



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

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
“DR. ANTONIO FRAGA MOURET”

TÍTULO

**ÍNDICE NEUTROFILO / LINFOCITO COMO PREDICTOR DE
MORTALIDAD EN PACIENTES CON NEUMONÍA POR SARS COV-
2 CRITICAMENTE ENFERMOS.**

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA CRÍTICA

PRESENTA

Dra. Jaqueline Rodríguez Urbina

ASESORES

Dra. Nancy Allin Canedo Castillo.
Dr. Alejandro Esquivel Chávez.

CIUDAD DE MEXICO

FEBRERO 2022





Universidad Nacional
Autónoma de México

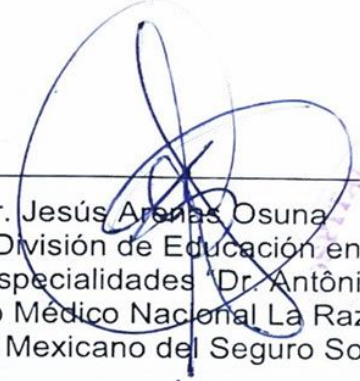


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.

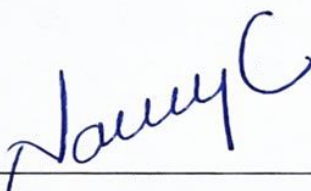


Dr. Jesús Arenas Osuna
Jefe de la División de Educación en Salud
UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret"
Centro Médico Nacional La Raza
Instituto Mexicano del Seguro Social

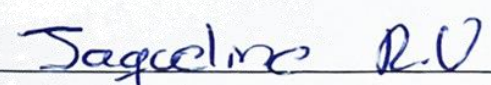




Dr. Alejandro Esquivel Chávez
Profesor Titular del Curso de Especialización en Medicina Crítica
Unidad de Cuidados Intensivos
UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret"
Centro Médico Nacional La Raza
Instituto Mexicano del Seguro Social



Dra. Nancy Allin Canedo Castillo
Médico adscrito a
Unidad de Cuidados Intensivos
UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret"
Centro Médico Nacional La Raza
Instituto Mexicano del Seguro Social



Residente del Curso de Especialización en Medicina Crítica
Unidad de Cuidados Intensivos
UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret"
Centro Médico Nacional La Raza
Instituto Mexicano del Seguro Social

Número de registro:

R-2021-3501-117

INDICE

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS	1
MATERIAL, MÉTODOS Y DISEÑO DEL ESTUDIO	9
ANALISIS ESTADISTICO	10
RESULTADOS	12
DISCUSION	20
CONCLUSIONES	23
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	24
ANEXOS	27

RESUMEN

ÍNDICE NEUTROFILO / LINFOCITO COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON NEUMONÍA POR SARS COV-2 CRITICAMENTE ENFERMOS.

Introducción:

Objetivo: evaluar la utilidad del índice Neutrófilo / Linfocito como predictor de mortalidad en pacientes con neumonía por SARS COV-2 críticamente enfermos.

Diseño: estudio transversal, retrospectivo, observacional, descriptivo y analítico. se realizó del 1° de marzo 2020 al 20 noviembre 2021, ingresaron 86 pacientes, se calculó el INL, determinándose sensibilidad y especificidad.

Resultados: se dividió a la muestra en pacientes con INL <16 e INL > 16, la media de edad fue de 51 vs 60, el sexo predominante fue el masculino, la comorbilidad más frecuente fue la obesidad, DM tipo 2 y HAS sin diferencia entre los grupos, las escalas de APACHEII y SOFA mostraron gravedad similar, la lesión pulmonar más frecuente fue severa, el tratamiento antimicrobiano, el tiempo de establecimiento, la sobreinfección y el tratamiento con esteroide no mostraron diferencia en ambos grupos.

Conclusiones: el desempeño del INL fue malo con AUC 0.52, es poco sensible y específico 51 y 51% respectivamente, con VPP 42%, VPN 60%, TFP 40%, TFN 49%, con una tasa de mortalidad final de 59.3%.

Palabras clave: INL, SOFA, APACHE II, Mortalidad, SARS COV-2, Neumonía.

ABSTRACT

NEUTROPHIL/LYMPHOCYTE RATE AS A PREDICTOR OF MORTALITY IN PATIENTS WITH SARS COV-2 PNEUMONIA CRITICALLY SICK.

Introduction: In the year 2019, an outbreak of severe pneumonia and ARDS was identified secondary to a new coronavirus called SARS Cov-2 in China, declaring a pandemic in 2020, there is evidence of a subgroup of the population with severe disease and extensive lung damage, the main markers biochemical tests used were renal function tests, D-dimer, fibrinogen, C-reactive protein, lactate, procalcitonin and INL as a predictor of severity and mortality in critically ill patients with SARS COV-2 pneumonia. **Objective:** to evaluate the usefulness of the Neutrophil / Lymphocyte ratio as a predictor of mortality in critically ill patients with SARS COV-2 pneumonia. **Type of study:** cross, retrospective, observational, descriptive and analytical. **Method:** it was carried out from March 1, 2020 to November 20, 2021, they entered 86 patients, the INL was calculated, determining sensitivity and specificity. **Results:** the sample was divided into patients with INL <16 and INL > 16, the mean of age was 51 vs 60, the predominant sex was male, the most common comorbidity frequent was obesity, type 2 DM and SAH with no difference between the groups, the APACHE II and SOFA scales showed similar severity, the lung injury more frequent was severe, the antimicrobial treatment, the time of establishment, the superinfection and steroid treatment showed no difference in both groups. **Conclusions:** the performance of the INL was poor with AUC 0.52, it is little sensitive and specific 51 and 51% respectively, with PPV 42%. NPV 60%, TFP 40%. TFN 49%, with a final mortality rate of 59.3.

Key words: INL, SOFA, APACHE II, Mortality, SARS COV-2, Pneumonia.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

Durante los últimos años ha habido dos coronavirus causantes de epidemias graves, el causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS en 2003) y el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS en 2014). (1) En el año 2019 se conocían 6 tipos de coronavirus; durante el mes de diciembre, el centro de control de enfermedades de China reportó 27 casos de pacientes con neumonía de etiología incierta que tenían como antecedente la visita a un mercado de mariscos que carecía de medidas sanitarias, alertando una posible zoonosis posterior a esto, se identificó el brote de neumonía grave y evolución a Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda (SIRA) atribuido a un nuevo tipo de coronavirus denominado SARS-Cov2 y a la enfermedad resultante COVID-19 en Wuhan, China. En enero del año 2020, este nuevo coronavirus se anunció por autoridades sanitarias chinas como agente causal formal, el cual se define como un betacoronavirus, RNA, no segmentado, con subgénero Sarbecovirus, subfamilia Orthocoronavirinae del orden Nidovirales, declarándose pandemia por la Organización Mundial de la Salud el 11 de marzo del año 2020, tempranamente los investigadores realizaron la delimitación de la secuencia del SARS-Cov2 por medio de una base de datos de secuencias genéticas, descubriendo una similitud entre dos virus de origen *chiroptera* (nombre científico del murciélago) el bat-SL-CoVZC45 y bat-SLCoVZXC21, a la realización del estudio genético se presentaron similitudes inferiores al 90%, por lo que se sugiere que existe la posibilidad de otro reservorio animal que actúa como intermediario entre los murciélagos y los humanos. (2, 3, 4)

La población sanitaria mundial se ha enfrentado a una de las peores pandemias registradas, al tener un promedio de 2,000 a 4,000 casos nuevos al día e incremento significativo de la mortalidad en pacientes que presentan comorbilidades o edad mayor a los 60 años. (2, 3)

En estudios realizados en la población enferma se evidenció la existencia de un subgrupo (20-30% de los casos) que desarrolla enfermedad grave debido al

estado hiperinflamatorio que se produce, con aumento de dímero D, ferritina y proteína C reactiva (PCR) así como, grandes cantidades de citocinas pro inflamatorias en suero que se asociaron con inflamación y daño pulmonar extenso similar al SIRA. (2, 3).

A nivel mundial desde el inicio de la pandemia al 3 de noviembre de 2021 se notificó una prevalencia de 248 millones de casos confirmados de COVID-19, con 4,547,782 defunciones, los casos y las defunciones alcanzaron un pico por segunda vez durante la semana epidemiológica 17 que va desde el 25 de abril al 1 de mayo notificándose más de 5.7 millones de casos nuevos. Las regiones en las que se reporta gran afluencia de casos acumulados son: América con 38.59%, Europa 30.06%, Asia 19.06%, Mediterráneo Oriental 6.72%, Pacífico Occidental con 2.97% y África con 2.60%. (5)

En América, se han notificado 70,103,320 casos confirmados con 1,842,522 defunciones desde la detección de los primeros casos en enero del 2020. A partir de la actualización epidemiológica por la OMS del 18 de mayo al 16 de junio de 2021 se notificaron 5,169,157 casos incluyendo 254,663 defunciones representando un aumento de 8% en los casos y 16% en las defunciones. (5)

En nuestro país el reporte de prevalencia desde la semana epidemiológica 1 hasta la 34 ascienden a 3,341,264 incluyéndose las defunciones, la Ciudad de México registra gran parte de los casos del territorio nacional representando alrededor de una 4ta parte de estos, los estados con menos casos acumulados son Tlaxcala, Campeche y Chiapas. (5)

La evidencia publicada hasta el momento indica que la incidencia de complicaciones es más alta en los adultos mayores > 65 años con comorbilidades existentes, tales como: diabetes, hipertensión arterial sistémica, obesidad, patología cardiaca; con alteraciones radiográficas, tomográficas más severas, con elevación de dímero D, ferritina, PCR y un índice neutrófilo/leucocito alto (INL), así como requerimiento de manejo en unidad de cuidados intensivos (UCI) en comparación con los pacientes jóvenes. (6)

Los coronavirus existen desde tiempos inmemorables y habitualmente su sintomatología se caracterizaba por presentar resfriado común, sin embargo, un

mínimo de pacientes complicados llega al SIRA severo; el SARS-CoV-2 presenta tropismo a órganos diana que poseen receptores de angiotensina, específicamente el receptor ACE2, que se expresan de forma dominante en los pulmones, tracto gastrointestinal, renal y cardiaco; al ingresar el virus en las células de mencionados sitios, los péptidos antigénicos son presentados a los linfocitos T citotóxicos desarrollando una respuesta inmunológica que activa el complejo principal de histocompatibilidad (HLA), la producción de niveles altos de citocinas proinflamatorias tales como: IL-2, IL-7, IL-10, el factor estimulante de colonias de granulocitos, IP10, la proteína quimioatrayente de monocitos tipo 1 (MCP1), la proteína inflamatoria de macrófagos (MIP1 α), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), el factor de crecimiento transformador B (TGF- β), el interferon gama (IFN γ), el factor nuclear kb (NF κ b) y quimiocinas, entre las que se encuentran: quimiocina ligando 3, 5, 8 y 9 (CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9); lo anterior explica la aparición del deterioro progresivo y grave de la infección por SARS-Cov-2, denominado síndrome de liberación de citoquinas o "tormenta de citoquinas", refiriéndose a la producción descontrolada de citocinas proinflamatorias y células inmunitarias que conlleva al SIRA potencialmente fatal. Cabe destacar, que las redes de señalización de citocinas y quimiocinas están alteradas en pacientes de edad avanzada y tienden a conducir a resultados desfavorables. (3, 4, 6, 7)

Aunado a la respuesta inflamatoria descontrolada, el endotelio vascular - que constituye un revestimiento interno de arterias, venas y capilares, que se encuentra en directa comunicación con los componentes sanguíneos circulantes, tiene como función mantener la integridad vascular, la permeabilidad, la intercomunicación celular / tisular, la regulación de la actividad vasomotora, la coagulación e inflamación- en las necropsias de pacientes infectados por SARS-Cov2, revelan trombosis macro y microvascular en todos los órganos principales con acumulación de células inflamatorias e inclusiones virales por histología y microscopía electrónica así como, endotelitis linfocítica difusa y cuerpos apoptóticos. Es importante considerar que la apoptosis puede que no requiera la entrada viral de la célula huésped, sino más bien la unión a la superficie celular

desencadenando posteriormente un estado proinflamatorio e inicio de la fase de señalización de la vía apoptótica, los neutrófilos reclutados a este nivel, promueven la inflamación y lesiones por liberación de TNF- α , IL-1 e IL-8, las células endoteliales producen macrovesículas en respuesta a condiciones inflamatorias y mediadores inflamatorios incluidas las citocinas, la trombina y el factor de complemento 5a llegando posteriormente a la formación del trombo. (8)

Desde la aparición de la enfermedad hasta hoy en día se han identificado cinco fenotipos clínicos :(9)

1. Fenotipo virásico: con afectación de los epitelios de las vías respiratorias, manifestándose con síntomas respiratorios: tos no productiva, congestión nasal, odinofagia, anosmia, fiebre, mialgias, cefalea, disgeusia, ageusia y diarrea.

2. Fenotipo inflamatorio: se presenta con disnea progresiva edema y daño alveolar secundarios a una reacción inmunoinflamatoria, este fenotipo puede estabilizarse o evolucionar a SIRA.

3. Fenotipo hipercoagulativo o trombótico: se desarrolla trombosis venosa y arterial predominando las trombosis venosas profundas y las tromboembolias pulmonares.

4. Fenotipo con inflamación cutánea: se considera una forma tardía y se presenta frecuente en pacientes jóvenes clínicamente con lesiones vesiculares diseminadas.

5. Fenotipo con lesiones pulmonares inflamatorias y fibrosis pulmonar: se desarrolla en pacientes que con afectación pulmonar importante, es de difícil control.

El COVID-19 tiene un amplio espectro de gravedad clínica, los casos se clasifican en leves (81%), graves (14%) y críticos (5%). (10) Los síntomas se dividen en tres categorías: síntomas más comunes (fiebre (87%), tos seca (83%) y cansancio), síntomas menos comunes (dolores y molestias articulares y musculares, conjuntivitis, odinofagia, diarrea, cefalea, pérdida del gusto u olfato, erupciones cutáneas y la decoloración de los dedos de las manos y los pies) y síntomas graves presentes en un 13 % de los pacientes (dificultad respiratoria con hipoxemia y dolor torácico). (1, 11) Muchos pacientes presentan hipoxemia arterial

pronunciada sin signos de dificultad respiratoria, sin sensación de disnea u agregados, este fenómeno se refiere como hipoxemia silenciosa o "feliz" descrito por Tobin y cols. (10), la cual no es específica de la infección por SARS-Cov2 y puede también presentarse en pacientes con atelectasia, malformaciones arteriovenosas o derivaciones intracardíacas, en los pacientes con COVID-19 es causada por vasoconstricción pulmonar, alteración de la difusión pulmonar y formación de microtrombos intravasculares, en los primeros días de la enfermedad, la mecánica pulmonar está bien conservada y no hay mayor resistencia de las vías respiratorias, el centro respiratorio no percibe la sensación de disnea. Sin embargo, de forma repentina y rápida puede producirse una descompensación respiratoria, taquipnea e hiperpnea la cual podría ser la advertencia clínica más importante de insuficiencia respiratoria inminente en este tipo de pacientes, la gravedad de la hipoxemia se asocia de forma independiente con la mortalidad intrahospitalaria y puede ser un predictor importante de que el paciente corre riesgo de requerir ingreso en la UCI. (10)

A medida que avanza la pandemia, otro órgano diana de afección importante es el sistema nervioso, los informes de enfermedades neurológicas en aumento, pueden ser consideradas como efectos directos del virus sobre este sistema. Las manifestaciones clínicas van desde la anosmia, disgeusia, neuropatía, oftalmoplejia, disfunción vestibular, miopatía, síndrome de Guillan Barré, mielitis, encefalitis, infarto, hemorragia intracerebral y trombosis del seno venoso. (12)

El diagnóstico de la enfermedad reposa en la prueba positiva de RT-PCR o prueba de detección rápida de antígeno con manifestaciones. Las pruebas serológicas de antígenos específicos de cápside de SARSCov- 2 mediante determinación de IgM, IgA e IgG pueden tener valor confirmativo a partir de los primeros 10 días del inicio de los síntomas incluso tiene importancia para valorar la gravedad encontrando que entre mas cantidad de IgG circulante peor es el pronóstico de los pacientes. (9,20)

Dentro de los parámetros de laboratorio anormales de importancia clínica en pacientes con la COVID-19 se encuentra la linfopenia, neutrofilia, niveles de dímero D, PCR, fibrinógeno, procalcitonina e IL-6, respecto a la linfopenia-

neutrofilia se ha utilizado el INL con valor pronóstico demostrado en otras condiciones nosológicas como la sepsis, enfermedades cardiovasculares y tumores malignos. En Suzhou, China se evidenció por medio de las necropsias que además de las lesiones pulmonares graves, existe un trastorno prominente del sistema linfohematopoyético con disminución de linfocitos, degeneración celular y necrosis en el bazo así como necrosis focal en los ganglios linfáticos, la mielopoyesis está alterada por lo que comúnmente se encuentra hiperfibrinogenemia (60%), linfocitopenia (45,3%), leucopenia (21,3%), trombocitopenia (12%) y anemia (8%), se informó que el RNA del SARS-Cov-2 se puede detectar fácilmente en el torrente sanguíneo en el 10,5% de los pacientes. (1, 13, 14)

Durante los últimos años se ha establecido la severidad de los padecimientos agudos mediante la utilización de biomarcadores séricos y escalas pronosticas, en procesos infecciosos es común el incremento o disminución de neutrófilos y linfocitos por lo que el cociente de ambos y la utilización de las escalas de evaluación de fallas orgánicas SOFA y gravedad con APACHE II se correlaciona con la gravedad y pronóstico. (18, 19, 20)

El índice neutrófilo /linfocito (INL) ha tomado tanto los niveles totales de neutrófilos como de linfocitos y se ha propuesto como un nuevo biomarcador para inflamación sistémica, se puede determinar fácilmente a partir del recuento sanguíneo completo y es el resultado de el cociente entre el número absoluto de neutrófilos y el número absoluto de linfocitos, investigaciones sugieren que esta relación se encuentra estrechamente relacionada con la magnitud del proceso inflamatorio. Se consideran valores normales en un adulto en buen estado de salud entre 0,78 y 3,53, es un parámetro sencillo para evaluar fácilmente el estado inflamatorio de un sujeto. (21, 22) El INL alto, es el resultado de un aumento de neutrófilos y disminución del recuento de linfocitos, se cree que la respuesta inflamatoria podría estimular la producción de neutrófilos y acelerar la apoptosis de los linfocitos (23); el INL es un modelo de detección y predicción que ha cobrado interés como parte de los biomarcadores séricos para valorar la gravedad y mortalidad a corto plazo en padecimientos infecciosos agudos, cardiovasculares y neoplásicos en UCI

junto con la PCR, el BNP, procalcitonina, IL-6, IL-1 β , TNF- α , trombomodulina, factor de crecimiento endotelial; existe evidencia de su valor pronostico en enfermedades crónicas e inflamatorias como diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica, síndrome metabólico, obesidad, tabaquismo y psoriasis principalmente. (2, 6, 18, 19, 24)

Las intervenciones realizadas en los pacientes críticos durante las primeras horas de estancia en UCI, juega un papel muy importante para la reducción de mortalidad, de ahí la denominación de hora dorada y el día de plata en donde cobra importancia la aplicación de marcadores pronósticos y donde el INL adquiere un lugar; los niveles altos de INL en pacientes en UCI son un indicador independiente de mortalidad intrahospitalaria al ingreso y a los 6 meses, índices mayores a 11.9 incrementan la mortalidad hospitalaria en un 64% y a los 6 meses en un 59%, los riesgos de desarrollar sepsis y falla orgánica múltiple (FOM) son mayores mientras más alto sea el nivel del índice. (26)

En COVID19 el INL se utiliza como marcador sérico del estado inflamatorio del paciente y para definir la gravedad, la mayoría de los casos graves presentan recuentos de linfocitos bajos y altos, así como, porcentajes más bajos de monocitos, eosinófilos y basófilos. (22) Se realizó un estudio prospectivo en el Hospital Ditan de Beijing en 61 pacientes ingresados con infección por SARS-Cov-2 en el que se evidenció que la disminución del recuento de linfocitos se relacionaba proporcionalmente con el progreso de la enfermedad, la incidencia de enfermos graves con $INL \geq 3.13$ y edad ≥ 50 años fue del 50% y 9.1% en la edad ≤ 50 e $INL < 3.13$, por lo que se sugirió la aplicación temprana de este índice como predictor. (3, 4) Durante el año 2020, se continuaron los estudios en Whan donde se encontró elevada incidencia de linfopenia en pacientes con COVID19 así como valores del INL significativamente altos demostrando su utilidad como indicador pronostico a corto plazo en este grupo de pacientes. (4)

Por otra parte en España las Doctoras Jimeno y Ventura (22) realizaron un estudio en el año 2020 de tipo retrospectivo observacional que incluyó a 119 pacientes con COVID 19 y presencia de comorbilidades, con el objetivo de demostrar la utilidad del INL como marcador de disfuncion endotelial asi como de futuro mal

pronóstico, en los resultados se mostró que el INL puede estar señalando la presencia de disfunción endotelial subyacente, lo que favorece el daño celular y posteriormente la muerte de las células endoteliales debido a la infección viral, en los individuos predispuestos con disfunción endotelial preexistente asociada con hipertensión, diabetes y enfermedades cardiovasculares y por tanto con un estado inflamatorio basal más activo se presumió una evolución más tórpida de la enfermedad que requeriría de ingreso hospitalario temprano y presentarían marcadores más elevados de gravedad de la enfermedad como una menor oximetría de pulso; en el estudio se encontró que los niveles máximos de INL se alcanzan el día 11, aproximadamente 36 horas después del empeoramiento clínico. (22)

En México, en el año 2020 Montalvo y Gonzalez adscritos a la Unidad de cuidados Intensivos del Hospital Regional Lic. Adolfo Lopez Mateos ISSSTE realizaron un estudio longitudinal, prospectivo y analítico en el cual se ingresaron pacientes con diagnóstico de SARS-Cov-2 con prueba PCR positiva (tomando un periodo de tiempo entre abril y agosto de 2020), llevándose a cabo la realización del INL, el cual se asoció a la gravedad de la enfermedad tomando en cuenta valores superiores a 3.1, teniendo peor pronóstico los pacientes mayores a 50 años y comorbilidad preexistente. (3, 26) El estudio realizado se compuso de 57 pacientes de los cuales 61.4 por ciento fueron mujeres y 38.6 hombres, con mayor prevalencia de sujetos de más de 50 años de edad, se evidenció una mortalidad total del 47.4 % de los cuales el 60 % fueron del sexo masculino, se comprobó que al ingreso de los pacientes al servicio de urgencias no mostraban cambios significativos con los egresados vivos o fallecidos sin embargo, por el tiempo de estancia y aumento de severidad del padecimiento al ingresar a la UCI cambiaba totalmente la visión hacia el enfermo cuando el INL presentaba un valor de 10.35 con sensibilidad mayor al 80%.

MATERIAL, MÉTODOS Y DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio transversal, observacional, descriptivo y retrospectivo en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza, . La población de estudio de acuerdo con el tamaño de muestra obtenido fue de 86 pacientes con neumonía por SARS COV-2 que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos en el periodo comprendido entre el 1° de marzo del 2020 al 20 noviembre 2021. Se incluyeron hombres y mujeres, mayores de 18 años y menores de 75 años con diagnóstico de neumonía por prueba PCR positiva, imagen tomografica compatible para COVID-19, registros clínicos e historial médico completo. Una vez verificados los criterios de inclusión al estudio, se tomaron los datos del expediente clínico (físico o electrónico) de los pacientes, se registraron las variables demográficas y clínicas: género, edad, comorbilidades, diagnóstico de ingreso a la UCI, gravedad de la enfermedad evaluada mediante la escala APACHE II, grado de severidad del SIRA, comorbilidad por índice de Charlson, tratamiento antimicrobiano, antiviral, esteroide, temporalidad de uso, tiempo de estancia en UCI, tiempo de evolución de la enfermedad desde el inicio de los síntomas, el número absoluto de linfocitos y neutrófilos obtenidos de la primera biometría hemática (la cual se procesó en laboratorio central en el equipo CELL-DYN Ruby que utiliza la tecnología MAPSS realizando el análisis célula por célula además del análisis de dispersión de luz lasser óptico para realizar el recuento de globulos rojos y plaquetas) que se reportó durante el ingreso a UCI en las primeras 24 horas de estancia. Para realizar el cálculo del INL, se realizó el conciente entre el número absoluto de neutrófilos y el número absoluto de linfocitos. En caso de contar con más de una determinación de biometría hemática se considerará el valor del conciente más alto obtenido.

Los pacientes fueron seguidos por un período de 28 días contados a partir de su entrada al estudio y se registraron los días de estancia en la UCI, así como la fecha de egreso de la unidad ya sea por mejoría o defunción.

Los datos de cada paciente individual se registraron en la Hoja de Recolección de Datos (Anexo 1) y esta información se capturará en una base de datos electrónica para todo el grupo para su posterior análisis.

ANALISIS ESTADISTICO

Con los datos obtenidos, las variables cuantitativas con distribución paramétrica se describieron con medidas de tendencia central: promedio y desviación estándar; aquellas con distribución no paramétrica se reportaron como medianas y rango intercuartílico; las variables cualitativas se reportaron como frecuencia y porcentaje.

Se dividió la muestra del estudio en dos grupos de acuerdo con el punto de corte identificado en curva ROC y AUC; se realizaron comparaciones intergrupales de variables, incluidos datos demográficos, características clínicas, resultados de laboratorio, puntuaciones SOFA y APACHE II.

Los datos continuos se compararon mediante la prueba t de Student o la prueba U de Mann-Whitney de acuerdo a la distribución de los datos. Las variables categóricas se probaron utilizando la prueba de chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher.

Se realizó el análisis de la curva de características operativas del receptor (ROC) para una evaluación discriminativa del desempeño INL, el rendimiento de clasificación de ambos sistemas de puntuación para discriminar entre supervivientes y no supervivientes se evaluó calculando el área bajo la curva (AUC) de la ROC y sus intervalos de confianza del 95%. El desempeño del INL como predictor de mortalidad se midió mediante su capacidad discriminativa (área bajo la curva ROC) y calibración (prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow).

Para cada sistema de puntuación rápida, la puntuación con el índice de Youden más grande definió el valor de corte óptimo para predecir la mortalidad por COVID-19.

Basándonos en el valor de corte óptimo, se calculó la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN).

En todos los casos, un valor de $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo. El análisis de los datos se realizó utilizando el Statistical Package for Social Science versión 20.0 para Windows (SPSS 12.0 para Windows, SPSS Inc, Chicago IL).

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio 86 pacientes cumplieron criterios de selección, el 67.4% fueron hombres, la edad promedio fue de 54.9 ± 14.4 años, la mediana de IMC fue de $27.4 \text{ m}^2\text{SC}$, respecto a la gravedad de la enfermedad evaluada por SOFA y APACHE II, 6.3 ± 3.1 puntos y 13.8 ± 7.1 puntos respectivamente, la comorbilidad más frecuente fue la obesidad el 31.4% de los casos, seguida de la hipertensión arterial sistémica 30.2% y DM tipo 2 19.8% (ver Fig. 1), el grado de lesión pulmonar más frecuente fue severa en el 72.1% de los casos, la media de leucocitos fue de $11,750 \text{ mm}^3$ (8,800 - 15,300), linfocitos 5,350 (3,200 - 8100), neutrófilos 10,460 (7,722 - 14,356), el índice de neutrófilos/linfocitos 16.7 (10.6 - 29.3), el 47.7% de los pacientes recibió tratamiento antimicrobiano, la media de días de tratamiento fue 9 (4-7), el 5.8% recibió tratamiento antiviral, se documentó sobreinfección en el 32.6% de los casos, de esta muestra el 26.7% de los casos fue tratado con esteroide, el tiempo de estancia UCI fue de 15 (9-23) días, la mortalidad general fue de 59.3%. (Ver Tabla 1)

Se realizó curva ROC para verificar la capacidad de discriminación del INL para predecir mortalidad, el desempeño del índice fue malo con AUC 0.52 (IC95% 0.39 - 0.65), el índice demostró ser poco sensible y específico 51 y 51% respectivamente con VPP 42%, VPN 60%, TFP 40%, TFN 49%, así mismo se identificó punto de corte de INL 16 para discriminar entre vivos y muertos. (Ver Fig. 2)

Con la identificación del punto de corte se dividió a la muestra en dos grupos, aquellos con $\text{INL} < 16$ e $\text{INL} > 16$, cada grupo contó con 43 sujetos, la media de edad entre los grupos fue de 51 (41-62) vs 60 (53 - 69) años con diferencia significativa entre ambos por lo que se estratificó la variable identificando punto de corte 55 años, el grupo con $\text{INL} > 16$ tuvo 72% de sujetos mayores de 55 años, el sexo predominante continuó siendo el masculino 65.1 vs 74.4% sin diferencia, el IMC 27.5 vs 26.6 y tampoco mostró diferencia significativa, la comorbilidad más

frecuente fue la obesidad 27 vs 34.9%, seguido de DM tipo2 32.6 vs 23.3% y HAS 16.3 vs 4.7%, sin diferencia entre los grupos (ver Fig. 3); respecto a la gravedad de la enfermedad evaluada por la escala de APACHEII 14.3 ± 8.2 vs 13.3 ± 5.9 puntos y SOFA 5 (4-8) vs 7 (4-9), $p=0.24$ y 0.12 respectivamente puntos mostraron que ambos grupos tenía gravedad similar, la lesión pulmonar más frecuente fue severa en ambos grupos 72.1 vs 72.1%, $p=0.51$. Hubo diferencia muy significativa entre los grupos respecto al conteo de leucocitos, neutrófilos y el INL, $p=0.00$, el grupo de INL >16 tuvo mayor leucocitosis, linfopenia y neutrofilia, la mediana de INL fue de 10.6 (7.6 – 13.2) vs 29.3 (22.9 – 43.1) con diferencia muy significativa. Respecto al tratamiento antimicrobiano y el tiempo de establecimiento de este no hubo diferencia entre los grupos, tampoco en el porcentaje de sobreinfección, ni en el establecimiento del tratamiento con esteroide. La estancia en UCI mostró diferencia significativa 11 (5 – 9) vs 17 (11 – 28), $p=0.01$. La mortalidad entre los grupos fue de 49 vs 51%, $p=0.83$, sin diferencia. (ver Tabla 2)

Con la finalidad de identificar factores de riesgo asociados se realizó análisis uni y multivariado; en el primero se identificó que la edad > 55 años un OR 4.03 (IC95% 1.64 - 9.85, $p=0.002$); la cifra de leucocitos elevada OR 1.31 (IC95% 1.64 - 9.85, $p=0.00$); linfopenia 1.51 (IC95% 1.64 - 9.85, $p=0.06$); neutrofilia 2.96 (IC95% 1.64 - 9.85, $p= 0.00$); estancia prolongada en UCI 1.06 (IC95% 1.64 - 9.85, $p= 0.01$); en el multivariado únicamente la cifra de neutrófilos elevada se mantuvo con significancia estadística OR 2.86 (IC95% 1.64 - 9.85, $p= 0.001$). (Ver Tabla 3)

Tabla 1. Características basales de la población

	n= 86	
Edad, X, DE	54.9	± 14.4
Sexo,hombres, n, %	58	67.4
IMC, m, RIC	27.4	24.2 - 31.1
APACHE II, DE	13.8	± 7.1
SOFA, DE	6.3	± 3.1
Severidad de lesión pulmonar,n,%		
Leve	2	2.3
Moderado	22	25.6
Severo	62	72.1
Leucocitos, m, RIC	11,750	8,800 - 15,300
Linfocitos, m, RIC	5,350	3,200 - 8100
Neutrófilos, m, RIC	10,460	7,722 - 14,356
INL, mediana, RIC	16.7	10.6 - 29.3
Tx. Antimicrobiano, n, %	41	47.7
Días de TX. Antimicrobiano, m, RIC	9	4 -7
Tx. Antiviral, n, %	5	5.8
Sobre infección, n, %	28	32.6
Tx. Esteroide, n, %	23	26.7
Ingreso hospitalario, m, RIC	3	1 - 6
Estancia UCI, m, RIC	15	9 - 23
Muertos, n, %	51	59.3

IMC= índice de masa corporal, APACHE II Acute Physiology and Chronic Health disease Classifications System II; SOFA= sequential Organ Failure Assessment; INL= índice neutrófilo/linfocito; TX= tratamiento.

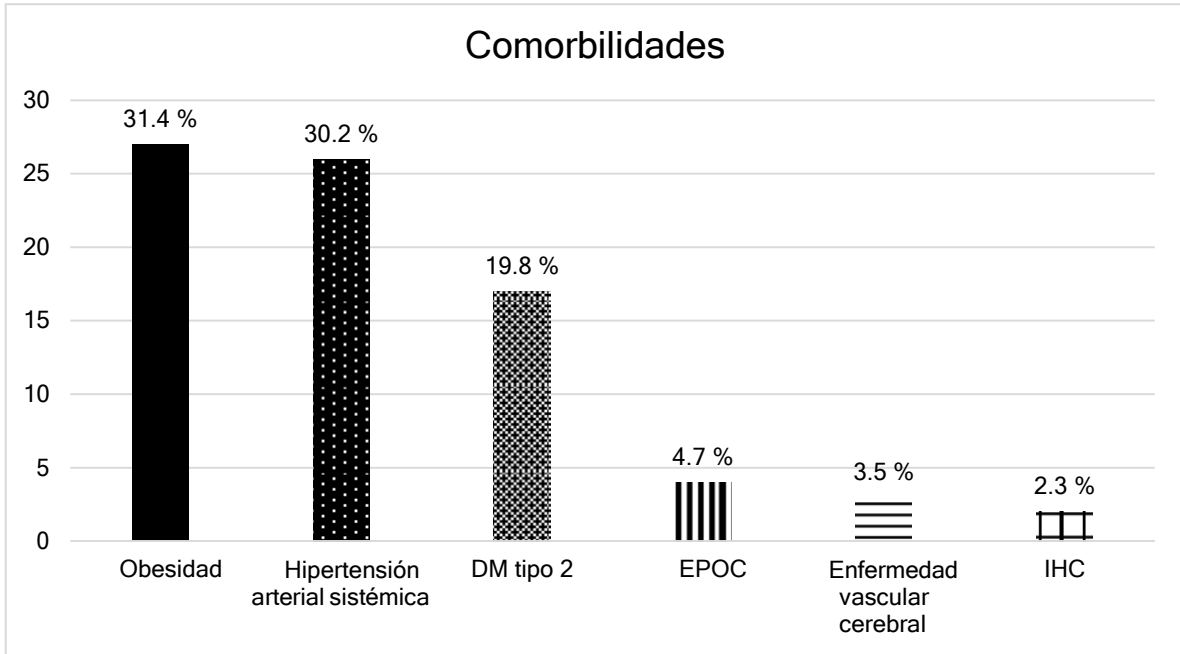


Fig. 1 Gráfica de las principales comorbilidades identificadas en la muestra total.

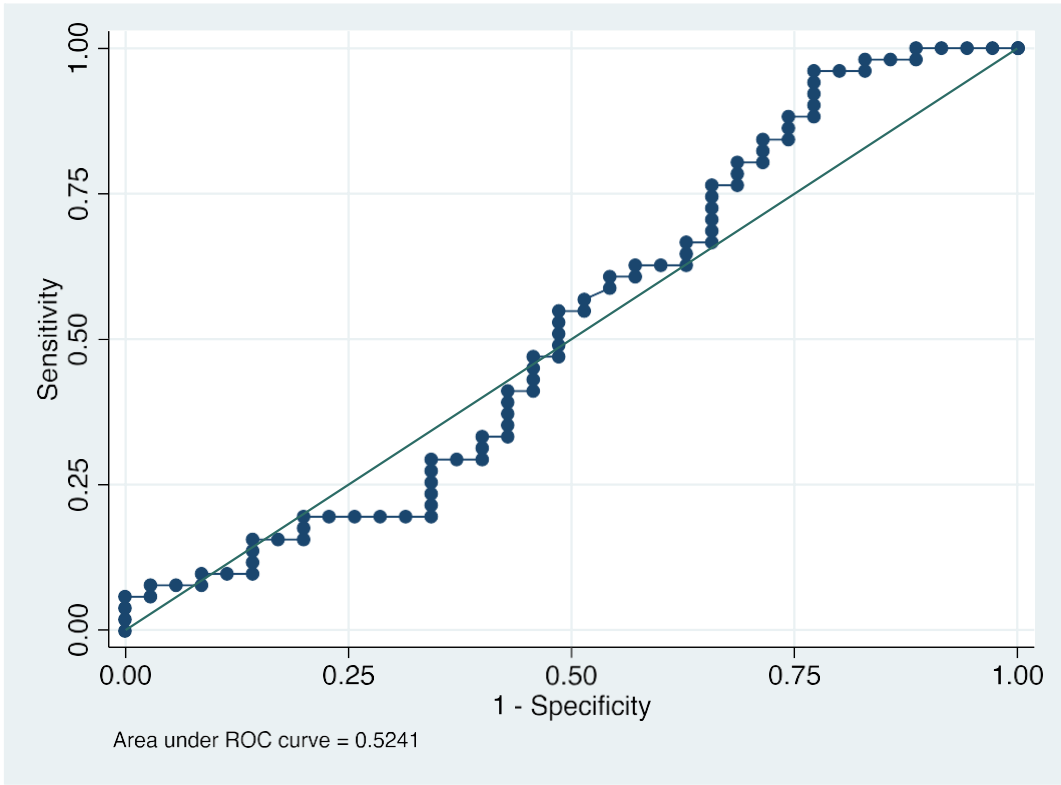


Fig. 2 Curva ROC para discriminación del INL entre vivos y muertos

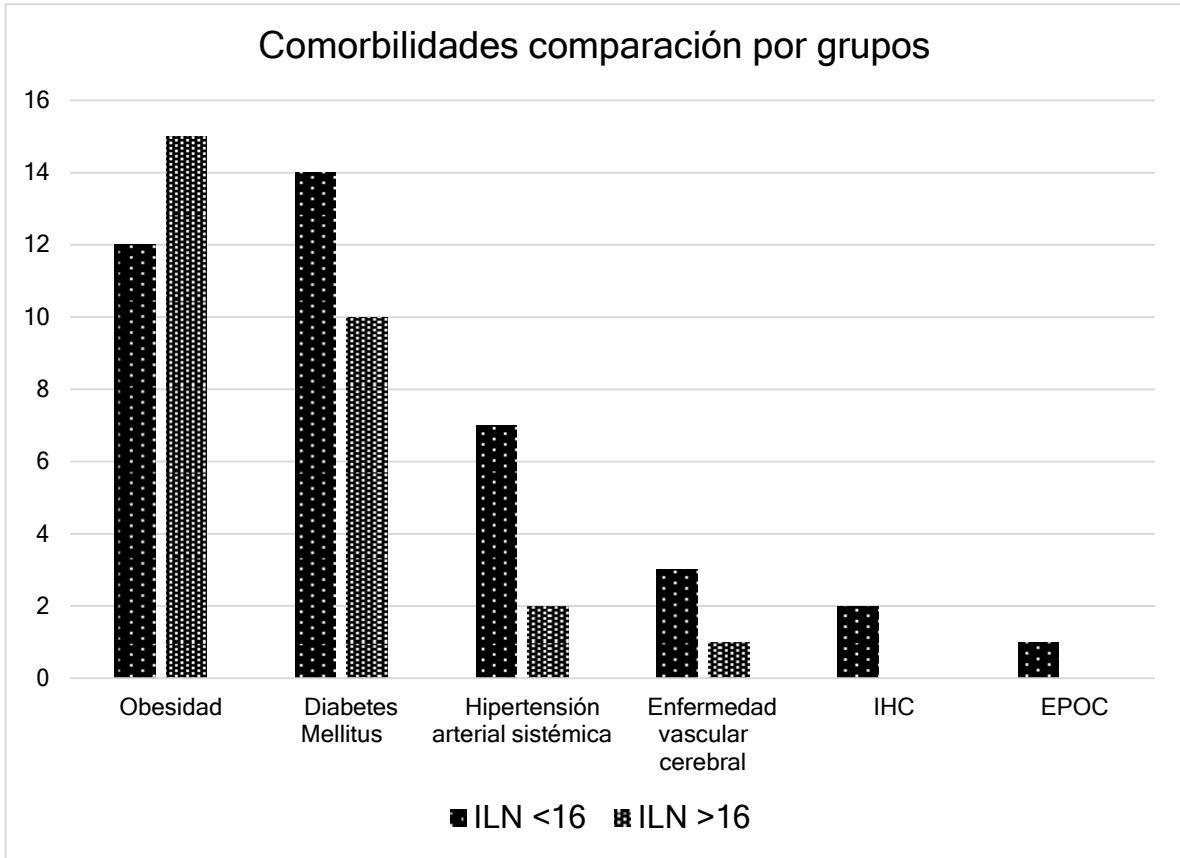


Fig. 3 Comorbilidades más frecuentes entre los grupos.

Tabla 2. Comparación de grupos de acuerdo con punto de corte de INL.

	ILN < 16 n= 43		ILN > 16 n= 43		p
Edad, m, RIC	51	41 - 62	60	53 - 69	0.01
Edad > 55 años, n, %	16	37.2	31	72.1	0.002
Sexo, hombres, n, %	28	65.1	30	74.4	0.66
IMC, m, RIC	27.5	24.5 - 30.8	26.6	24.2 - 31.1	0.88
APACHE II, \bar{x} , DE	14.3	8.2	13.3	5.9	0.24
SOFA	5	4 - 8	7	4 - 9	0.12
Severidad de lesión pulmonar,n,%					
Leve	2	4.7	0	0.0	
Moderado	10	23.3	12	27.9	0.51
Severo	31	72.1	31	72.1	
Leucocitos, m, RIC	9,500	7,200 - 12,200	14,700	10,800 - 20,000	0.00
Linfocitos, m, RIC	8,100	6,800 - 10,800	3,200	2,200 - 4,000	0.00
Neutrófilos, m, RIC	7,876	5,973 - 10,483	13,710	9,846 - 18,259	0.00
INL, mediana, RIC	10.6	7.6 - 13.2	29.3	22.9 - 43.1	0.00
Tx. Antimicrobiano, n, %	19	44.2	22	51.2	0.52
Días de TX. Antimicrobiano, m, RIC	10	7 - 14	7	6 - 9	0.94
Tx. Antiviral, n, %	1	2.3	4	9.3	0.18
Sobre infección, n, %	11	25.6	17	39.5	0.13
Tx. Esteroide	9	20.9	14	32.6	0.22
Ingreso hospitalario, m, RIC	4	2 - 6.5	2	1 - 6	0.67
Estancia UCI, m, RIC	11	5 - 9	17	11 - 28	0.01
Muertos, n, %	25	49	26	51	0.83

IMC= índice de masa corporal; APACHE II Acute Physiology and Chronic Health disease Classifications System II; SOFA= sequential Organ Failure Assessment; INL= índice neutrófilo/linfocito; TX= tratamiento

Tabla 3. Análisis uni y multivariado.

	OR	IC95%	p	OR	IC95%	p
Edad	1.04	1.00 - 1.08	0.02			
Edad 55	4.03	1.64 - 9.85	0.002	2.04	0.31 - 13.43	0.45
SOFA	1.11	0.96 - 1.27	0.15			
Leucocitos	1.31	1.15 - 1.50	0.00	1.17	0.92 - 1.48	0.2
Linfocitos	1.51	1.41 - 2.53	0.06			
Neutrofilos	2.96	1.68 - 5.24	0.00	2.86	1.52 - 5.39	0.001
Tx. Antiviral	4.31	0.46 - 40.23	0.20			
Sobreinfección	1.9	0.76 - 4.76	0.17			
EUCI	1.06	1.01 - 1.10	0.01	1.06	0.98 - 1.16	0.12

SOFA= sequential Organ Failure Assessment; TX= tratamiento; EUCI: estancia en unidad de cuidados intensivos.

DISCUSION

Los resultados más importantes del presente estudio fueron:

1. El desempeño del INL fue malo con AUC 0.52 (IC95% 0.39 – 0.65), el índice demostró ser poco sensible y específico 51 y 51% respectivamente con VPP 42%, VPN 60%, TFP 40%, TFN 49%.
2. Se identificó punto de corte de INL 16 para discriminar entre vivos y muertos.
3. La tasa de mortalidad fue de 59.3%.

En el estudio realizado observamos que la edad mayor a 55 años es un factor de riesgo importante de severidad de la lesión pulmonar en contraste con lo reportado por la evidencia hasta el momento en donde el grupo etario se traslada una década posterior, esto probablemente se deba a la prevalencia de enfermedades crónicas en nuestra población, las cuales, inciden de manera temprana debido a los hábitos higienico dietéticos de la población, a ese respecto Faria y cols. hacen mención en su revisión que el INL como marcador de inflamación mediado por células tiene elevada incidencia en padecimientos comunes tales como diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica y obesidad en concordancia con lo reportado en las grandes cohortes al inicio de la pandemia por COVID19 y lo observado en nuestra población (6)

Durante el estudio nos auxiliamos de las escalas de SOFA y APACHE II que a pesar de no desempeñarse de manera adecuada en la infección por SARS-CoV-2 se utilizaron como coadyuvante al INL para determinar la severidad y fallas secundarias a la infección observándose que independientemente de la puntuación alta o baja no hubo impacto en la mortalidad de los pacientes; por ser una enfermedad reciente para poder realizar este estudio se tomaron como referencia estudios como el de Morales J, et al acerca del INL como marcador sérico para la evaluación de NAC y se verificó la asociación del INL con SOFA Y APACHE II (18), los resultados se correlacionaron satisfactoriamente con la

gravedad y pronóstico de los pacientes evidencia que se observó de manera diferente en nuestra población y en la evidencia científica hasta el momento, es probable que esto se deba a que la neumonía por SARS CoV-2 es de variante atípica aunado a SIRA, por lo cual no consideramos que ambas escalas nos puedan pronosticar la evolución de un paciente con COVID19 grave.

En medio de la agudización de la pandemia por SARSCoV-2, Akilli NB, et al reportan al INL como nuevo biomarcador de inflamación con utilidad para predecir (gravedad) ingreso a UCI, mortalidad hospitalaria y mortalidad a los 6 meses (26). De las primeras investigaciones realizadas en COVID19 fue la de Ruiz S et al, acerca de las implicaciones pronosticas en COVID 19 en donde se utilizó el INL como predictor de gravedad y mortalidad de acuerdo al tiempo y progreso de la enfermedad refiriendo que entre más temprano se lleve a cabo la aplicación del INL mejor impacto se tendrá en la sobrevivencia de los pacientes (22), no concordando con lo obtenido en nuestro estudio en el cual realizamos la aplicación temprana del INL (primeras 24 horas de estancia) sin encontrar impacto en la evolución de la enfermedad, así como, en la mortalidad de los pacientes, en el estudio de Montalvo M, et al en el cual se tomo como valor máximo INL de 10.35 como predictor de gravedad y mortalidad no se encontrándose asociaciones significativas en los resultados (3), en concordancia con nuestro estudio en el que se encontró como punto de corte el INL >16 sin impactar en el pronóstico de los pacientes, demostrando ser poco sensible y específico para predecir mortalidad dentro de la UCI. 26).

Respecto al grado de lesión pulmonar Jiangshan L, et al en su investigación en donde la progresión de la enfermedad (crítica - SIRA) en pacientes con SARSCoV-2 e INL fue de 12.5% de la población total (7), en comparación con nuestra investigación en la cual 72.1% de los pacientes presentaron este tipo de lesión lo cual probablemente puede deberse a las características clínicas asociadas a la evolución grave de nuestra población.

Dentro de los resultados de nuestro estudio encontramos una alta incidencia de inicio de tratamiento temprano de antimicrobianos, antivirales y esteroides los cuales no modificaron el curso de la enfermedad ni la mortalidad.

CONCLUSIONES

4. El desempeño del INL fue malo con AUC 0.52 (IC95% 0.39 – 0.65), el índice demostró ser poco sensible y específico 51 y 51% respectivamente con VPP 42%, VPN 60%, TFP 40%, TFN 49%.
5. Se identificó punto de corte de INL 16 para discriminar entre vivos y muertos.
6. La tasa de mortalidad fue de 59.3%.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Jianhong Fu, Jindan K, Wei W. The clinical implication of dynamic neutrophil to lymphocyte ratio and D dimer in COVID-19: A retrospective study in Suzhou China. Elsevier, Thrombosis Research 192 (2020) 3-8.
- 2- Basbus L, Lapidus M, Martingano I. Índice Neutrófilo-Linfocito como factor pronóstico de COVID-19. *Medicina. Buenos Aires 2020; Vol. 80 (Supl. III): 31-36.*
- 3- Montalvo M, González C. Índice neutrófilos/linfocitos: un predictor de mortalidad en paciente con infección por SARS-CoV-2. *Med Crit. 2021;35(3):130-135.*
- 4- Sáenz J, Sierra M. Predictores de Mortalidad en Pacientes con COVID-19. *Archivos de Medicina 2020.16: 2:6: 1-3.*
- 5- Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. Actualización epidemiológica: Enfermedad por Coronavirus (COVID-19). 19 de junio de 2021, Washington, D.C.: OPS/OMS; 2021
- 6- Faria S, Fernandez P, Barbosa M. The neutrophil to lymphocyte ratio: a narrative review. *ecancer 2016, 10:702: 1-12.*
- 7- Jiangshan L, Ciliang J, Shaorui H. High neutrophil-to-lymphocyte ratio associated with progression to critical illness in older patients with COVID-19: a multicenter retrospective study. *AGING 2020, 12: 14 ; 13849-13858.*
- 8- Richard C. COVID- 19- associated vasculitis and vasculopathy. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis. July 2020: 1-13.*
- 9- Cervera R, Espinosa G, Ramos M. Respuesta Inmunoinflamatoria en la COVID-19. *Editorial Panamericana. Octubre 2020: 1-24.*
- 10- Dhont S, Derom E, Braeckel E. The pathophysiology of ‘happy’ hypoxemia in COVID-19. *Respiratory Research (2020) 21:198: 1-9.*
- 11- Farhad M, Hasana S, Mamun A. COVID-19 Outbreak: Pathogenesis, Current Therapies, and Potentials for Future Management. *Frontiers in Pharmacology. October 2020 :11:1-11.*

- 12- Ellul M, Benjamin L, Singh B. Neurological associations of COVID-19. www.thelancet.com/neurology. Published online July 2, 2020 [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30221-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30221-0)
- 13- Mueller A, Tomoyoshi T, Crowley C, Erin H. Penn. Inflammatory Biomarker Trends Predict Respiratory decline in COVID-19 Patients. *Cell Reports Medicine* 1, 100144, November 17, 2020: 3-21.
- 14- Chenghong Li, Bingzhu Hu, Zhang Z. D-dimer triage for COVID-19. Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Jiangnan University. May 2020: 1-6.
- 15- Hani C, Trieu N, Saab I. COVID-19 pneumonia: A review of typical CT findings and differential diagnosis. *Diagnostic and Interventional Imaging* 101 (2020) 263-268.
- 16- Attaway A, Scheraga R, Bhimraj A, Severe covid-19 pneumonia: pathogenesis and clinical management. *BMJ* 2021;372: 436: 1-19.
- 17- Chalmers J, Crichton M, Goeminne P. Management of hospitalised adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a European Respiratory Society living guideline. *Eur Respir J* 2021; 57: 2100048 : 1-20.
- 18- Morales J, Cortes A. Índice neutrófilo/linfocito como biomarcador sérico asociado con neumonía adquirida en comunidad. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2018;56 (6):537-43.
- 19- Martínez D, Beltrán A, Beloqui O. El índice neutrófilo/linfocito como marcador de disfunción sistémica endotelial en sujetos asintomáticos. *Revista española de nefrología* 2016;36(4):397-403.
- 20- Zhang B, Zhou X, Zhu C. Immune Phenotyping Based on the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and IgG Level Predicts Disease Severity and Outcome for Patients With COVID-19. *Frontiers in Molecular Biosciences*. July 2020: 7: 157: 2-7.
- 21- Olvidar P, Khalifa C, Defour J. ¿Cuál es el valor normal de ¿Relación de neutrófilos a linfocitos?. *BMC Res* (2017) 10: 12: 1-4.
- 22- Ruiz S, Ventura P, Vázquez J. Implicaciones pronósticas de la relación neutrófilos-linfocitos en COVID-19. *EUR. J. Clin. Invertir.* 2020: 1-9.

- 23- Liu Y, Du X, Chen J. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *Journal of Infection* 81 (2020) e6-e12.
- 24- Balta S, et al, Neutrophil-lymphocyte ratio as an useful mortality marker, *Am J Emerg Med* (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2014.09.040>
- 25- Ghelfi A, Lassus M, Diodati S. Utilidad del índice neutrófilo/linfocito y del índice polimorfonuclear / monomorfonuclear, en la predicción de preeclampsia. *Hipertens Riesgo Vasc.* 2018. <https://doi.org/10.1016/j.hipert.2018.06.001>.
- 26- Akilli NB, et al, Prognostic importance of neutrophil-lymphocyte ratio in critically ill patients: short- and long-term outcomes, *Am J Emerg Med* (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2014.09.001>
- 27- Ley General de Salud. Nueva ley publicada en | Diario Oficial de la Federación el 07 de febrero de 1984. Última reforma publicada DOF 19-02-2021 [Internet]. [México]: Cámara de Diputados del H. Congreso de la Unión. Disponible en: http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf_mov/Ley_General_de_Salud.pdf
- 28- Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Nuevo reglamento publicado en el Diario Oficial de la Federación el 06 de enero de 1987, ultima reforma publicada DOF 02-04-2014 (internet). Disponible en; http://diputados.gob.mx/LeyesBiblio/Reg_LGS_MIS.pdf.

ANEXOS

**INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
ÍNDICE NEUTRÓFILO / LINFOCITO COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD EN PACIENTES
CON INFECCIÓN POR SARS COV-2 EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA**

<u>ANEXO 1. INSTRUMENTO DE RECOLECCION</u>		
<u>Ficha de identificación</u>		
Folio: _____		
Sexo: M__F__ Edad : ____ Peso: __ Talla: __		
Número de Seguridad Social: _____		
Fecha de ingreso al hospital: _____		
Fecha de diagnóstico : _____		
Fecha de ingreso a UCI: _____		
Fecha de egreso de UCI : _____		
Estatus: Vivo__Muerto__		
<u>Antecedentes de Manejo</u>		
Tratamiento administrado previamente:	SI__NO__	Esteroide SI__NO__
Tipo de tratamiento:	_____	_____
Duración del tratamiento:	_____	_____
<u>Índice de Charlson</u>		<u>Puntuacion</u>
- IAM	SI__NO__	1
- Insuficiencia cardiaca	SI__NO__	1
- Enfermedad arterial periférica	SI__NO__	1
- Enfermedad cerebrovascular	SI__NO__	1
- Demencia	SI__NO__	1
- Enfermedad respiratoria crónica	SI__NO__	1
- Enfermedad del tejido conectivo	SI__NO__	1
- Úlcera gastroduodenal	SI__NO__	1
- Hepatopatía crónica leve	SI__NO__	1
- Diabetes sin lesión órganos diana	SI__NO__	2
- Hemiplejia	SI__NO__	2
- Insuficiencia renal crónica	SI__NO__	2
- Diabetes con lesión órganos diana	SI__NO__	2

- Tumor o neoplasia sólida sin metástasis	SI__NO__	2
- Leucemia o Linfoma	SI__NO__	2
- Hepatopatía crónica moderada/ severa	SI__NO__	3
- Tumor o neoplasia sólida con metástasis	SI__NO__	6
- SIDA	SI__NO__	6
		Total_____
<u>Otras Enfermedades</u>		
-Obesidad	SI__NO__	
-Hipertension Arterial Sistemica	SI__NO__	
-Infecciones agregadas	SI__NO__	
Tipo de SIRA	L / M / S	
<u>Datos de Laboratorio</u>		
Recuento total de Leucocitos	_____	
Recuento de Neutrófilos totales:	_____	
Recuento de Linfocitos totales :	_____	
INL (Índice Neutrófilo /Linfocito) :	_____	
Puntuación APACHE II:	_____	
Puntuación SOFA:	_____	