como causa de Neumonía severa en un grupo de pacientes en Wuhan, una ciudad de la provincia china de Hubei. La enfermedad se propago rápidamente, no solo en China, si no en la mayoría de los países del mundo. En febrero de 2020, la Organización Mundial de la Salud designo a la enfermedad COVID-19 (CoronaVirus Disease 2019)⁶, denominando a su agente etiológico como SARS-COV2 (Previamente denominado 2019-nCov).

Epidemiología.

Se han notificado más de 150 millones de casos confirmados de COVID-19 y más de 3 millones de defunciones alrededor del mundo, reportándose la enfermedad en todos los continentes (con excepción de la Antártida)⁷.

Los recuentos de casos notificados subestiman la carga general de COVID-19, ya que solos se diagnostica y se notifica una fracción de las infecciones agudas. Las encuestas de seroprevalencia en los estados unidos y Europa han sugerido que después de tener en cuenta los posibles falsos positivos o negativos, la tasa de exposición previa al SARS-CoV2, reflejada por la seropositividad, supera la incidencia de los casos notificados en aproximadamente 10 veces más^{8,9}.

En México se registró el paciente cero el 27 de febrero de 2020, desde entonces se han reportado más de 2 millones de casos confirmados, y más de 200 mil defunciones a causas del COVID-19. La distribución por sexo en los casos confirmados muestra un predominio del 52% en hombres, con una mediana de edad de 44 años. Las cinco entidades con mayor número de casos acumulados son: Ciudad de México, Estado de México, Guanajuato, Nuevo León y Veracruz, que en conjunto forman el 41.2% de todos los casos registrados en el País. La ciudad de México registra la mayor parte de los casos acumulados del país, y representan por si sola 16.7% de todos los casos registrados por entidad de residencia. La distribución por sexo de las defunciones confirmadas muestra un predominio de hombres en un 65%, con una mediana de edad de 63 años.¹⁰

Virología.

La secuenciación del genoma completo y el análisis filogenético indicaron que el coronavirus que causa el COVID-19 es un beta coronavirus del mismo subgénero que el virus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS). El Grupo de Estudio de Coronavirus del Comité Internacional de Taxonomía de Virus ha propuesto que este virus se designe como síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV2) (11). La similitud de secuencia de RNA más cercana es la de dos coronavirus de murciélago, y parece probable que estos sean la fuente principal; se desconoce si el virus se transmite directamente de los murciélagos o mediante algún otro mecanismo¹². El receptor celular del huésped para la entrada del SARS-CoV2 es el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2)¹³. La proteasa celular TMPRSS2 también parece importante para la entrada de SARS-CoV2¹⁴.

Transmisión.

La investigación epidemiológica en Wuhan al comienzo del brote identificó una asociación inicial con un mercado de mariscos que vendía animales vivos, donde la mayoría de los pacientes habían trabajado o visitado, y que posteriormente cerró por desinfección, sin embargo, a medida que avanzaba el brote, la propagación de persona a persona se convirtió en el principal modo de transmisión. Se cree que ocurre por contacto cercano, principalmente a través de gotitas respiratorias; el virus se libera en las secreciones respiratorias cuando la persona infectada tose, estornuda o habla, sobre todo si entra en contacto con membranas mucosas. También pueden ocurrir si las manos de una persona están contaminadas por gotitas o al tocar superficies contaminadas y luego se tocan los ojos, nariz o boca. En general las gotas no viajan más de 2 metros¹⁵. También se puede transmitir por vía aérea, mediante la inhalación de partículas pequeñas, que pueden permanecer en el aire largo tiempo, sin embargo, este modo de transmisión como contribución a la pandemia es controvertido¹⁶. El SARS-CoV2 se ha detectado en muestras no respiratorias, incluidas las heces, la sangre, las secreciones oculares y el semen, pero el papel de estos sitios en la transmisión de la enfermedad es desconocido¹⁷.

Tampoco hay evidencia de que el SARS-CoV puede transmitirse a través del contacto con sitios de membranas no mucosas. Se desconoce el intervalo preciso durante el cual un individuo con infección por SARS-CoV2 puede transmitir la infección a otras personas. El potencial de transmitir el SARS-CoV2 comienza antes del desarrollo de los síntomas, y es más alto al comienzo de la enfermedad; el riesgo de transmisión disminuye a partir de entonces. La transmisión después de 7 a 10 días de enfermedad es poco probable, en particular para pacientes inmunocompetentes con infección no grave¹⁸. El riesgo de transmisión de una persona con infección por SARS-CoV2 varía según el tipo y la duración de la exposición, el uso de medidas preventivas y los posibles factores individuales. El riesgo aumenta con la cercanía y la duración del contacto y parece mas alto con el contacto prolongado en ambientes interiores¹⁹.

El virus presente en superficies contaminadas pues ser otra fuente de infección si las personas susceptibles tocan estas superficies y luego transfieren el virus infeccioso a las membranas mucosas de la boca, los ojos o la nariz. En un estudio se detectó RNA viral en casi todas las superficies analizadas en salas de aislamiento de infecciones transmitidas por el aire de un paciente con COVID leve sintomático²⁰.

Manifestaciones Clínicas.

El espectro de la enfermedad incluye múltiples manifestaciones, que van desde la infección asintomática hasta la insuficiencia respiratoria severa.

Infección Asintomática. Las infecciones asintomáticas están documentadas, sin embargo, no se ha estudiado de forma sistemática y prospectiva. Se calcula que la incidencia puede ser tan alta como del 30 al 40%²¹, sin embargo, no se realizó seguimiento longitudinal para evaluar el desarrollo de síntomas. Incluso en pacientes con infección asintomática pueden tener anomalías clínicas objetivas, sobre todo cambios en tomografía computarizada de tórax, presentando opacidades en vidrio despulido²².

Infección Sintomática. El espectro de la infección sintomática varía desde leve a crítica; la mayoría de las infecciones no son graves²³.

Una presentación grave de la enfermedad puede ocurrir en pacientes de cualquier edad, pero es ocurre con mayor frecuencia en adultos de edad avanzada y comorbilidades asociadas.

Las comorbilidades que se han asociado a enfermedad grave y alta mortalidad incluyen^{24,25}: Enfermedad cardiovascular, Diabetes Mellitus, Hipertensión Arterial, Enfermedad Pulmonar crónica, Neoplasias malignas (en particular hematológicas, pulmonar y enfermedad metastásica)²⁶, Enfermedad Renal crónica, Obesidad²⁷ y Tabaquismo.

Algunas características de laboratorio también se han asociado con peores resultados (25), estas incluyen: Linfopenia²⁸, Trombocitopenia, Elevación de enzimas hepáticas, Elevación de Lactato

deshidrogenasa, Marcadores inflamatorios elevados (Proteína C reactiva, ferritina), Dímero D elevado (> 1mcg/mL), Tiempo de protrombina elevado, Elevación de troponinas, Creatinfosfoquinasa y la asociación con Lesión Renal Aguda.

Se han propuesto varias herramientas de predicción para identificar a los pacientes que tienen más probabilidades de tener una enfermedad grave según las características epidemiológicas, clínicas y de laboratorio; sin embargo, la mayoría de los estudios que evalúan estas herramientas están limitados por el sesgo y ninguno ha sido validado prospectivamente²⁹.

El periodo de incubación es generalmente dentro de los 14 días siguientes de la exposición, la mayoría se producen de 4 a 5 días después de la exposición³⁰.

La neumonía parece ser la manifestación grave más frecuente de la infección, caracterizado por fiebre, tos, disnea e infiltrado bilaterales en las imágenes de tórax³¹, sin embargo, se han documentado otros síntomas del tracto respiratorio superior, mialgias, diarrea y trastornos del gusto y del olfato. No existe síntoma específico que pueda distinguir de manera confiable el COVID-19³². Algunos pacientes con síntomas inicialmente no graves pueden progresar en el transcurso de una semana³³.

Se han descrito varias complicaciones del COVID-19, siendo la principal de ellas la insuficiencia respiratoria.

- Insuficiencia respiratoria: Síndrome de dificultad respiratoria es la principal complicación, y puede manifestarse poco después del comienzo de la disnea³⁴.
- Complicaciones cardiovasculares: Se han asociado arritmias, lesión cardíaca aguda y choque³⁵.
- Complicaciones tromboembólicas: Sobre todo tromboembolia pulmonar y enfermedad vascular cerebral aguda, incluso en pacientes menores de 50 años, sin factores de riesgo³⁶.
- Complicaciones inflamatorias: Algunos pacientes graves con COVID-19 tienen evidencia de laboratorio de una respuesta inflamatoria exagerada, similar al síndrome de liberación de citocinas, con fiebre persistente, marcadores inflamatorios elevados y citocinas proinflamatorias elevadas³⁷. Se han descrito otras complicaciones, como el Guillain-Barre³⁸, Síndrome inflamatoria multisistémico similar a Síndrome de Kawasaki y síndrome de Shock tóxico en niños.

El tiempo de recuperación parece ser alrededor de dos semanas para las infecciones leves y de 3 a 6 semanas para las enfermedades graves, según los primeros datos de China, pero el curso de recuperación es variable y depende de la edad y las comorbilidades preexistentes, además de la gravedad de la enfermedad.

Hallazgos de Laboratorio.

Los hallazgos de laboratorio comunes entre los pacientes hospitalizados con COVID-19 incluyen Linfopenia, niveles elevados de amino transaminasas, niveles elevados de lactato deshidrogenasa, marcadores inflamatorios elevados y alteración en las pruebas de coagulación. La Linfopenia es especialmente común, aunque el recuento total de leucocitos puede variar³⁷.

Hallazgos en Imagen.

Radiografía de Tórax: Las radiografía de Tórax puede ser normal en enfermedad temprana o leve, y hasta en el 20% de los pacientes durante todo el transcurso de la enfermedad³⁹. Los principales hallazgos radiográficos fueron consolidación y opacidad en vidrio despulido, con distribución bilateral, periférica y basal. La afectación aumento durante el curso de la enfermedad, con un pico máximo a los 10 a 12 días después del inicio de los síntomas⁴⁰.

Tomografía de Tórax: Aunque puede ser más sensible que la radiografía de tórax y algunos hallazgos pueden ser característicos de COVID-19, ningún hallazgo puede descartar por completo la posibilidad de COVID-19⁴¹. Los hallazgos más comunes en una revisión sistemática fueron los siguientes⁴¹: opacificaciones en vidrio esmerilado (89%), Opacificaciones en vidrio esmerilado con consolidación mixta (58%), Engrosamiento pleural adyacente (52%), Engrosamiento del tabique interlobulillar (48%), Broncograma aéreo (46%). Las anomalías generalmente son bilaterales, con distribución periférica y afección a lóbulos inferiores. Al igual que con las radiografías de tórax, la TC de Tórax puede ser normal poco después del inicio de los síntomas y es más probable que se desarrollen anomalías en la evolución de la enfermedad. Sin embargo, también se han identificado anomalías en la TC de tórax en pacientes antes del desarrollo de los síntomas, e incluso, antes de la detección de ARN viral en muestras de vías respiratorias superiores⁴².

Diagnostico.

La OMS ha recomendado la sospechar de COVID19 en pacientes con fiebre de inicio reciente y/o síntomas del tracto respiratorio, así como como en pacientes con enfermedad respiratoria grave sin causa clara. La presencia de otros síntomas, como lo son mialgias, diarrea o alteraciones en el gusto o el olfato puede indicar enfermedad por coronavirus, sobre todo en el contexto de paciente que reside o ha viajado en los últimos 14 días a sitios de transmisión comunitaria, o contacto cercano confirmado o presunto de COVID-19 en los 14 días anteriores⁴³. No existen características clínicas específicas para distinguir de manera confiable la enfermedad por coronavirus 2019 de otras infecciones respiratorias, aunque el desarrollo de disnea varios días después del inicio de los síntomas iniciales es muy sugestivo de COVID-19⁴⁴. También debe considerarse el diagnostico de COVID-19, en pacientes que presenten complicaciones extrapulmonares que se han asociado con la infección por SARS-COV2, incluida la lesión miocárdica, enfermedad vascular cerebral tipo isquémica y eventos trombóticos e inflamatorios.

Si es posible, a todos los pacientes sintomáticos deben someterse a pruebas, ya que el diagnóstico definitivo no puede hacerse sin pruebas microbiológicas. La Sociedad de Enfermedad Infecciosas de América (IDSA) ha sugerido prioridades cuando la capacidad de las pruebas es limitada, siendo los principales pacientes hospitalizados (especialmente los gravemente enfermos) e individuos sintomáticos que son trabajadores de la salud, socorristas o con factores de riesgo de enfermedad grave⁴⁵.

En muchos casos, debido a la disponibilidad limitada de pruebas, el diagnóstico de COVID-19 se hace basado en la presentación clínica compatible en el contexto de un riesgo de exposición, sobre todo si no existe otra causa evidente que cause los síntomas.

Con base en lo anterior y con los lineamientos establecidos por la Dirección General de Epidemiología, a través del documento “Lineamiento estandarizado para la vigilancia epidemiológica y por laboratorio de la enfermedad Respiratoria Viral” publicada en agosto de 2020, tenemos las siguientes definiciones operacionales para el diagnóstico de enfermedad por coronavirus 2019⁴⁶:

- Caso sospechoso: Persona de cualquier edad que en los últimos 10 días haya presentado al menos uno de los siguientes signos y síntomas: Tos, disnea, fiebre o cefalea, acompañados de uno de los siguientes signos o síntomas: Mialgias, artralgias, odinofagia, escalofríos, dolor torácico, rinorrea, polipnea, anosmia, disgeusia y conjuntivitis.
- Caso de infección Respiratoria Aguda Grave: Toda persona que cumpla con la definición de caso sospechoso de enfermedad respiratoria leve y además presenta dificultad respiratoria.
- Caso confirmado por laboratorio: Persona que cumpla con la definición operacional de caso sospechoso y que cuente con diagnóstico confirmado por el laboratorio de la Red Nacional de Laboratorios de Salud Pública reconocidos por el InDRE.
- Caso confirmado por asociación epidemiológica. Persona que cumpla con definición operacional de caso sospechoso, pero que haya estado en contacto con un caso confirmado por laboratorio durante los últimos 14 días a partir de la fecha de inicio de los síntomas.
- Defunción con diagnóstico confirmado por laboratorio. Persona fallecida que cumpla con la definición operacional de caso sospechoso y que cuente con diagnóstico confirmado por laboratorio de la Red Nacional de Laboratorios de Salud Pública reconocidos por el InDRE.
- Defunción confirmada con diagnóstico por asociación clínico-epidemiológica. Persona fallecida que cumpla con la definición operacional de caso sospechoso, con resultado de muestra rechazada, no amplificada, no adecuada, no recibida o sin toma de muestra y que cumpla con dos o más criterios clínico – epidemiológicos.

La prueba de amplificación de ácido nucleico (NAAT), más comúnmente con un ensayo de reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) para detectar ARN del SARS-CoV2 del tracto respiratorio superior es la prueba inicial preferida para COVID-19⁴⁷.

La precisión y los valores predictivos de los NAAT para SARS-COV2 no se han evaluado sistemáticamente. Las tasas de falsos negativos notificados han oscilado entre <5 y 40%, aunque son limitadas, porque no existe un estándar de referencia perfecto para la comparación⁴⁸.

Las pruebas serológicas detectan anticuerpos contra SARS-CoV2 en la sangre, y pueden ayudar a identificar a los pacientes que previamente tuvieron una infección por el SARS-CoV2. Dado que es menos probable que las pruebas seas reactivas en los primeros días o semanas de la infección, tiene una utilidad muy limitada para el diagnóstico en situaciones agudas⁴⁹.

Tratamiento.

En la mayoría de los pacientes, habrá que determinar la gravedad de la enfermedad, y evaluar el riesgo de enfermedad grave⁵⁰.

Por lo general, los pacientes que requieren manejo y vigilancia hospitalaria son aquellos que presentan disnea severa, Saturación de oxígeno al aire ambiente menor a 90%, así como la presencia de otros signos o síntomas de hipoperfusión o hipoxia (Alteración Del estado de alerta, hipotensión, cianosis, anuria, dolor precordial)⁵¹.

No se recomienda el tratamiento empírico para neumonía bacteriana en pacientes con sospecha de COVID-19. Sin embargo, dado que las características clínicas de COVID-19 puede ser difíciles de distinguir con neumonía bacteriana, el tratamiento empírico extrahospitalario es razonable cuando el diagnóstico sea incierto y siempre documentando infección bacteriana mediante cultivos y tinción de Gram de esputo⁵².

Es importante la profilaxis farmacológica de eventos tromboembólicos, usando principalmente heparina de bajo peso molecular en dosis profilácticas o heparina no fraccionada⁵³.

En lo que respecta al uso de antipiréticos, se sugiere el uso de acetaminofén, aunque los datos sobre el uso de antiinflamatorios no esteroideos son limitados, teniendo varios estudios en los que su uso se asoció con peor pronóstico⁵⁴.

No se debe suspender tratamiento previo con inhibidores de enzima convertidora de angiotensina, o bloqueadores de los receptores de angiotensina⁵⁵ y estatinas⁵⁶.

En lo que respecta a terapia específica para el COVID-19, se ha encontrado evidencia para el uso de dexametasona a dosis de 6 mg al día por 10 días, o al alta (lo que sea más corto), en pacientes gravemente enfermos que reciben oxígeno suplementario o asistencia ventilatoria. El razonable el uso de otros glucocorticoides en ausencia de Dexametasona, sin embargo, hay poco datos que respaldan esta práctica⁵⁷.

El uso de Remdesivir, un análogo de nucleótidos con actividad contra SARS-COV2, se ha recomendado para el uso de pacientes hospitalizados con COVID-19 grave, dando prioridad aquellos con oxígeno suplementario a bajo flujo⁵⁸.

El uso de plasma obtenido de pacientes recuperados de COVID-19 es una opción potencial para el tratamiento de la infección por SARS-COV2, proporcionando inmunidad pasiva basada en anticuerpos y en general se ha tolerado bien. Es posible que proporcione beneficio clínico si contiene títulos altos de anticuerpos neutralizantes y/o se administra al comienzo de la enfermedad, pero faltan datos claros sobre su eficacia en ensayos aleatorizados⁵⁹.

Los marcadores inflamatorios y las citocinas proinflamatorias marcadamente elevados se asoció con COVID-19 crítico y mortal³⁷, por lo que se plateo que el bloqueo de la vía inflamatoria podría prevenir la progresión de la enfermedad. Se han evaluado varios agentes que bloquean al receptor de IL-6 (Tocilizumab, Sarilumab) o inhibe directamente la IL-6 (Situximab), sin embargo, los resultados de algunos ensayos no indican beneficios en la mortalidad e incluso, se ha asociado con un mayor riesgo de infecciones secundarias⁶⁰.

Se sugiere no usar hidroxicloroquina o cloroquina en pacientes hospitalizados, debido a la falta de un beneficio claro y a la toxicidad potencial, además, de que los datos de ensayos controlados sugieren que no proporciona beneficio clínico en pacientes con COVID-19⁵⁸.

No se recomienda el uso de Favipiravir, interferones, inhibidores de la IL-1, inhibidores de cinasas, inhibidores de complemento, inhibidores de la vía de la bradicinina y factores estimulantes de colonias hematopoyéticas recombinante, más que en ensayos clínicos. Además, de que se recomienda no usar Azitromicina, Lopinavir/Ritonavir e Ivermectina⁶¹.

Los pacientes con enfermedad grave a menudo necesitan soporte de oxigenación⁶². Se han utilizado oxígeno de alto flujo y ventilación no invasiva con presión positiva, sin embargo, la seguridad de estas medidas es incierta y es probable que requieran medidas de aislamiento específicas para evitar la generación de aerosoles⁶³. El uso de posición prono en los pacientes hospitalizados con COVID-19 mientras recibe apoyo suplementario con oxígeno es factible y da como resultado una mejor oxigenación en algunos pacientes⁶⁴. Algunos pacientes pueden desarrollar Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SIRA) y justifica el manejo avanzado de la vía aérea^{65,66}

Índice Inmunidad – inflamación sistémica en COVID-19.

Varios estudios demuestran la importancia de la desregulación del sistema inmunológico en pacientes con COVID-19, influyendo en la evolución clínica y el desenlace en pacientes críticamente enfermos⁶⁷.

Basado en lo previo, se han hecho múltiples estudios sobre parámetros bioquímicos inflamatorios en COVID-19. *Tiendra Y y cols.*⁶⁸ sugirió el uso de parámetros tales como linfopenia, Neutrofilia,

trombocitopenia, Proteína C reactiva, Velocidad de sedimento globular, ferritina, procalcitonina, dímero D, fibrinógeno y citocinas, mostrando utilidad para determinar la gravedad de los pacientes con infección por SARS-COV2.

El índice Inmunidad – inflamación sistémica (IIS) es un índice relativamente nuevo, *Bo Hu y cols.*⁶⁹ fue el primero en sugerir su uso como factor pronóstico en pacientes con Carcinoma hepatocelular posterior a resección, con gran utilidad en la práctica, además de utilizar estudios de laboratorio accesibles en cualquier unidad médica, ya que se basa en el recuento total de linfocitos, neutrófilos y plaquetas. *Fest J y cols.*⁷⁰ realizó un estudio de cohorte donde asocio el IIS con aumento en el riesgo de cualquier tipo de cáncer.

Posteriormente el uso del IIS se generalizó, con aplicaciones en múltiples patologías, debido al fácil acceso a los estudios de laboratorio necesarios. *Ling LY y cols.*⁷¹ evidenció su utilidad para predecir desenlaces en pacientes con enfermedad arterial coronaria. *Erdogan M y cols.*⁷² mostro una funcionalidad significativa para predecir estenosis arterial coronaria.

*Lagunas M y cols.*⁷³ realizó un estudio retrospectivo en México, mostrando los cambios del IIS asociados a sepsis, mostrando un nivel más elevado en los pacientes con sepsis, comparado con aquellos que no cumplían criterios para sepsis.

Por consiguiente, el siguiente estudio trata de mostrar la asociación entre el IIS con distintos desenlaces, haciendo énfasis en la mortalidad.

JUSTIFICACIÓN

Magnitud

El índice inmunidad – inflamación sistémica es un marcador de la desregulación inmunológica presente en múltiples enfermedad, por lo que se considera adecuado buscar su utilidad en pacientes con COVID-19, para determinar si este se asocia con aumento en la estancia hospitalaria, necesidad de apoyo mecánico ventilatorio y mortalidad. Al ser el COVID-19 una enfermedad emergente, con un aumento en el número de pacientes con diagnóstico de este, además de su alta mortalidad en pacientes con enfermedad severa, es importante establecer su correlación con el índice inmunidad – inflamación sistémica, para identificar a los pacientes con mayor riesgo de gravedad y complicaciones. Además de que dicho índice se realiza con estudios de laboratorio que se hacen con regularidad a cualquier paciente que ingresa a área de hospitalización.

Vulnerabilidad

Muchos de los pacientes con COVID-19 ingresan al área de hospitalización con criterios de falla respiratorio desde el momento de su llegada, mientras que la mayoría presentan deterioro progresivo durante su estancia, en ocasiones presentando complicaciones intrahospitalarias severas, por lo es necesario identificar factores de mal pronóstico para implementar estrategias de intervención oportunas.

Trascendencia

Este estudio aumentará el conocimiento sobre los marcadores de inflamación en la severidad y la mortalidad COVID-19 al demostrar la presencia de mayor respuesta inflamatoria sistémica, en pacientes que posteriormente necesitaron apoyo mecánico ventilatorio, complicaciones intrahospitalarias y mortalidad a corto plazo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

En México se registró el paciente cero el 27 de febrero de 2020. Tras la evolución de la pandemia, el gobierno de México estableció medidas de distanciamiento social, logran reducir el número de casos y esto permite una mejor atención a los pacientes con casos severos, ponen en riesgo económico a sectores importantes de la población. Se ha reportado que del 25.2 %- 50.5% de pacientes infectados por SARS-COV2, tienen una o más comorbilidades como hipertensión, diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, malignidad, enfermedades cardiovasculares, estas comorbilidades están relacionadas con la severidad por SARS-COV2 dado que en nuestro país se encuentra una prevalencia importante de estas enfermedades, radica la importancia de encontrar un marcador pronóstico, como podría ser el índice inmunidad – inflamación sistémica , por lo que es de prioridad demostrar la efectividad de marcadores de pronóstico que estén al alcance de todas las unidades de servicio de salud que permitan evaluar de una forma más fácil y accesible la evolución clínica, la respuesta a tratamiento y así poder tomar decisiones oportunas que se traduzcan en un desenlace favorable y por tanto disminuir la estancia hospitalaria y gastos que esta por si sola conlleva para las instituciones públicas de salud, por lo que nos realizamos la siguiente pregunta de investigación.

Pregunta de investigación:

¿El Índice Inmunidad – Inflamación Sistémica (IIS) puede predecir mortalidad en pacientes con COVID-19 en el Hospital General de Zona número 48?

OBJETIVOS

Objetivo General.

Determinar la asociación del índice Inmunidad –Inflamación sistémica y mortalidad en pacientes con COVID-19 en el Hospital General de Zona número 48.

Objetivos Específicos.

- Identificar la asociación del índice inmunidad – inflamación sistémica con los días de estancia intrahospitalaria en pacientes con COVID-19 del Hospital General de Zona número 48.
- Identificar la asociación del índice inmunidad – inflamación sistémica con la necesidad de apoyo mecánico ventilatorio en pacientes con COVID-19 del Hospital General de Zona número 48.
- Describir la asociación del índice inmunidad – inflamación sistémica con mortalidad en pacientes con COVID-19 moderado a severo del Hospital General de Zona número 48.

HIPOTESIS

Existe relación positiva entre el índice Inmunidad – Inflamación sistémica y la mortalidad en pacientes con COVID-19 en el Hospital General de Zona número 48, “San Pedro Xalpa”.

MATERIAL Y METODOS

Universo de Trabajo:

Pacientes hospitalizados en el Hospital General de Zona número 48 “San Pedro Xalpa” con diagnóstico de COVID-19, con prueba PCR-RT confirmatorio en el periodo comprendido entre el 1° y el 30 de enero de 2021, debido a que epidemiológica, es el mes en el que, hasta el momento, se han registrado más casos.

Lugar donde se desarrollará el estudio

Hospital General de Zona número 48 “San Pedro Xalpa” del Instituto Mexicano del Seguro Social, la cual, es una unidad de segundo nivel de atención, cuya afluencia es la población derechohabiente a dicho instituto. Pertenece a la Delegación Norte del distrito Federal del I.M.S.S., ubicada en la zona noreste del distrito Federal, Colonia San Pedro Xalpa, Azcapotzalco.

Diseño del estudio

Se llevará a cabo un estudio observacional, debido a que no habrá intervención por parte del investigador, transversal ya que se tomará solo al momento del ingreso del paciente al área de hospitalización, retrospectivo con revisión de expedientes clínicos electrónicos, y comparativo, teniendo en cuenta dos grupos, dependiendo del desenlace; Se revisaran los expedientes clínicos y electrónicos de pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital general de Zona número 48 "San Pedro Xalpa", del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Criterios de inclusión.

- Pacientes de edad entre 18 a 65 años, con diagnóstico de COVID-19 confirmado con prueba PCR-RT.
- Pacientes que ingresan a área de hospitalización por triage respiratorio.

Criterios de exclusión.

- Pacientes con edad menor a 18 años o mayor a 65 años.
- Pacientes sin prueba PCR-RT para SARS-COV2.
- Pacientes en tratamiento previo con inmuno-moduladores, quimioterapia, estimulantes de colonias de granulocitos o megacariocitos.
- Pacientes con enfermedad renal crónica en tratamiento sustitutivo, enfermedades reumatológicas, hepatopatía crónica, infección por virus de inmunodeficiencia humana y enfermedad hematológica (aplasia medular, mielodisplasia, enfermedades mieloproliferativas).

Criterios de eliminación.

- Pacientes con registros incompletos en el expediente clínico para análisis.
- Pacientes registrados como egreso voluntario.

Muestreo

La magnitud de la correlación que se desea detectar (r) de publicaciones o estudios previos, considerando que la incidencia global reportada de forma inicial es del 10% para pacientes con COVID-19 severo y mortalidad del 1%.

La seguridad, o riesgo de cometer un error de tipo I, $(1-\alpha)$ del 95% ($\alpha = 0.05$).

El poder estadístico, $1-\beta$, o riesgo de cometer un error de tipo II. $\beta = 0.2$, con poder estadístico del 80%.

Precisar si el contraste de hipótesis se va a realizar con un planteamiento unilateral (el r calculado es 50%).

$$n = \left(\frac{Z\alpha + Z\beta}{\frac{1}{2} \ln\left(\frac{1+r}{1-r}\right)} \right)^2 + 3$$

n = 40 sobrevivientes y 40 fallecidos

Con base en lo anterior, se realizará obtención de muestra por conveniencia, al tomar a todos los pacientes que ingresen al Hospital general de zona número 48, sean o no derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social y cumplen con los criterios de inclusión en el periodo comprendido entre el 1 al 31 de enero del 2021.

Operacionalización de variable

Nombre de la variable	Definición teórica	Definición operacional	Tipo de variable	Medición
<i>Edad</i>	Tiempo transcurrido desde el nacimiento del paciente hasta el presente.	Cantidad de años cumplidos hasta el momento de la evaluación.	Cuantitativa continua	Años.
<i>Sexo</i>	Conjunto de los individuos que comparten una misma condición orgánica.	Forma reportada en expediente	Cualitativa nominal	Masculino Femenino
<i>Comorbilidades</i>	Enfermedad concomitante, presente en el paciente, además de la patología primaria o principal.	Enfermedades preexistentes en el paciente previo a su ingreso.	Cualitativa nominal	Diabetes tipo 2, Hipertensión arterial, Obesidad, Hipotiroidismo, Otro.

<i>Neutrófilos</i>	Tipo de célula inmunitaria, de primera línea en infecciones bacterianas.	Número absoluto de conteo de neutrófilos en biometría hemática.	Cuantitativa continua.	Numero de células /mm ³
<i>Linfocitos</i>	Tipo de célula inmunitaria que se encuentra en sangre y tejido linfático.	Número absoluto de linfocitos en biometría hemática.	Cuantitativa continua.	Numero de células /mm ³
<i>Plaquetas</i>	Fragmento de Megacariocito, que forma parte de la hemostasia.	Número absoluto de plaquetas en biometría hemática.	Cuantitativa continua.	Numero de células /mm ³
<i>Índice Inmunidad – Inflamación sistémica.</i>	Marcador de inflamación.	Se define como el número absoluto de plaquetas, multiplicado por el número absoluto de neutrófilos, dividido entre el número absoluto de linfocitos.	Cuantitativa continua.	Valor del índice
<i>Estancia hospitalaria</i>	Días transcurridos desde su ingreso al área de urgencias hasta el momento de alta del paciente con COVID-19.	Días acumulados transcurridos desde el ingreso hasta el alta, obtenido del sistema electrónico	Cuantitativa continua.	días

<i>Apoyo mecánico ventilatorio invasivo.</i>	Necesidad de intubación orotraqueal, con necesidad de ventilación artificial con un ventilador.	Presencia de ventilación mecánica invasiva.	Cualitativa nominal dicotómica.	Si No
<i>Desenlace de egreso</i>	Forma en la que la patología que provoca el ingreso hospitalario se resuelve.	Forma en la que se da de alta al paciente. Ya sea con mejoría clínica o defunción.	Cualitativa nominal dicotómica.	Mejoría. Defunción.

ASPECTOS ETICOS

Código de Nuremberg

Al ser un estudio retrospectivo, considerado sin riesgo, cumple con las siguientes características referidas en el código de Nuremberg:

- a) Es absolutamente esencial el consentimiento voluntario del sujeto humano.
- b) El experimento debe ser útil para el bien de la sociedad, irremplazable por otros medios de estudio y de la naturaleza que excluya el azar.
- c) El experimento debe ser diseñado de tal manera que los resultados esperados justifiquen su desarrollo.
- d) El experimento debe ser ejecutado de tal manera que evite todo sufrimiento físico, mental y daño innecesario.
- e) Deben hacerse preparaciones cuidadosas y establecer adecuadas condiciones para proteger al sujeto experimental contra cualquier remota posibilidad de daño, incapacidad y muerte.
- f) El experimento debe ser conducido solamente por personas científicamente calificadas.
- g) Durante el curso del experimento, el sujeto humano debe tener libertad para poner fin al experimento si ha alcanzado el estado físico y mental en el cual parece imposible continuarlo.

Declaración de Helsinki

Al ser un estudio retrospectivo, considerado sin riesgo, cumple con las siguientes características referidas en la declaración de Helsinki:

- a) La investigación biomédica que implica a personas debe concordar con los principios científicos aceptados universalmente y en un conocimiento minucioso de la literatura científica.
- b) El diseño y la realización de cualquier procedimiento experimental que implique a personas debe formularse claramente en un protocolo experimental que debe presentarse a la consideración, comentario y guía de un comité de ética.
- c) La investigación biomédica que implica a seres humanos debe ser realizada clínicamente por personas científicamente cualificadas y bajo la supervisión de un facultativo clínicamente competente.
- d) La investigación biomédica que implica a personas no puede llevarse a cabo lícitamente a menos que la importancia del objetivo guarde proporción con el riesgo inherente para las personas.
- e) Todo proyecto de investigación que implique a personas debe basarse en una evaluación minuciosa de los riesgos y beneficios previsibles tanto para las personas como para terceros. La salvaguardia de los intereses de las personas deberá prevalecer siempre sobre los intereses de la ciencia y la sociedad.
- f) Debe respetarse siempre el derecho de las personas a salvaguardar su integridad. Deben adoptarse todas las precauciones necesarias para respetar la intimidad de las personas y reducir al mínima el impacto del estudio sobre su integridad física y mental y su personalidad.
- g) En la publicación de los resultados de su investigación, el médico está obligado a preservar la exactitud de los resultados obtenidos. Los informes sobre experimentos que no estén en consonancia con los principios expuestos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.

Informe de Belmont

Al ser un estudio retrospectivo, se considera un estudio sin riesgo, cumpliendo con los principios éticos fundamentales para usar sujetos humanos en la investigación, los cuales son:

- a) Respeto a las personas: protegiendo su autonomía, es decir la capacidad que tienen de decidir con toda la libertad si desean o no participar en el estudio una vez explicados todos los riesgos, beneficios y potenciales complicaciones. Este principio implica también la protección de sujetos con mayores riesgos.
- b) Beneficencia: este principio implica que debe buscarse siempre incrementar al máximo los potenciales beneficios para los sujetos y reducir los riesgos.

- c) Justicia: los riesgos y beneficios de un estudio de investigación deben ser repartidos equitativamente entre los sujetos de estudio. Bajo toda circunstancia debe evitarse el estudio de procedimientos de riesgo exclusivamente en población vulnerable por motivos de raza, sexo, estado de salud mental.

Reglamento de la ley general de salud en material de investigación para la salud, titulo segundo de los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos.

De acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud, el riesgo del presente trabajo de investigación se considera como investigación sin riesgo. Este estudio pretende contribuir en proporcionar un mayor conocimiento sobre el factor pronóstico que tiene el índice inmunidad – inflamación sistémica en los pacientes con COVID-19. Es un estudio sin riesgo ya que únicamente se sacará el IIS dentro de los estudios de laboratorio de rutina que se realizan a todos los pacientes hospitalizados con neumonía por SARS-CoV-2, siendo mayor el beneficio al poder ofrecerles estrategias para disminuir la probabilidad de presentar complicaciones y con ello mejore su pronóstico.

Ley federal de protección de datos personales en posesión de particular.

En cuanto al manejo de la confidencialidad de los datos personales, el siguiente protocolo, se rige por medio de los principios de confidencialidad establecidos por la “LEY FEDERAL DE PROTECCIÓN DE DATOS PERSONALES EN POSESIÓN DE LOS PARTICULARES” publicada el 5 de julio del año 2010 en el Diario Oficial de la Federación: Capítulo I, Artículo 3 y sección VIII en sus disposiciones generales siendo este la disociación y citando textualmente: Disociación: Es el procedimiento mediante el cual los datos personales no pueden asociarse al titular, ni permitir por su estructura, contenido o grado de desagregación, la identificación del mismo. Por lo tanto, se encuentra apegado al Capítulo II, Artículo 10 “De los Principios de Protección de Datos Personales”.

En conclusión, la investigación será mediante el análisis de datos que se obtendrán directamente de los expedientes clínicos que se realizaron durante la estancia hospitalaria de los pacientes, por lo que se considera un estudio sin riesgo.

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.

Recursos.

Recursos Humanos.

Nombre: Luis Cesar Bastidas Martínez. Capacitación: Médico Residente de Medicina Interna. Participación específica: Redacción de protocolo de investigación. Selección de pacientes. Registro y organización de datos. Análisis estadístico.

Nombre: Saul Huerta Ramírez. Capacitación: Médico Internista adscrito al servicio de Medicina Interna. Participación específica: Asesoría en redacción de protocolo. Selección de pacientes. Organización de datos. Análisis estadístico.

Nombre: Roberto Piña Gorraez. Capacitación: Médico Internista adscrito al servicio de Medicina Interna. Participación específica: Asesoría en redacción de protocolo. Selección de pacientes. Registro y organización de datos. Análisis estadístico.

Nombre: Xóchitl Rizo Cordero. Capacitación: Médico con especialidad en Cirugía oncológica, adscrita a la Jefatura de Enseñanza. Participación específica: Asesoría en redacción de protocolo.

Recursos físicos.

Uso de expediente electrónico en Sistema Institucional de Optimización de Camas (SIOC) y programa de visualización de laboratorios clínicos de Rocheam de México S.A. de C.V. disponible en cualquier computadora conectada a la red hospitalaria en el Hospital General de Zona número 48, San Pedro Xalpa, del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Financiamiento.

Estudio no financiado por un patrocinador externo.

Recurso	Costo	Cantidad	Total
Asesoría Investigador responsable	Sin costo	10 sesiones.	Sin costo
Asesoría Investigador Asociado.	Sin costo	10 sesiones	Sin costo
Tiempo dedicado del alumno investigador para elaboración del proyecto.	Sin costo	24 horas por semanas (6 meses)	Sin costo
Lápices y Plumas	\$ 4.00	10 piezas	\$40.00

Computadora personal.	\$18,000.00	1 computadora personal.	\$18,000.00
Memoria USB 32 GB	\$500.00	1 USB	\$500.00
Internet	\$389.00 por mes	6 meses	\$2334.00
Licencia Microsoft Excel	\$169.99 por mes	6 meses	\$1,019.94
Programa estadístico STATA 11.0	Sin costo	Software	Sin costo
Total			21,893.94

Factibilidad.

El estudio es factible, debido a que la unidad en la que se realizara dicho estudio, es considerado hospital de referencia para la atención de pacientes con COVID-19, dentro de los estudios de laboratorio solicitados a su ingreso y como seguimiento, en todos los pacientes se incluye Citometría hemática de una muestra de sangre periférica, que es de donde obtendremos los datos para calcular el índice Inmunidad – Inflamación sistémica.

CRONOGRAMA

Año	2021											
	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre
Elaboración de protocolo	R	R	R	R	R	R	R					
Registro del proyecto.							R	R	R	R	R	
Recolección de pacientes.											R	R
Elaboración de base de datos											R	R
Análisis de resultados.											R	R
Publicación de resultados.											R	R

R= Realizado

RESULTADOS

Procedimiento

Se seleccionará a los pacientes que participaran en el estudio según hayan ingresado a hospitalización durante el periodo estimado, que tengan el diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2 confirmada por PCR, con lo anterior se construirá una base de datos inicial que considere a todos los casos durante el periodo definido.

Se aplicarán los criterios de inclusión, exclusión y eliminación, para obtener la muestra y posteriormente para la construcción de la base de datos con la cual se desarrollarán los análisis estadísticos. Esta selección se realizará de por conveniencia, tanto para el grupo de fallecidos como para el grupo de egresados, considerando todos los pacientes durante el periodo estimado.

Se obtendrán de los expedientes clínicos de estos pacientes durante su hospitalización las variables clínico-epidemiológicas de interés, se determinará el Índice Inmunidad – Inflamación sistémica al ingreso y se registrará si presentan requerimiento de ventilación mecánica, el número de días de estancia intrahospitalaria y muerte o egreso hospitalario, y posteriormente se realizará el análisis estadístico con el programa STATA versión 11.0 de StataCorp en Windows 10.

Procesamiento de datos y aspectos estadísticos.

Se obtiene un total de 658 pacientes con diagnóstico de Neumonía por SARS-COV2 (COVID-19), que ingresaron al área de Medicina Interna destinada para la vigilancia y tratamiento de los pacientes con COVID-19, en el periodo comprendido durante el 1° al 31 de enero de 2021, aplicando los criterios de inclusión, obtenemos un total 432 pacientes, y con la aplicación de los criterios de exclusión y eliminación, se analizó una muestra de 376 pacientes (*Grafico 1*).

La estadística descriptiva se reportó con frecuencias y porcentajes para las variables nominales, así como medias y medianas para variables numéricas.

Los resultados se reportaron en tablas. (*Tabla 1*).

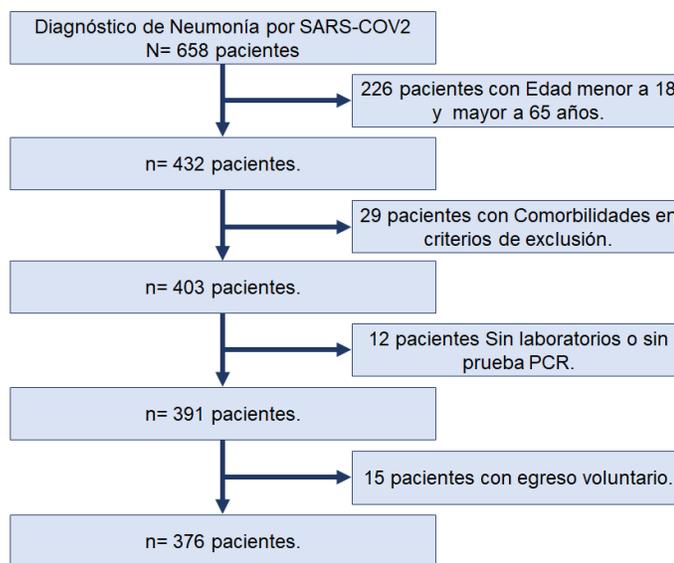


Gráfico 1. Flujograma de selección de pacientes

Se divide la muestra en grupos de acuerdo con su género, encontramos que el 42.82% (f=161) fueron del género femenino y 57.18 % del género masculino (Grafico 2).

Característica (n=376)	Frecuencia	Porcentaje
Genero		
Femenino	161	42.82
Masculino	215	57.18
Diabetes tipo 2	98	26.06
Hipertensión arterial sistémica	107	28.46
Obesidad	87	23.20
Apoyo mecánico ventilatorio	126	33.51
Defunciones	172	45.74
Comorbilidades		
0	167	44.41
1	123	32.71
2	64	17.02
3	19	5.05
4	3	0.80
<hr/>		
	Mediana	Percentil 25 – 75
Edad	54	46 – 60
Días de estancia hospitalaria	6	3 – 10
Neutrófilos	9040	6290 – 12730
Linfocitos	850	560 – 1170
Plaquetas	253.45	190.45 – 316.7
IIS	2714	1506.9 – 4924.135

Tabla 1. Características generales de los pacientes.
*IIS: Índice Inmunidad – Inflamación sistémica.

comorbilidad, el 17.02% (f=64) presento 2 comorbilidades, el 5.05% (f=19) 3 comorbilidades y 0.8% (3) 4 comorbilidades (Grafico 5).

La necesidad de apoyo mecánico ventilatorio se identificó en el 33.51% (f=126) de los pacientes (Grafico 6), con una mortalidad general registrada del 45.74% (f=172) (Grafico 7).

Los días de estancia hospitalaria se presentan en la Grafica 8, con distribución no paramétrica, por lo que se calcula una mediana de 6 días, con percentil 25 de 3 y percentil 75 de 10.

Las variables biológicas se consideraron tomando la primer citometría hemática realizada al paciente durante su hospitalización, presentando una distribución no paramétrica. La cuenta de Neutrófilos presenta una mediana de 9040, con percentil 25 en 6290 y percentil 75 en 12730 (Grafico 9). La cuenta de linfocitos presenta una mediana de

La edad de los pacientes participantes, al ser una variable numérica no paramétrica, se reportó con mediana de 54 años limitado en percentil 25 con 46 y percentil 75 en 60 (Grafico 3).

La presencia de comorbilidades se valoró en de forma independiente y acumulada. Encontrando que el 26.06% (f=98) tenían antecedente de Diabetes tipo 2, el 28.46% (f=107) con Hipertensión arterial sistémica y el 23.2 % (f=87) con Obesidad (Grafico 4). Para la cantidad acumulada de comorbilidades, el 44.41% (f=167) no presentaba comorbilidades, mientras que el 32.71% (f=123) presentaban 1

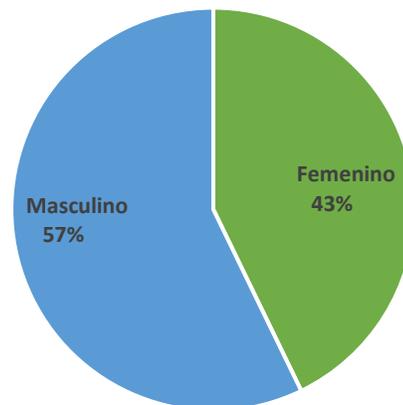


Gráfico 2. Distribución de la población por Género

850, con percentil 25 en 560 y percentil 75 en 1170 (*Gráfico 10*). La cuenta de plaquetas presenta una mediana de 253.45, con Percentil 25 en 190.45 y percentil 75 316.7 (*Gráfico 11*).

El índice inmunidad – inflamación sistémica se calculó con la formula $IIS = (\text{conteo total de Neutrófilos} * \text{Conteo total de plaquetas}) / \text{Conteo total de Linfocitos}$, presentando distribución no paramétrica, con mediana de 2714, percentil 25 en 1506.9 y percentil 75 en 4924.13 (*Gráfico 12*).

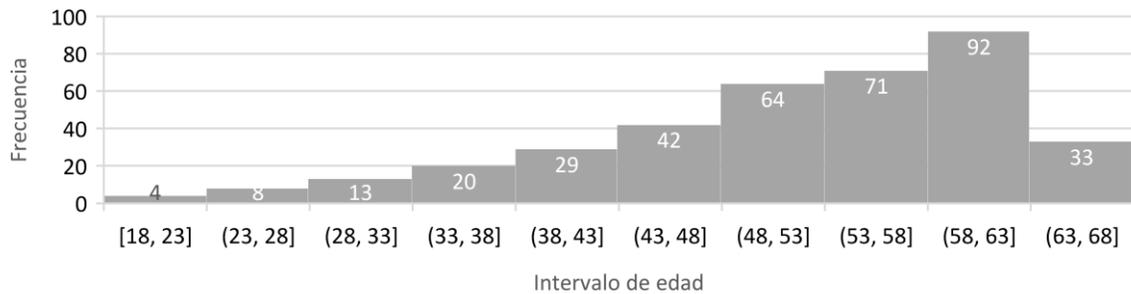


Gráfico 3. Distribución de la población por edad de los pacientes.

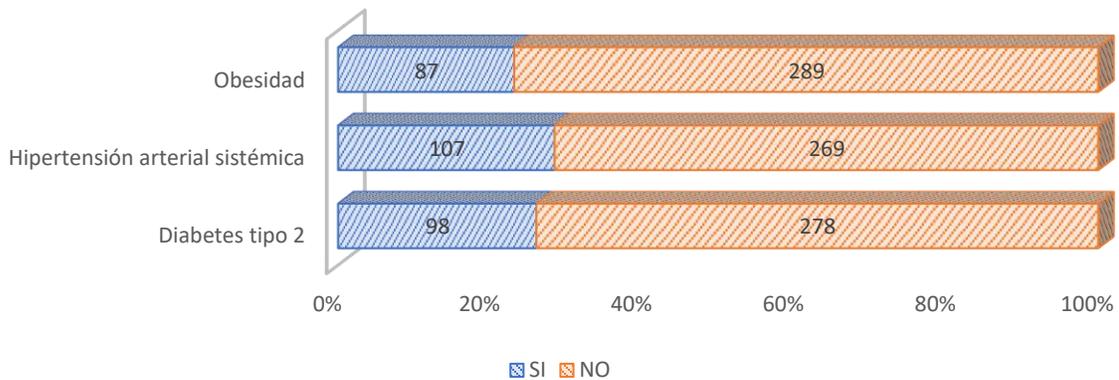


Gráfico 4. Distribución de la población por comorbilidades pre-existentes.

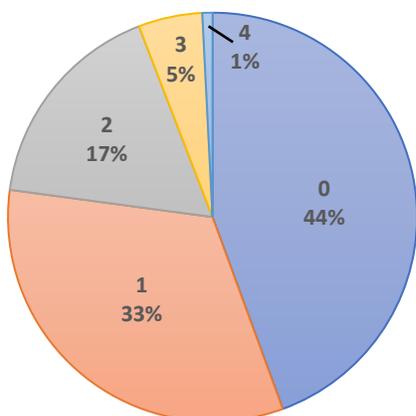


Gráfico 5. Distribución de la población por número de comorbilidades

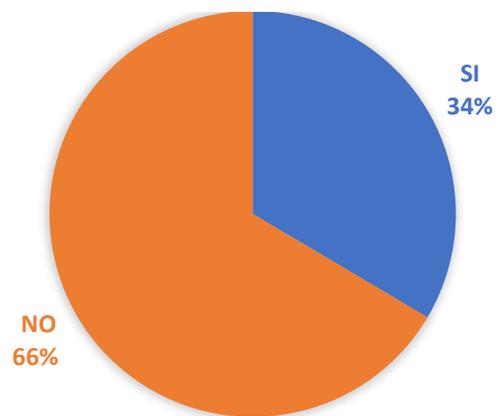


Gráfico 6. Distribución de la población por necesidad de apoyo mecánico ventilatorio.

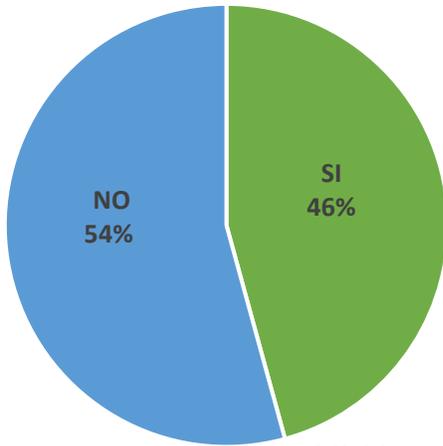


Gráfico 7. Distribución de la población por Mortalidad.

Para la estadística analítica se dividió la muestra en grupos de acuerdo con su desenlace: Mejoría y Defunción, Sin apoyo ventilatorio y con apoyo ventilatorio, días de estancia hospitalaria mayor o menor a 7 días. Se compararon las variables biológicas incluido el índice de inmunidad inflamación sistémica entre grupos.

En la *Tabla 2*, se muestra el análisis de las variables biológicas entre grupos, según el tipo de egreso, entre Sobreviviente y Defunción, con diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$) para el conteo de Linfocitos, Neutrófilos, e Índice Inmunidad – Inflamación sistémica. No siendo estadísticamente significativo para el conteo total de plaquetas ($p 0.35$).

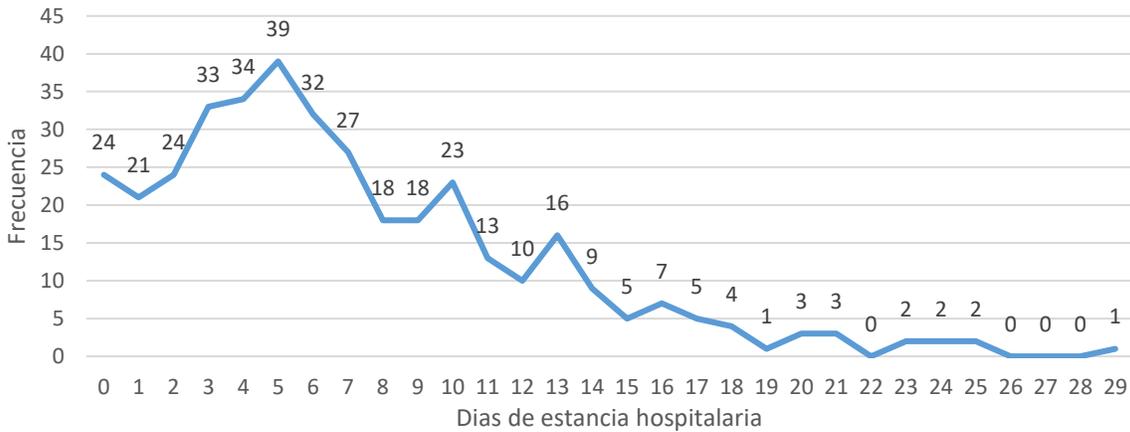


Gráfico 8. Distribución de la población por días de estancia hospitalaria.

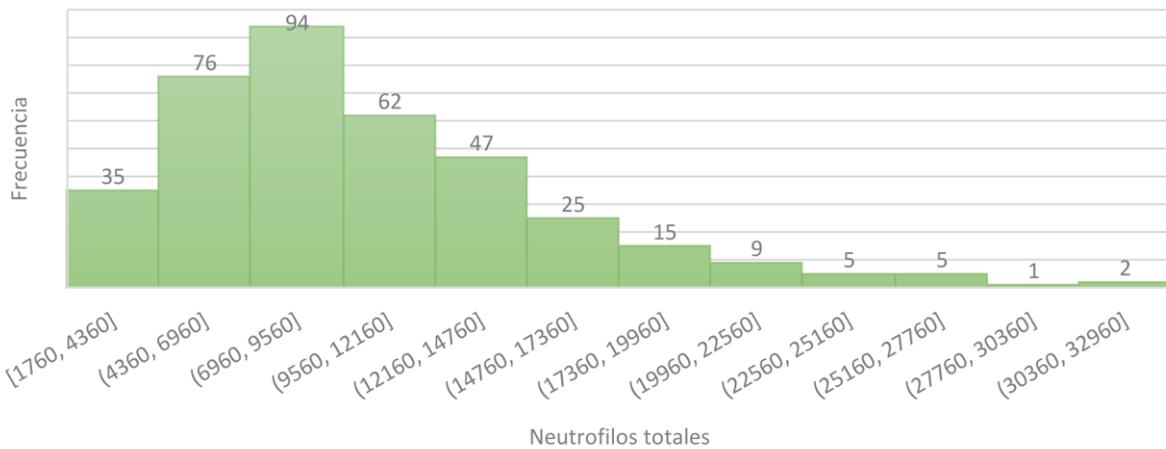


Gráfico 9. Distribución de la población por conteo total de Neutrófilos al ingreso.

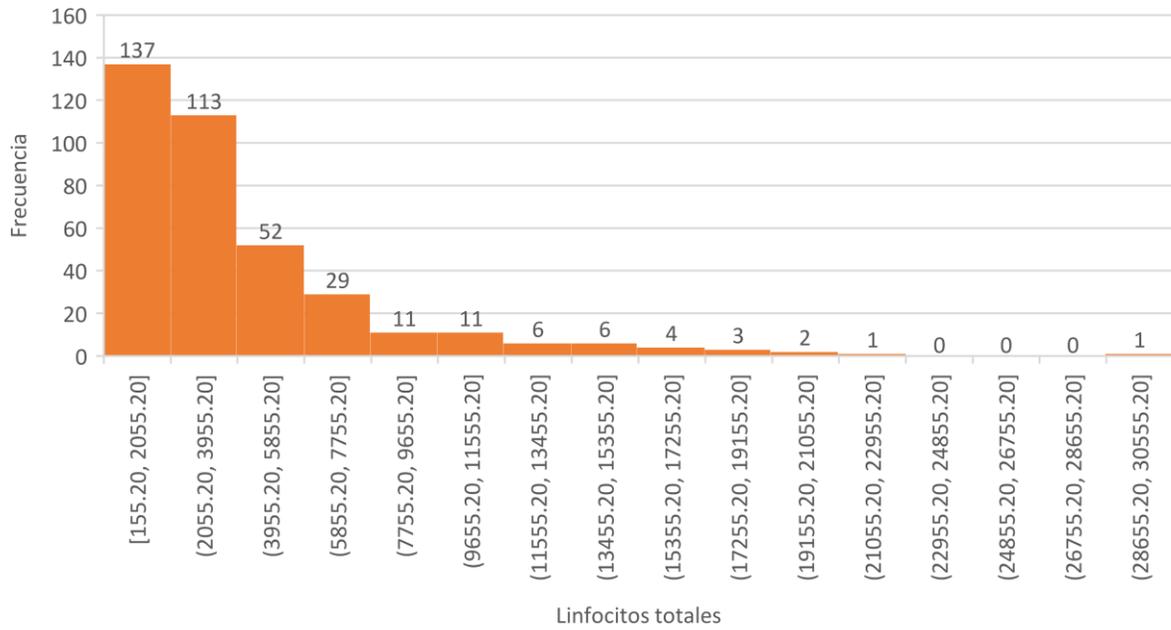


Gráfico 10. Distribución de la población por conteo total de Linfocitos al ingreso.

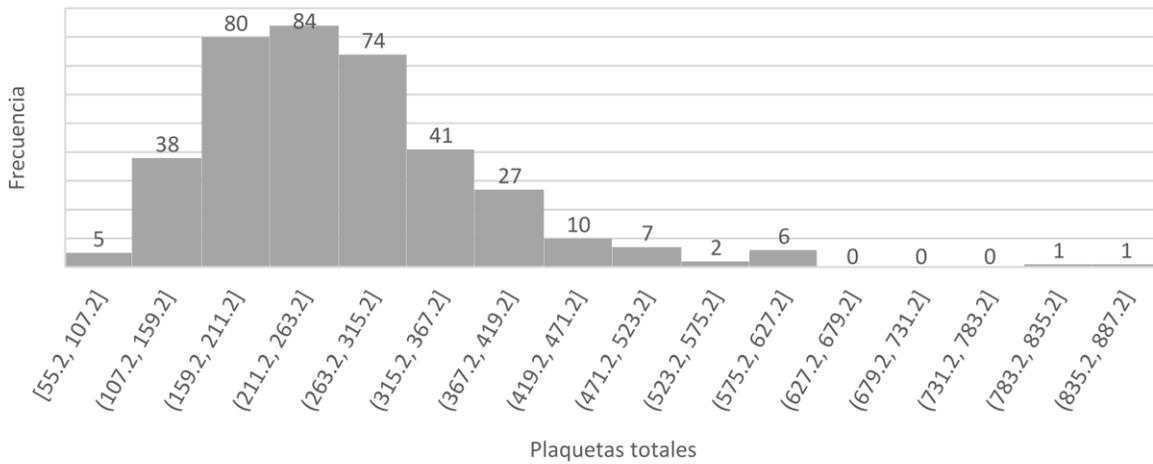


Gráfico 11. Distribución de la población por conteo total de Plaquetas al ingreso.

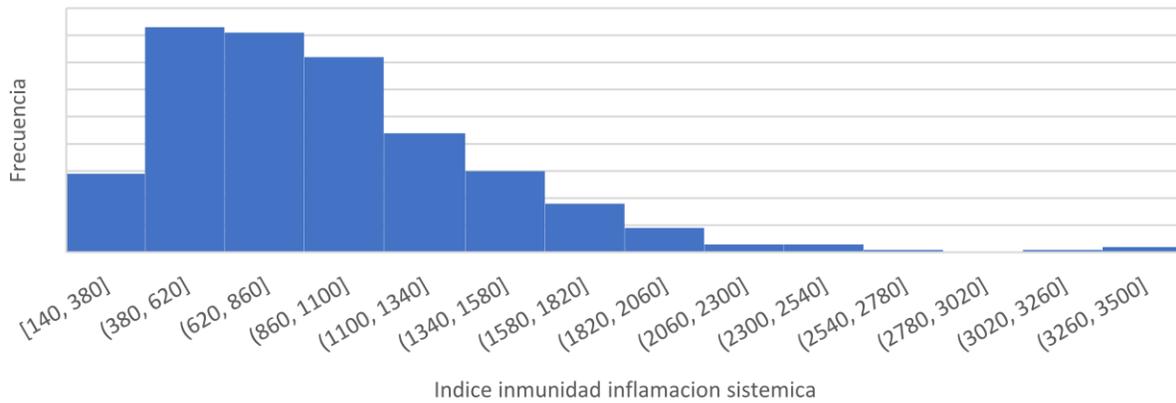


Gráfico 12. Distribución de la población por índice de inmunidad – inflamación sistémica al ingreso.

Marcador	Sobreviviente	Defunción	p
Linfocitos	960 (705 – 1250)	695 (470 – 1010)	0.00
Neutrófilos	7420 (5390 -10260)	11515 (8510 – 16105)	0.00
Plaquetas	255.75 (190.45 – 334.7)	252.65 (188.85 – 305.8)	0.35
IIS	2018.09 (1170.86 – 3609.0)	3801 (2280.75 – 6538.13)	0.00

Tabla 2. Análisis del Índice inmunidad – inflamación sistémica entre grupos según la variable tipo de egreso. *IIS: Índice Inmunidad – Inflamación sistémica.

En la *Tabla 3*, se muestra el análisis de las variables biológicas entre grupos, según la necesidad de apoyo mecánico ventilatorio, con diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$) para el conteo de Linfocitos, Neutrófilos, e Índice Inmunidad – Inflamación sistémica. No siendo estadísticamente significativo para el conteo total de plaquetas ($p 0.08$).

Marcador	Con AMV	Sin AMV	p
Linfocitos	690 (470 – 1010)	945 (650 – 1230)	0.00
Neutrófilos	11515 (8370 – 16280)	7995 (5700 – 11310)	0.00
Plaquetas	245.85 (183 – 302.9)	257.3 (197.6 – 331.9)	0.08
IIS	3692.63 (2180.24 – 6496.77)	2323.13 (1313.89 – 4171.07)	0.00

Tabla 3. Análisis del Índice inmunidad – inflamación sistémica entre grupos según la necesidad de apoyo mecánico ventilatorio. * AMV: Apoyo Mecánico Ventilatorio *IIS: Índice Inmunidad – Inflamación sistémica.

En la *Tabla 4*, se muestra el análisis de las variables biológicas entre grupos, según los días de estancia intrahospitalaria, considerando < 7 días o > 7 días, sin presentar diferencia estadísticamente significativa ($p > 0.05$) para el conteo de Linfocitos, Neutrófilos, Plaquetas e Índice Inmunidad – Inflamación sistémica.

Marcador	< 7 días	>7 días	p
Linfocitos	840 (570 – 1130)	850 (550 – 1190)	0.79
Neutrófilos	8970 (6050 – 13160)	9100 (6850 - 12580)	0.46
Plaquetas	246 (191.1 – 306.9)	263.5 (189.8 – 345.9)	0.07
IIS	2747 (1381.04 – 4631.18)	2675 (167.04 – 5623.26)	0.27

Tabla 4. Análisis del Índice inmunidad – inflamación sistémica entre grupos según los días de estancia hospitalaria *IIS: Índice Inmunidad – Inflamación sistémica.

En la revisión de la bibliografía, se describió por primera vez el índice inmunidad – inflamación sistémica en pacientes con Hepatocarcinoma, para predecir la respuesta al tratamiento quirúrgico, empleándose posteriormente en múltiples tipos de procesos oncológicos, mostrando hasta ahora el punto de corte más alto en un estudio francés de pacientes con Carcinoma pulmonar de células pequeñas, considerando alto riesgo un IIS mayor a 1600. Se toma como base esta cifra para comparar su capacidad de predecir complicaciones en pacientes con COVID-19, mostrando una sensibilidad del 80% y especificidad del 40% para predecir mortalidad y sensibilidad del 88% y especificidad del 34% para predecir necesidad de apoyo mecánico ventilatorio (Tabla 5).

IIS	Sobreviviente	Defunción	p		Con AMV	Sin AMV	p	
> 1600	122 (59.8%)	152 (88.37%)	0.00	S	111 (40.51%)	163 (59.49%)	0.00	S
				80%				88%
< 1600	82 (40.2%)	20 (11.63%)		E	15 (14.71%)	87 (85.29%)		E
				40%				34%

Tabla 5. Análisis del Índice inmunidad – inflamación sistémica entre grupos basado en punto de corte para carcinoma pulmonar de células pequeñas. *IIS: Índice Inmunidad- Inflamación sistémica. *AMV: Apoyo Mecánico Ventilatorio. *S Sensibilidad. *E: Especificidad.

Del mismo modo, en una cohorte Mexicana realizada por *Lagunas M y cols.*, en el que el objeto de estudio fue describir la asociación entre el índice inmunidad – inflamación sistémica y sepsis, se obtuvo una media 4444.06 en el IIS, por lo que se toma como base esta cifra para valorar su capacidad de predecir complicaciones en pacientes con COVID-19, presentando una sensibilidad del 42%, con especificidad del 82% para predecir mortalidad y sensibilidad del 22% y especificidad del 58% para predecir la necesidad de apoyo mecánico ventilatorio (Tabla 6).

IIS	Sobreviviente	Defunción	p		Con AMV	Sin AMV	p	
> 4444.06	35 (32.41%)	73 (67.59%)	0.00	S	52 (48.15%)	56 (51.85%)	0.00	S
				42%				22%
< 4444.06	169 (63.06%)	99 (36.94%)		E	74 (27.61%)	194 (72.39%)		E
				82%				58%

Tabla 6. Análisis del Índice inmunidad – inflamación sistémica entre grupos basado en punto de corte para sepsis. *IIS: Índice Inmunidad- Inflamación sistémica. *AMV: Apoyo Mecánico Ventilatorio. *S Sensibilidad. *E: Especificidad.

Para el presente estudio, se decide realizar un análisis de curva ROC (Receiver Operating Characteristics), para determinar un punto de corte y otorgar una clasificación binaria con suficiente sensibilidad y especificidad para el índice inmunidad inflamación sistémica, que pueda ser utilizada en el contexto del paciente con COVID-19, obteniendo como cifra 2572.59, con una sensibilidad del 72% y especificidad del 63% para predecir mortalidad y sensibilidad del 71% y especificidad del 56% para predecir necesidad de apoyo mecánico ventilatorio (*Tabla 7*).

IIS	Sobreviviente	Defunción	p	Con AMV	Sin AMV	p	
> 2572.59	75	124	0.00	S	90	109	S
	(37.69%)	(62.31%)		72%	(45.23%)	(54.77%)	71%
< 2572.59	129	48	0.00	E	36	141	E
	(72.88%)	(27.12%)		63%	(20.34%)	(79.66%)	56%

*Tabla 7. Análisis del Índice inmunidad – inflamación sistémica entre grupos basado en punto de corte obtenido por curva COR. *IIS: Índice Inmunidad- Inflamación sistémica. *AMV: Apoyo Mecánico Ventilatorio. *S Sensibilidad. *E: Especificidad.*

Se realiza el mismo procedimiento con el resto de biomarcadores, para establecer la siguiente tabla de confiabilidad, con Área Bajo la curva, Sensibilidad, Especificidad, Odds Ratio, e Intervalo de confianza (*Tabla 8*), donde podemos resaltar que los biomarcadores que tienen mejor sensibilidad y especificidad, además de una Área bajo la curva aceptable (mayor a 0.7) es el índice Inmunidad – inflamación sistémica y el conteo total de Neutrófilos al ingreso de los pacientes, con un Odds ratio de 4.44 y 5.34 respectivamente. Mientras que la Linfopenia, a pesar de tener un OR por arriba de la unidad, su área bajo la curva no es aceptable, por lo que podemos decir que tiene bajo impacto en la mortalidad. El conteo total de plaquetas no presenta asociación. Se realiza grafica Forrest plot, para identificar su impacto específicamente en la mortalidad (*Grafico 13*).

Marcador	Punto de Corte	ABC	S	E	OR	p	IC
IIS	>2572.59	0.71	72	63	4.44	0.00	2.86 – 6.88
Neutrófilos	>9480	0.74	68.6	72.06	5.34	0.00	3.43 – 8.31
Linfocitos	<650	0.34	55.23	20.1	1.99	0.00	1.30 – 3.03
Plaquetas	>245.7	0.47	54.07	47.06	1.02	0.91	0.68 – 1.53

*Tabla 8. Análisis de confiabilidad de biomarcadores. *ABC: Área Bajo la Curva. *S: Sensibilidad. *E: Especificidad. *OR: Odds ratio. *IC: Intervalo de confianza. *IIS: Índice inmunidad – inflamación sistémica.*

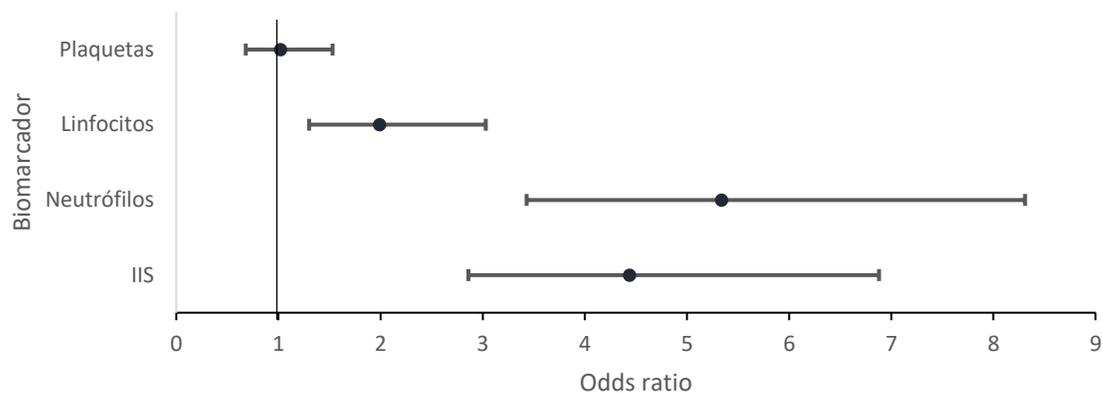


Gráfico 13. Análisis de confiabilidad de biomarcadores en gráfica Forrest plot.

CONCLUSIONES

Con base en los resultados del presente estudio, se evidenció la alta mortalidad en pacientes que ingresaron al Hospital General de zona número 48 del Instituto Mexicano del Seguro Social, con una mortalidad del 100% entre los pacientes con necesidad de manejo avanzado de la vía aérea. Además de que, del total de los pacientes estudiados, el 44% no presentaba comorbilidades.

Del mismo modo, se comparó el uso del índice inmunidad - inflamación sistémica para predecir necesidad de apoyo mecánico ventilatorio, mostrando una relación positiva entre el aumento del IIS y la necesidad de Ventilación mecánica invasiva. En lo que respecta a la predicción de mayor estancia hospitalaria, no presentó asociación estadística.

Se realizó análisis del índice inmunidad - inflamación sistémica, un punto de corte con base en curva ROC, mostrando una sensibilidad del 72% y especificidad del 63% para predecir mortalidad a su ingreso en pacientes con neumonía por SARS-COV2, con OR de 4.44 y ABC de 0.71.

En conclusión, el Índice inmunidad - inflamación sistémica puede predecir necesidad de ventilación mecánica y mortalidad en pacientes hospitalización con neumonía por SARS-COV2, sin embargo, sin capacidad de predecir larga estancia hospitalaria.

DISCUSIÓN

El índice inmunidad – inflamación sistémica es un índice novedoso, que usa biomarcadores de fácil acceso en una Biometría Hemática, la cual se realiza de forma sistemática en cualquier paciente con infección por SARS-COV2. Lo anterior basado en la desregulación de sistema inmunológico que se ha estudiado en pacientes con COVID-19, el cual se ha observado que influye en la evolución clínica y el desenlace en pacientes críticamente enfermos.

El presente estudio demostró la utilidad del IIS en predecir la necesidad de ventilación mecánica y mortalidad en pacientes con infección por SARS-COV2. Esto abre una gran posibilidad de estudios, que controle otras variables para ratificar su utilidad.

En lo que respecta al apoyo mecánico ventilatorio, al presentar una mortalidad del 100%, y la mortalidad presentar una asociación positiva con el IIS, esto podría ser un sesgo de selección, por lo que en el presente estudio no se enfoca en las implicaciones de dicha asociación. Se sugiere realización de investigación en pacientes con apoyo mecánico ventilatorio, comparando grupo de mortalidad y grupo de superviviente.

La revisión de la bibliografía resalta la asociación de linfopenia con mortalidad en pacientes con infección por SARS-COV2, siendo de los primeros parámetros en ser estudiados, además de que fisiopatológicamente la afectación por el virus genera disminución considerable de los linfocitos por la respuesta celular presente, por lo que llama la atención que en el presente estudio se evidencie una mayor asociación con la neutrofilia que con la linfopenia. Esto sugiere que quizá la sobreinfección bacteriana en pacientes con COVID-19 esta infravalorada o en su defecto, que la desregulación del sistema inmunológico sea por sobreproducción de neutrófilos, generando linfopenia relativa, por lo que se sugiere realización estudios adicionales en dicha área.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Outbreak of severe acute respiratory syndrome--worldwide, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003; 52:226
2. World Health Organization. Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003 (based on data as of the 31 December 2003). http://www.who.int/csr/sars/country/table2004_04_21/en/index.html
3. Rota PA, Oberste MS, Monroe SS, et al. Characterization of a novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *Science* 2003; 300:1394.// Drosten C, Günther S, Preiser W, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348:1967
4. ProMed Mail: Novel coronavirus - Saudi Arabia: human isolate; Archive Number: 20120920.1302733 <http://www.promedmail.org/direct.php?id=20120920.1302733>)
5. Ithete NL, Stoffberg S, Corman VM, et al. Close relative of human Middle East respiratory syndrome coronavirus in bat, South Africa. *Emerg Infect Dis* 2013; 19:1697
6. World Health Organization. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. <http://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>
7. Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
8. Stringhini S, Wisniak A, Piumatti G, et al. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study. *Lancet* 2020; 396:313.
9. Havers FP, Reed C, Lim T, et al. Seroprevalence of Antibodies to SARS-CoV-2 in 10 Sites in the United States, March 23-May 12, 2020. *JAMA Intern Med* 2020.
10. Coronavirus 2019 (COVID-19) – Comunicado Técnico Diario. Dirección General de Epidemiología. <https://www.gob.mx/salud/documentos/coronavirus-covid-19-comunicado-tecnico-diario-238449>).

11. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group. *bioRxiv* 2020. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.07.937862v1>
12. Perlman S. Another Decade, Another Coronavirus. *N Engl J Med* 2020; 382:760
13. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579:270
14. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020; 181:271
15. Morawska L and. It is time to address airborne transmission of. *Clin Infect Dis* 2020
16. Klompas M, Baker MA, Rhee C. Airborne Transmission of SARS-CoV-2: Theoretical Considerations and Available Evidence. *JAMA* 2020
17. Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA* 2020
18. Zou L, Ruan F, Huang M, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med* 2020; 382:1177
19. Burke RM, Midgley CM, Dratch A, et al. Active Monitoring of Persons Exposed to Patients with Confirmed COVID-19 - United States, January-February 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:245
20. Ong SWX, Tan YK, Chia PY, et al. Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) From a Symptomatic Patient. *JAMA* 2020
21. Oran DP, Topol EJ. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection : A Narrative Review. *Ann Intern Med* 2020; 173:362
22. Hu Z, Song C, Xu C, et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Sci China Life Sci* 2020; 63:706
23. Bajema KL, Oster AM, McGovern OL, et al. Persons Evaluated for 2019 Novel Coronavirus - United States, January 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:166

24. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020
25. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395:1054
26. Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* 2020; 21:335
27. Lighter J, Phillips M, Hochman S, et al. Obesity in Patients Younger Than 60 Years Is a Risk Factor for COVID-19 Hospital Admission. *Clin Infect Dis* 2020; 71:896
28. Liao D, Zhou F, Luo L, et al. Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol* 2020; 7:e671
29. Wynants L, Van Calster B, Collins GS, et al. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19 infection: systematic review and critical appraisal. *BMJ* 2020; 369:m1328
30. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382:1708
31. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395:497
32. Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J, et al. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19 disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 7:CD013665
33. Cohen PA, Hall LE, John JN, Rapoport AB. The Early Natural History of SARS-CoV-2 Infection: Clinical Observations From an Urban, Ambulatory COVID-19 Clinic. *Mayo Clin Proc* 2020; 95:1124
34. Murthy S, Gomersall CD, Fowler RA. Care for Critically Ill Patients With COVID-19. *JAMA* 2020
35. Arentz M, Yim E, Klaff L, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA* 2020

36. Danzi GB, Loffi M, Galeazzi G, Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? *Eur Heart J* 2020; 41:1858
37. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395:1033
38. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, et al. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2020; 382:2574
39. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology* 2020; 296:E72
40. ACR Recommendations for the use of Chest Radiography and Computed Tomography (CT) for Suspected COVID-19 Infection <https://www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-Position-Statements/Recommendations-for-Chest-Radiography-and-CT-for-Suspected-COVID19-Infection> (Accessed on April 01, 2020).
41. Bao C, Liu X, Zhang H, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Coll Radiol* 2020; 17:701
42. Pan F, Ye T, Sun P, et al. Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology* 2020; 295:715.
43. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) technical guidance. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance> (Accessed on February 14, 2020)
44. Cohen PA, Hall LE, John JN, Rapoport AB. The Early Natural History of SARS-CoV-2 Infection: Clinical Observations From an Urban, Ambulatory COVID-19 Clinic. *Mayo Clin Proc* 2020; 95:1124.
45. Infectious Diseases Society of America. COVID-19 Prioritization of Diagnostic Testing. <https://www.idsociety.org/globalassets/idsa/public-health/covid-19-prioritization-of-dx-testing.pdf> (Accessed on March 22, 2020)
46. Alomia Zegarra JL, et al "Lineamiento estandarizado para la vigilancia epidemiológica y por laboratorio de la enfermedad Respiratoria Viral", Agosto 2020, Secretaria de Salud, Dirección General de Epidemiología (https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2020/09/Lineamiento_VE_y_Lab_Enf_Viral_Ago-2020.pdf.)

47. Patel A, Jernigan DB, 2019-nCoV CDC Response Team. *Initial Public Health Response and Interim Clinical Guidance for the 2019 Novel Coronavirus Outbreak - United States, December 31, 2019-February 4, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:140
48. Weissleder R, Lee H, Ko J, Pittet MJ. *COVID-19 diagnostics in context. Sci Transl Med* 2020; 12
49. Cheng MP, Yansouni CP, Basta NE, et al. *Serodiagnostics for Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus 2 : A Narrative Review. Ann Intern Med* 2020; 173:450
50. Garg S, Kim L, Whitaker M, et al. *Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019 - COVID-NET, 14 states, March 1-30, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69
51. NIH COVID-19 Treatment Guidelines
<https://covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/management-of-covid-19/>
(Accessed on April 22, 2020).
52. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. *Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med* 2020; 180:934
53. Libby P, Lüscher T. *COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. Eur Heart J* 2020; 41:3038
54. Jeong HE, Lee H, Shin HJ, et al. *Association between NSAIDs use and adverse clinical outcomes among adults hospitalized with COVID-19 in South Korea: A nationwide study. Clin Infect Dis* 2020
55. *Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers* [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang) (Accessed on March 18, 2020)
56. Zhang XJ, Qin JJ, Cheng X, et al. *In-Hospital Use of Statins Is Associated with a Reduced Risk of Mortality among Individuals with COVID-19. Cell Metab* 2020; 32:176
57. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. *Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. N Engl J Med* 2020

58. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020; 30:269
59. Li L, Zhang W, Hu Y, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020; 324:460. Bradfute SB, Hurwitz I, Yingling AV, et al. SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Titers in Convalescent Plasma and Recipients in New Mexico: An Open Treatment Study in COVID-19 Patients. *J Infect Dis* 2020
60. Knorr JP, Colomy V, Mauriello CM, Ha S. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: A single-center observational analysis. *J Med Virol* 2020.
61. World Health Organization. COVID 19 Landscape of experimental treatments. <https://www.who.int/publications-detail/covid-19-landscape-of-experimental-treatments> (Accessed on April 29, 2020)
62. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020; 8:475
63. Hui DS, Chan MT, Chow B. Aerosol dispersion during various respiratory therapies: a risk assessment model of nosocomial infection to health care workers. *Hong Kong Med J* 2014; 20 Suppl 4:9
64. Ding L, Wang L, Ma W, He H. Efficacy and safety of early prone positioning combined with HFNC or NIV in moderate to severe ARDS: a multi-center prospective cohort study. *Crit Care* 2020; 24:28.
65. Pan C, Chen L, Lu C, et al. Lung Recruitability in COVID-19-associated Acute Respiratory Distress Syndrome: A Single-Center Observational Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201:1294.
66. Ziehr DR, Alladina J, Petri CR, et al. Respiratory Pathophysiology of Mechanically Ventilated Patients with COVID-19: A Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201:1560
67. Mohamed KL, Nima R. Dysregulation of the immune response in coronavirus disease 2019. *Cell Biol Int.* 2020;1–6.

68. Tjendra Y, Abdulaziz FA, Espejo AP, et al. *Predicting Disease Severity and Outcome in COVID-19 patients: A review of mUltiple Biomarkers. Arch Pathol Lab Med—Vol 144, December 2020*
69. Bo Hu, Xin RY, Yang Xu. *Systemic Immune – Inflammation Index Predicts Prognosis of Patients after Curative Resection for Hepatocellular Carcinoma. Clin Cancer Res; 20(23) December 1, 2014. 6212 – 6222.*
70. Fest J, Rikje R, Marlies M, et al. *The systemic immune – inflammation index is associated with an increased risk of incident cancer – A popular – based cohort study. Int. . Cancer:146,692–698 (2020)*
71. Ling LY, Cheng HW, Feng HP, Su-Chan C, et al. *Systemic immune – inflammation index (SII) predicted clinical outcome in patients with coronary artery disease. Eur J Clin Invest. 2020;50:e13230, 1-11.*
72. Erdogan M, Erdol M, Ozturk S, Durmaz T. *Systemic immune – inflammation index is a novel marker to predict functionally significant coronary artery stenosis. Biomark. Med. (2020) 14(16), 1553–1561*
73. Lagunas-Alvarado M, Mijangos-Huesca FJ, Terán, González JO, Lagunas-Alvarado MG y col. *Índice de inmunidad-infamación sistémica en sepsis. Med Int Méx. 2017 mayo;33(3):303-309.*

ANEXOS.

Consentimiento informado.



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**Carta de consentimiento informado para participación en
protocolos de investigación (adultos)**

Nombre del estudio:	Índice Inmunidad – Inflamación Sistémica (IIS) como predictor de mortalidad en pacientes con COVID-19 en el Hospital General de Zona número 48.
Patrocinador externo (si aplica):	Sin patrocinador externo
Lugar y fecha:	Azcapotzalco, Ciudad de México a 17 de Julio de 2021
Número de registro institucional:	
Justificación y objetivo del estudio:	El COVID-19 es una enfermedad grave causada por un virus, provocando una gran pandemia en los últimos años, con muchos casos reportados en México, por lo que es importante encontrar una forma de reconocer a aquellos pacientes que tienen mayor riesgo de presentar complicaciones o incluso, de fallecer por esta enfermedad, por lo que se decidió realizar este estudio, en donde se tomara registro de los expedientes clínicos de los pacientes que se hospitalizaron, tomando en cuenta estudios de laboratorio realizados de forma rutinaria, a fin de determinar si estas pueden identificar a los pacientes que tendrán síntomas mas grave o que tienen riesgo de fallecer.
Procedimientos:	Se seleccionarán a pacientes que hayan sido hospitalizados por COVID-19 durante el mes de enero en el hospital general de zona numero 48, con prueba positiva, para revisión de su expediente, tomando nota de los estudios de laboratorio que se realizaron al momento de su llegada al hospital, buscando de forma intencionada las enfermedades que el paciente ya tiene, si hubo necesidad de intubarlo o falleció mientras estaba internado. Posterior a esto, se realizará un listado, y análisis estadístico
Posibles riesgos y molestias:	Se realizará revisión de expedientes, tomando de ahí los estudios de laboratorio de rutina que fueron tomados durante su internamiento en el hospital general de zona 48, por lo que se considera un estudio sin riesgos.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Este estudio permitirá aumentar el conocimiento sobre la enfermedad COVID-19, al demostrar que los hallazgos del estudio se relación con el riesgo de presentar síntomas graves o fallecimiento.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento	Los resultados serán publicados, a fin de compartir los hallazgos para de esta forma poder encontrar herramientas para mejorar la atención medica en pacientes con COVID-19.
Participación o retiro	Al ser un estudio retrospectivo, solo se usaran los datos que se recolecten de los expedientes clínicos, sin embargo, si el pacientes decide no aceptar participar, se entregara el expediente integro al área de archivo.
Privacidad y confidencialidad:	El siguiente protocolo, se rige por medio de los principios de confidencialidad establecidos por la "LEY FEDERAL DE PROTECCIÓN DE DATOS PERSONALES EN POSESIÓN DE LOS PARTICULARES". Por lo cual sus datos personales se encuentran protegidos de terceros.

Declaración de consentimiento:

Después de haber leído y habiéndoseme explicado todas mis dudas acerca de este estudio:

No acepto participar en el estudio.

Si acepto participar y que se tome la muestra solo para este estudio.

Si acepto participar y que se tome la muestra para este estudios y estudios futuros, conservando su sangre hasta por ____ años tras lo cual se destruirá la misma.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable: Saul Huerta Ramirez (Teléfono 5531112145, Email: saul.huertaim@gmail.com)
Colaboradores: Roberto Piña Gorraez (Tel. 5519637185) / Luis Cesar Bastidas Martínez (Tel. 5510796988)

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comité Local de Ética de Investigación en Salud del CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720 Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, correo electrónico: comité.eticainv@imss.gob.mx

Nombre y firma del participante

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación sin omitir información relevante del estudio.

Clave: 2810-009-01;

Carta de no inconveniente.



GOBIERNO DE
MÉXICO



ORGANO DE OPERACIÓN ADMINISTRATIVA DESCONCENTRADA
DEL NORTE DEL DISTRITO FEDERAL
Hospital General de Zona No. 48
San Pedro Xalpa
Dirección

Asunto: **Carta de no inconveniente.**

Comité Delegacional de Investigación 3404
Del Instituto Mexicano del Seguro Social
PRESENTE

En mi carácter de Director del Hospital General de Zona No. 48 San Pedro Xalpa, declaro que **no tengo inconveniente** en que se efectúe en esta institución el protocolo de investigación en salud con el título "Índice Inmunidad Inflamación Sistémica como predictor de mortalidad en pacientes con COVID-19 en el Hospital General de Zona número 48". El protocolo está realizado bajo la dirección del Dr. José Roberto Piña Gorráez como investigador responsable, en caso de que sea aprobado por el Comité de Ética en Investigación en Salud y el Comité Nacional de Investigación Científica.

A su vez hago mención de que esta unidad cuenta con la infraestructura necesaria, así como los recursos humanos capacitados para atender cualquier evento que se presente durante la realización del estudio citado.

Sin otro particular, reciba un cordial saludo.

Atentamente

Dr. Eduardo Espino López

Director del Hospital General de Zona No. 48 "San Pedro Xalpa"

XRC

Carta sin implicaciones de bioseguridad.

MÉXICO
GOBIERNO DE LA REPÚBLICA



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



Carta para protocolos de investigación sin implicaciones de Bioseguridad

15 de Julio de 2021

Presidente del Comité de Bioseguridad para la Investigación
Presente

Declaro al Comité de Bioseguridad para la Investigación, que el protocolo de investigación con título: Índice Inmunidad – Inflamación Sistémica (IIS) como predictor de mortalidad en pacientes con COVID-19 en el Hospital General de Zona número 48 del cual soy responsable, **NO TIENE IMPLICACIONES DE BIOSEGURIDAD**, ya que no se utilizará material biológico infecto-contagioso; cepas patógenas de bacterias o parásitos; virus de cualquier tipo; material radiactivo de cualquier tipo; animales y/o células y/o vegetales genéticamente modificados; sustancias tóxicas, peligrosas o explosivas; cualquier otro material que ponga en riesgo la salud o la integridad física del personal de salud, o las y los derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social, o afecte al medio ambiente.

Asimismo, declaro que, en este protocolo de investigación, no se llevarán a cabo procedimientos de trasplante de células, tejidos u órganos, o de terapia celular, ni se utilizarán animales de laboratorio, de granja o de vida silvestre.

Luis Cesar Bastidas Martínez
Medico Residente de Medicina Interna.

Hoja de recoleccion de datos

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL GENERAL DE ZONA NUMERO 48
SAN PEDRO XALPA
HOJA DE RECOLECCION DE DATOS.



Nombre			
Numero de Seguridad Social			
Edad		Sexo	
Fecha de Ingreso			
Folio de RT-PCR para SARS-COV2			
Resultado de prueba			
Comorbilidades			
<i>Diabetes tipo 2</i>	<input type="radio"/>	<i>Hipertension arterial</i>	<input type="radio"/>
<i>Obesidad</i>	<input type="radio"/>	<i>Hipotiroidismo</i>	<input type="radio"/>
<i>Otro (Especificar)</i>			
Fecha de Biometría Hemática			
<i>Neutrofilos</i>	<i>Linfocitos</i>	<i>Plaquetas</i>	
IIS			
Apoyo mecanico ventilatorio	Si <input type="radio"/>		No <input type="radio"/>
Fecha de egreso Dias de estancia hospitalaria			
Motivo de Egreso	Voluntario <input type="radio"/>	Mejoria <input type="radio"/>	Defuncion <input type="radio"/>

Dictamen de aprobación por comité de investigación en salud

4/3/22, 9:46

SIRELCIS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3404**,
U MED FAMILIAR NUM 20

Registro COFEPRIS **18 CI 09 005 002**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOÉTICA 09 CEI 013 2018082**

FECHA **Viernes, 04 de marzo de 2022**

Dr. Jose Roberto Piña Gorraez

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **ÍNDICE INMUNIDAD – INFLAMACIÓN SISTÉMICA (IIS) COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON COVID-19 EN EL HOSPITAL GENERAL DE ZONA NÚMERO 48** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2022-3404-008

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Mtro. Miguel Alfredo Zurita Muñoz
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3404

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL