



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DE  
IXTAPALUCA**

**INDICE DE NEUTROFILO LINFOCITO COMO FACTOR  
PRONOSTICO DE MORTALIDAD EN PACIENTES ADULTOS  
CON NEUMONIA POR VIRUS SARS-COV-2 EN EL HRAEI**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**MEDICO ESPECIALISTA EN  
ANESTESIOLOGÍA**

**P R E S E N T A :**

**ALDO GAMALIEL VAZQUEZ SANCHEZ**

**DIRECTORES DE TESIS :**

**DR. LUIS RODRIGO MACÍAS KAUFFER**

**DRA. MARHELL NARCIA POZO**

Facultad de Medicina





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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD IXTAPALUCA



FIRMAS DE AUTORIZACIÓN DE TESIS

INDICE NEUTROFILO-LINFOCITO COMO FACTOR PRONOSTICO DE  
MORTALIDAD EN PACIENTES ADULTOS CON NEUMONIA POR VIRUS  
SARS-COV-2 EN EL HRAEI

Dr. Gustavo Acosta Altamirano  
Director de Planeación, Enseñanza e Investigación

Dr. Pedro José Curi Curi  
Responsable de la Unidad de Posgrado

Dr. Erick Obed Martínez Herrera  
Subdirector de Investigación

Dr. Luis Rodrigo Machas Kauffer  
Director de Tesis

Dra. Narcia Pozo Martínez  
Director de Tesis

Dra. Usy Elena Olivares Valbuena  
Profesor Titular del Curso de Especialización Médica en Anestesiología

**A mis padres y abuelos .....**

## **Agradecimientos**

Agradezco la oportunidad que Dios me ha dado de cumplir mi sueño, gracias a mis abuelos por sus cuidados, a mis padres Leticia y Rufino por enseñarme el amor y el valor del trabajo, a mis hermanos por su apoyo constante y palabras de aliento, a mis adscritos de anestesiología infinitas gracias por que cada día aportaban un granito de arena en mi formación como especialista y como ser humano, a la Dra. Marthell por su apoyo en este proyecto y por brindarme su confianza. Un agradecimiento más al area de investigación por su asesoría y compromiso con los médicos residentes. Hay más personas que fueron parte de este proyecto en menor o mayor grado, también a ellas gracias ya que sin su ayuda esto no hubiera sido posible.

## ÍNDICE

<b><u>RESUMEN .....</u></b>	<b><u>1</u></b>
<b><u>ANTECEDENTES O MARCO TEÓRICO .....</u></b>	<b><u>3</u></b>
<b><u>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....</u></b>	<b><u>9</u></b>
<b><u>JUSTIFICACIÓN.....</u></b>	<b><u>10</u></b>
<b><u>OBJETIVOS .....</u></b>	<b><u>11</u></b>
<b><u>HIPÓTESIS.....</u></b>	<b><u>12</u></b>
<b><u>MATERIAL Y MÉTODOS.....</u></b>	<b><u>13</u></b>
<b><u>ANÁLISIS DE DATOS .....</u></b>	<b><u>15</u></b>
<b><u>RESULTADOS .....</u></b>	<b><u>16</u></b>
<b><u>DISCUSIÓN .....</u></b>	<b><u>25</u></b>
<b><u>CONCLUSIÓN .....</u></b>	<b><u>27</u></b>
<b><u>OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES .....</u></b>	<b><u>28</u></b>
<b><u>CONSIDERACIONES ÉTICAS.....</u></b>	<b><u>31</u></b>
<b><u>RECURSOS FINANCIEROS Y FACTIBILIDAD .....</u></b>	<b><u>33</u></b>
<b><u>CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES .....</u></b>	<b><u>35</u></b>
<b><u>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</u></b>	<b><u>37</u></b>
<b><u>ANEXOS .....</u></b>	<b><u>39</u></b>



## RESUMEN

**Título.** El índice neutrófilo-linfocito como factor pronóstico de mortalidad en pacientes adultos con neumonía por virus SARS-COV-2 en el HRAEI.

**Objetivo.** En este trabajo se pretendió evaluar la utilidad pronóstica del índice neutrófilo-linfocito (INL) como factor pronóstico de mortalidad en pacientes con diagnóstico de neumonía por SARS-COV-2 ya que es un marcador además de económico, fiable, el cuál al medirlo podría optimizar recursos tanto financieros como hospitalarios, además de permitir la identificación oportuna de pacientes con riesgo a evolucionar a un estado crítico. Justificando así, el ingreso de pacientes en la unidad de cuidados intensivos, por lo que el objetivo principal de la siguiente investigación fue “Evaluar la utilidad pronóstica del INL como predictor de mortalidad en pacientes adultos con neumonía por virus SARS-COV-2 en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca”

**Metodología.** Mediante un estudio observacional, longitudinal, retrospectivo y analítico; en expedientes de pacientes hospitalizados por infección por COVID-19 en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca, Estado de México. El estudio se realizó con un total de 50 pacientes hospitalizados en el período de noviembre del 2020 a febrero del 2021 por neumonía por COVID-19, identificándose en los pacientes los niveles de neutrófilos absolutos y linfocitos absolutos mediante citometría hemática. Con la información obtenida se elaboró una base de datos en el Software IBM SPSS V.25 para realizar el análisis estadístico, se obtuvieron medidas de posición de las variables cuantitativas (media, mediana y moda) y medidas de dispersión (desviación estándar), con las cuales se identificó el contexto del fenómeno en estudio. Se realizó un análisis descriptivo, exploratorio, utilizando pruebas paramétricas y no paramétricas de acuerdo con el comportamiento de las variables. La población se dividió en 2 grupos, en los de alta domiciliaria y alta por defunción y se realizó una curva COR para determinar la mortalidad del INL al ingreso, 7º y 10º días de estancia hospitalaria, así como la estimación del riesgo mediante la razón de momios.

**Resultados.** De los 50 pacientes estudiados, 82% eran hombres y 18% mujeres, la media de edad fue de 50 años. El grupo de 51 a 60 años fue el que concentro la mayor cantidad de pacientes con 20 (40%). El promedio de días de estancia hospitalaria fue de 24.4 días. El 54% de la población no presentaba comorbilidades, el 8% solo diabetes mellitus tipo 2 y el 20% presentó hipertensión arterial, aunque el 18% presentó las 2 comorbilidades antes mencionadas. El 4% de la población tenía un índice de masa corporal (IMC) normal, el 40% presentó sobrepeso, seguido de obesidad grado I en 36%, 14 % obesidad grado II, y 6% obesidad grado III, con una alta correlación entre obesidad y la presencia de diabetes mellitus tipo 2 y/o hipertensión. La mortalidad fue de 56% (alta por defunción), el grupo de 60 a 65 años presento mayor mortalidad 88.9%. En los pacientes con alta por defunción, se encontró una media de INL 19.1 al ingreso hospitalario, los días siguientes fueron en ascenso, hasta llegar al décimo día con una media de INL 28. En contraste con los pacientes de alta a domicilio que en el primer día se encontró una media de INL 13.3 y al décimo día media de 12.9. También dentro de los resultados se observó que los pacientes no



sobrevivientes tuvieron mayores niveles de procalcitonina, dímero D y mayor INL con una  $p \leq 0.05$ .

**Conclusiones.**

Un valor de  $INL \geq 8$  al décimo día de estancia hospitalaria en los pacientes con Neumonía por SARS-COV-2 es un factor predictor importante de riesgo de mortalidad. Al obtener una estimación del riesgo mediante la razón de momios se encontró que un paciente con  $INL > 8$  tiene 10.8 veces mayor riesgo de mortalidad. (OR=10.8 IC=95%  $p < 0.05$ ).

**Palabras clave:** SARS-CoV-2, COVID-19, neutrophil to lymphocyte ratio, prognostic factors.

## ANTECEDENTES O MARCO TEÓRICO

### **Coronavirus**

En diciembre del año 2019, un nuevo coronavirus se identificó como causa de un brote de neumonía grave y síndrome de distrés respiratorio, se cree que la propagación viral ocurre en un mercado de mariscos en Wuhan, provincia de Hubei, China. Después del análisis de secuenciación de muestras del tracto respiratorio inferior, se obtuvo un nuevo coronavirus como agente causante, que se denominó Síndrome Respiratorio agudo Severo Coronavirus-2 (SARS-CoV-2), este virus causa una enfermedad febril conocida como enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). El 30 de enero del 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró que el brote de COVID-19 era una emergencia de salud pública de importancia internacional, por lo que el 11 de marzo del 2020, la epidemia pasó a ser pandemia.<sup>1</sup>

El primer coronavirus que causó una enfermedad grave fue el síndrome respiratorio agudo severo (SARS), que se pensaba que se originó en Foshan, China, y resultó en la pandemia de SARS-CoV de 2002-2003. El segundo fue el Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS) causado por el coronavirus, que se originó en la península arábiga en 2012. Los coronavirus forman parte de la familia bajo el orden llamados "nidovirales", son virus ARN grandes, envueltos y de una sola hebra que se encuentran en humanos y otros mamíferos, como perros, gatos, pollos, vacas, cerdos y aves, con subfamilias de cuatro géneros coronavirus: alfa, beta, gamma y delta. El SARS-CoV-2 junto con el MERS CoV2, y SARS CoV, pertenecen al género de los "beta" coronavirus, que son causantes de enfermedades respiratorias, gastrointestinales y neurológicas.<sup>2,3</sup>

El SARS-CoV-2 tiene un diámetro de 60 nm a 140 nm y picos distintivos, que van desde 9 nm a 12 nm, dando a los viriones la apariencia de una corona solar. A través de la recombinación y variación genética, los coronavirus pueden adaptarse e infectar a nuevos huéspedes. Se cree que los murciélagos son un reservorio natural del SARS-CoV-2, pero se ha sugerido que los humanos se infectaron con el SARS-CoV-2 a través de un huésped intermedio, como el pangolín.<sup>3</sup>

## **Fisiopatología SARS-CoV-2**

Al inicio de la infección, el SARS-CoV-2 ingresa por endocitosis a las células epiteliales nasales, bronquiales y neumocitos tipo II, la serina proteasa transmembrana de tipo 2 (TMPRSS2) presente en la célula huésped, promueve la captación viral al escindir la enzima convertidora de angiotensina tipo 2 (ACE2) y activa la proteína de espiga viral (S) desencadenando la respuesta inflamatoria, que recluta células T, monocitos y neutrófilos. La eficiencia con la que el virus se une a ACE2 es un determinante clave de la transmisibilidad.<sup>3</sup>

El reconocimiento de la infección comienza con la detección del ácido nucleico viral por los receptores que reconocen patrones de la célula huésped (PRRs) que envían señales descendentes a través de proteínas adaptadoras reclutadas, como la ubiquitina ligasas y quinasas que culminan en los factores de transcripción y la expresión final de genes inmunes, incluidos el interferón (IFN), citocinas y quimiocinas, etc. La vía del interferón es el objetivo principal de evasión debido a su potencia y rapidez para eliminar la infección viral. Los CoV pueden eludir la detección inmune a través de las siguientes formas: 1) la formación de vesículas de doble membrana que secuestran el ácido nucleico viral para que no sean reconocidos por los PRRs y 2) la ablación directa de la funcionalidad de las moléculas de señalización inmune por las proteínas virales. Por lo tanto, la evasión de la señalización de IFN por el SARS-CoV-2 y la producción alterada de IFN en las células inmunes de sangre periférica humana, podrían contribuir a la replicación, transmisión y patogénesis viral producida durante COVID-19.<sup>4</sup>

En los pacientes con SARS-CoV-2 se ha observado la presencia del síndrome linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria (sHLH) que es un estado hiperinflamatorio que se caracteriza por una hipercitocinemia fulminante y mortal con fallo multiorgánico. En adultos, este síndrome se desencadena con mayor frecuencia por infecciones virales y se presenta en el 3.7– 4.3% de los casos de sepsis. Su característica primordial del sHLH incluye fiebre constante, citopenias e hiperferritinemia. Un perfil de citocinas que incluyen un aumento de interleucina (IL) -2, IL-7, factor estimulante de colonias de granulocitos,

proteína 10 inducible por interferón- $\gamma$ , proteína 1 quimioatrayente de monocitos, macrófagos inflamatorios proteína 1- $\alpha$  y factor de necrosis tumoral  $\alpha$  están asociados a la gravedad de la enfermedad por SARS-CoV-2 y estos cambios son similares al sHLH. Los predictores de letalidad de un estudio multicéntrico retrospectivo de 150 casos confirmados de COVID-19 en Wuhan, China, incluyeron niveles elevados de ferritina e IL-6, lo que sugiere que la mortalidad podría deberse a una hiperinflamación provocada por el virus.<sup>5,6</sup>

La OMS informa un periodo de incubación para el SARS-CoV-2 de 1 a 14 días, esta distribución del período de incubación puede variar como resultado de varios determinantes, incluidos factores del hospedador. El virus SARS-CoV-2 parece ser más contagioso al inicio de los síntomas; el periodo de infectividad disminuye a partir de entonces hasta casi cero después de aproximadamente diez días en pacientes con enfermedades leves a moderadas y quince días en pacientes gravemente críticos e inmunodeprimidos aproximadamente.<sup>7</sup>

### **Signos y síntomas.**

Los síntomas iniciales más comunes de COVID-19 son fiebre, tos, fatiga, anorexia, mialgias y diarrea. La progresión a enfermedad grave suele comenzar aproximadamente una semana después de la aparición de los síntomas, la disnea es el síntoma más común y suele ir acompañada de hipoxemia. Una característica sorprendente de COVID-19 es la rápida progresión de la insuficiencia respiratoria poco después del inicio de la disnea y la hipoxemia.

Los pacientes con COVID-19 grave comúnmente cumplen los criterios para el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), que se define como la aparición aguda de infiltrados bilaterales, hipoxemia grave y edema pulmonar que no se explica completamente por insuficiencia cardíaca o sobrecarga de líquidos.

La mayoría de los graves tienen linfopenia, y algunos tienen trastornos del sistema nervioso central o periférico. El COVID-19 grave también puede provocar una lesión cardíaca, renal y hepática aguda, además de arritmias cardíacas, rabdomiólisis, coagulopatía y shock.<sup>8</sup>

La clasificación de severidad de acuerdo a la Guía de diagnóstico y tratamiento de neumonía por COVID-19 (7ª edición) se divide de la siguiente manera:

Leve: Los síntomas clínicos son leves y no hay signos de neumonía en los estudios de imagen de tórax.

Moderada: Los pacientes tienen fiebre y síntomas respiratorios. Se documentan signos radiológicos en la evaluación radiológica.

Severa: Adultos que cumplan cualquiera de las siguientes:

- a.- Disnea, frecuencia respiratoria mayor a 30 respiraciones por minuto.
- b.- Saturación de oxígeno < 93% en reposo.
- c.- PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> <300 mmHg.
- d.- Pacientes en quienes la imagen pulmonar muestra progresión significativa de la lesión (más de 50% en 24 a 48 horas).

Crítica: Pacientes quienes cumplen cualquiera de las siguientes condiciones:

- a.- Disminución progresiva de linfocitos en recuento periférico.
- b.- Incremento progresivo de los niveles de biomarcadores periféricos de inflamación como IL-6 y proteína C reactiva (PCR).
- c.- Incremento progresivo de concentraciones de lactato.
- d.- Lesiones pulmonares que progresan rápidamente en un corto periodo de tiempo<sup>9</sup>

Morgan Spencer Gold et al. en su revisión sistemática y meta-análisis encontró que en pacientes adultos las cuatro comorbilidades más prevalentes fueron la diabetes (8.55%), las enfermedades cardiovasculares/cerebrovasculares (8.03%), las enfermedades respiratorias (6.19%) y la hipertensión arterial (4.83%). Refiere que de las enfermedades cardiovasculares /cerebrovasculares más comunes fueron la cardiopatía coronaria, los antecedentes de accidente cerebrovascular y la insuficiencia cardíaca crónica, mientras que la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la apnea obstructiva del sueño y el enfisema fueron las enfermedades respiratorias más prevalentes. Las comorbilidades fueron sustancialmente más frecuentes entre los casos mortales que entre los casos totales, de los

artículos que reportaron mortalidad, la prevalencia de comorbilidades específicas fueron la hipertensión arterial (31.39%), las enfermedades cardiovasculares/cerebrovasculares (25,24%), la diabetes (23,95%) y las enfermedades respiratorias (9,39%).<sup>10</sup>

La mortalidad secundaria a COVID-19 es muy variable y está relacionada con la edad, la gravedad de la enfermedad y las comorbilidades. La mortalidad estimada es:

- 0.7% - 2% para todos los pacientes.
- 10% para pacientes hospitalizados.
- 30% - 50% para pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI).
- 37% - 88% para pacientes que requieren ventilación mecánica invasiva u oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO).<sup>11</sup>

### **Datos epidemiológicos**

A nivel mundial se han notificado 199,466,211 casos confirmados de COVID-19, incluidas 4,244,541 muertes en todo el mundo reportadas por la OMS al 4 de agosto del 2021. En México del 3 de enero del 2020 al 4 de agosto del 2021 se reportan 2,861,498 casos confirmados de COVID-19 con 241,279 defunciones.<sup>12</sup>

Los factores de riesgo para COVID-19 son contacto cercano (< 1.82 metros), y prolongado ( $\geq$  15 minutos) con una persona con las siguientes características:

- COVID-19 sintomático entre las 48 horas previas al inicio de los síntomas hasta que se cumplan los criterios para la interrupción del aislamiento domiciliario.
- Prueba COVID-19 positiva sin síntomas entre las 48 horas posteriores a la recolección de la muestra hasta que se cumplan los criterios para la interrupción del aislamiento domiciliario.
- Viajar o residir en áreas con transmisión alta o en aumento.<sup>13</sup>

El INL es un biomarcador disponible fácilmente, que se puede calcular a partir de los componentes del recuento diferencial de glóbulos blancos (dividiendo los neutrófilos por el recuento de linfocitos). Las evidencias actuales sugieren que el INL en sangre periférica puede usarse como un marcador de inflamación sistémica. Además, INL ha mostrado

buenos valores predictivos sobre la progresión y los resultados clínicos en diversas enfermedades, como tumores sólidos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad cardiovascular y pancreatitis.<sup>14</sup>

El INL ya sea evaluado solo o en combinación con otros factores de pronóstico, se ha identificado como un marcador útil para distinguir los casos graves de los casos leves / moderados y se asocia con la mortalidad por COVID-19. En un estudio en el que se midió el INL al ingreso hospitalario obtuvo un resultado con alto valor para predecir el deterioro de la enfermedad. La sensibilidad de un  $\text{INL} \geq 2,6937$  observada fue del 82.0% para predecir el deterioro subsiguiente de la enfermedad, 93.3% para choque séptico y 92.9% para muerte. Los valores predictivos negativos fueron 95.7%, 99.5% y 99.5% respectivamente.<sup>15</sup>

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los pacientes con COVID - 19 grave podrían tener una desregulación de la respuesta inmune que permita el desarrollo de hiperinflamación viral.<sup>2</sup> Por lo tanto, deben someterse a pruebas de detección de hiperinflamación mediante parámetros de laboratorio que puedan identificar el riesgo de mortalidad.

El INL es un marcador de inflamación establecido que refleja la respuesta inflamatoria sistémica y que tiene un valor pronóstico en diversas afecciones, incluidas la sepsis, las enfermedades cardiovasculares y los tumores malignos, etc.<sup>14</sup> Está disponible en todos los laboratorios; siendo un índice conveniente que se puede calcular a partir de un hemograma completo.

Derivado de la contingencia sanitaria por COVID 19 en México, es necesario investigar marcadores pronósticos más confiables, que sean rápidos, económicos y fáciles de interpretar.

El identificar nuevos marcadores biológicos que sean estandarizados y que sean aplicables en todas las poblaciones, podría ayudar a la optimización de recursos y la referencia de pacientes a las unidades correspondientes.

Por lo cual, se plantea la siguiente pregunta de investigación:

**¿El índice neutrófilo-linfocito es útil como marcador pronóstico de mortalidad en pacientes adultos con neumonía por virus SARS-CoV-2 en el HRAEI?**



## JUSTIFICACIÓN

El índice de neutrófilo-linfocito (INL) es un biomarcador simple de inflamación establecido que refleja la respuesta inflamatoria sistémica, en estudios previos se ha demostrado que un INL alto se asoció con el deterioro clínico y mortalidad en los pacientes con COVID-19.<sup>15</sup> Resulta fácil de obtener, ya que solamente se necesita una citometría hemática para su cálculo, además, tiene la capacidad de poder predecir la evolución, gravedad y probablemente mortalidad de la enfermedad.

Desde el punto de vista de los servicios de salud, de acuerdo al comportamiento de la pandemia se aumentó la capacidad hospitalaria, la reconversión de hospitales, la incorporación de hospitales de expansión, hospitales temporales como el Autódromo Hermanos Rodríguez, entre muchos otros espacios para evitar el colapso en los servicios de salud.<sup>16</sup>

Sin embargo, debido a las condiciones sociales y espaciales de México los recursos físicos, materiales, humanos y económicos se han visto rebasados; por lo que la importancia de conocer el pronóstico de pacientes hospitalizados por neumonía por COVID-19 se ha vuelto trascendental en el desenlace favorable o adverso, además de determinar tratamiento, así como la necesidad de ingreso a una unidad de cuidados intensivos.

En este trabajo se pretende evaluar la utilidad pronóstica del INL como factor predictor de mortalidad en pacientes con diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2 ya que de ser un marcador además de económico, fiable, se podría optimizar recursos tanto financieros como hospitalarios, además de permitir la identificación oportuna de pacientes con riesgo a evolucionar a un estado crítico. Justificando así, el ingreso de pacientes en la unidad de cuidados intensivos.

## OBJETIVOS

### **General:**

Evaluar la utilidad pronóstica del índice neutrófilo-linfocitos (INL) como factor pronóstico de mortalidad en pacientes adultos con neumonía por virus SARS-COV-2 en el Hospital Regional de Alta Especialidad Ixtapaluca.

### **Específicos.**

1. Determinar si existe asociación entre el valor de INL y los días de estancia hospitalaria.
2. Identificar el punto de corte del índice de neutrófilos-linfocitos que se relacione a un mayor riesgo de mortalidad en pacientes con SARS-CoV-2.
3. Analizar si el índice de neutrófilos-linfocitos tiene mayor poder predictivo con la presencia de comorbilidades ( HAS, DM2).

## HIPÓTESIS

El valor del índice neutrófilo-linfocito, es útil como marcador pronóstico de mortalidad en pacientes adultos con neumonía por SARS-CoV-2.

## MATERIAL Y MÉTODOS

**Tipo de estudio:** Cuantitativo, observacional, longitudinal, analítico y retrospectivo.

**Universo:** Total 50 pacientes hospitalizados en el período de noviembre del 2020 a febrero del 2021 por neumonía por COVID-19.

**Sitio del estudio:** Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca, Estado de México.

**Criterios de selección:**

**De inclusión:**

- Pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 por PCR positivo.
- De 18 a 65 años de edad.
- Ambos sexos.
- Contar con gasometría arterial y determinación de niveles séricos de citometría hemática, ferritina, dímero D, troponina I, procalcitonina, al ingreso, al séptimo y décimo día de estancia hospitalaria.

**De exclusión:**

- Con prueba PCR negativa para COVID-19.
- Pacientes transferidos de otro hospital.
- Pacientes con antecedentes de enfermedad renal crónica, insuficiencia hepática crónica y hemato oncológicas.
- Pacientes sin registro de peso y talla.
- Pacientes con menos de 10 días de hospitalizados.
- Pacientes que no cuenten con los siguientes estudios de laboratorio en los días 1º, 7º y 10º de estancia hospitalaria:
  - Citometría hemática
  - Procalcitonina
  - Dímero D
  - Gasometria arterial
  - Química sanguínea
  - Electrolitos sericos

- Pacientes que no tengan registrada la fecha de nacimiento en expediente clínico electrónico.
- Pacientes que no cuenten con escala de glasgow registrada en sistema al ingreso, 7° y 10° días de su estancia hospitalaria.
- Pacientes pediátricos y embarazadas.

**De eliminación:**

- Expedientes de estudio de laboratorio incompletos.

**Obtención de datos:**

- Se recabaron los datos del expediente clínico electrónico los cuales fueron derivados de la atención de los pacientes habitual.

## ANÁLISIS DE DATOS

Con la información obtenida se elaboró una base de datos en el Software IBM SPSS V.25 para realizar el análisis estadístico, se obtuvieron medidas de posición de las variables cuantitativas (media, mediana y moda) y medidas de dispersión (desviación estándar), con las cuales se identificó el contexto del fenómeno en estudio. Se realizó un análisis descriptivo, exploratorio, utilizando pruebas paramétricas y no paramétricas de acuerdo con el comportamiento de las variables.

La población se dividió en 2 grupos, en los de alta domiciliaria y alta por defunción, se compararon características de ambos grupos y se realizó un análisis univariado y multivariado de las variables de estudio para comparar ambos grupos mediante la aplicación de una regresión logística. Se consideró una significancia estadística con un valor de  $p < 0.05$ . Para medir el grado de relación entre variables se utilizó regresión logística.

Para la determinación de un punto de cohorte de INL, se sacaron las medidas de posición y percentiles, tomando en cuenta el percentil 25.

Se realizó una curva COR para determinar la mortalidad del INL al ingreso, 7° y 10° días de estancia hospitalaria, así como la estimación del riesgo mediante la razón de momios.

## RESULTADOS

Se incluyeron 50 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, de los cuales se obtuvo la siguiente distribución por género: 82% hombres y 18% mujeres, la media de edad fue 50 años. (Gráfico 1).

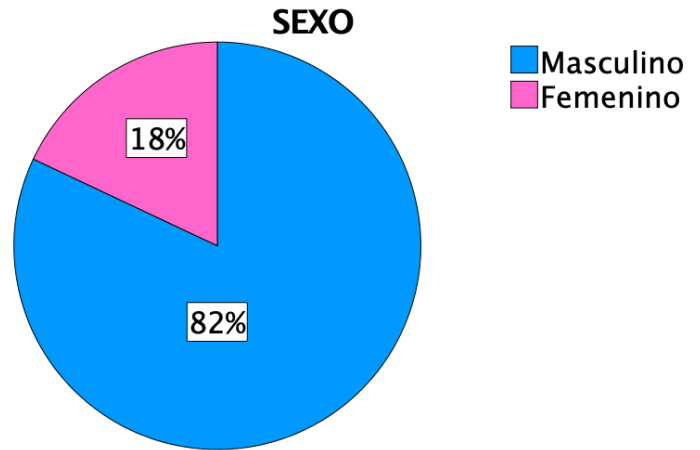
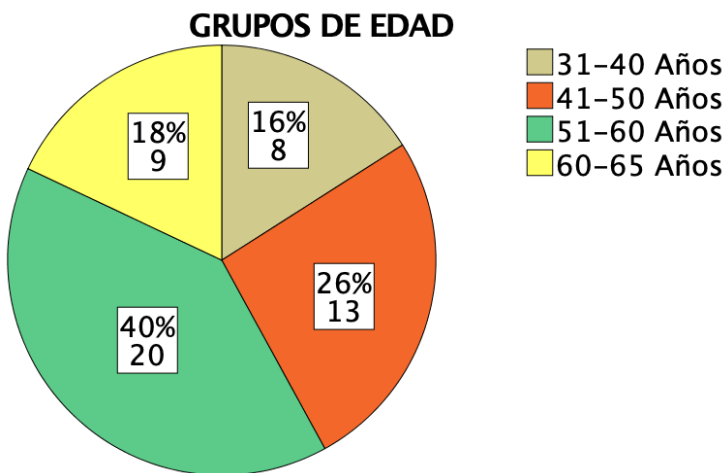


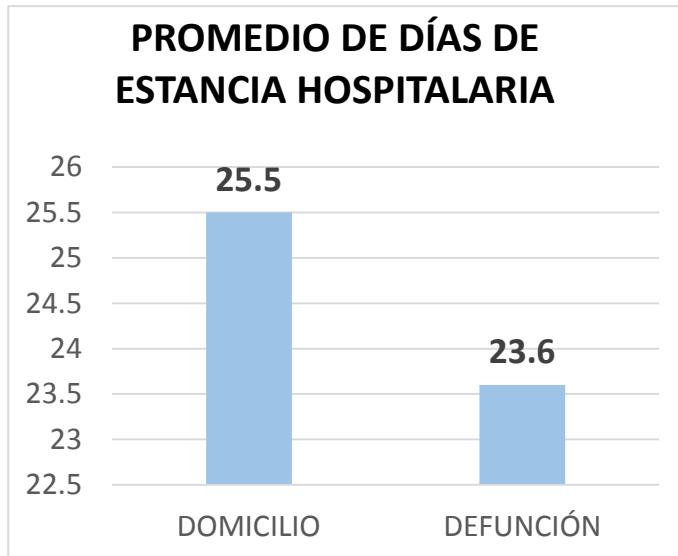
Gráfico 1. Distribución de la población por género.



Del total de la población se dividieron por grupos de edad, de los cuales 8 (16%) eran de 31 a 40 años, 13 (26%) de 41 a 50, el mayor número de pacientes se encontró en el grupo de 51 a 60 años con 20 pacientes (40%) y 9 (18%) mayores de 60 años. (Gráfico 2)

Gráfico 2. Distribución de la población por rango de edad.

Gráfico 2. Grupos de edad en la población



El promedio de días de estancia hospitalaria fue de 24.4 días ( $\sigma = 11.7$ ), sin embargo los pacientes de alta por defunción permanecieron menos días de estancia (23.6), en comparación de los pacientes de alta domiciliaria (25.5). (Gráfico 3).

Gráfico 3. Promedio de días de estancia hospitalaria

El 54% de la población no presentaba comorbilidades, el 8% solo diabetes mellitus tipo 2, 20% presentó hipertensión arterial, el 18% presentó al menos 2 comorbilidades: diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial. (Gráfico 4). Entre las comorbilidades de baja prevalencia se encontró: hipo e hipertiroidismo, vasculitis, espondilitis anquilosante, esteatosis hepática, hipertrofia prostática, insuficiencia venosa, y cardiopatía isquémica.

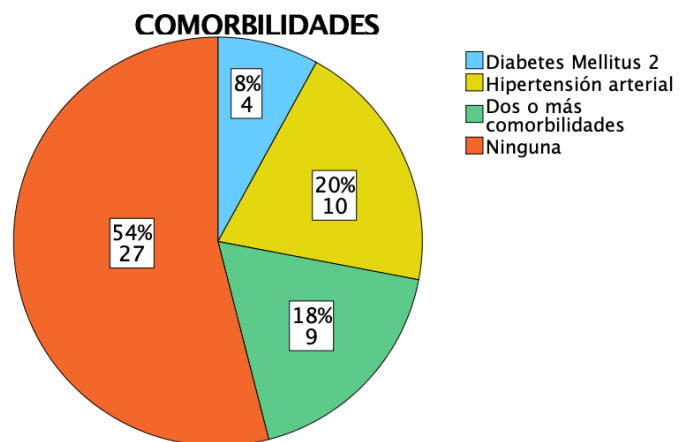


Gráfico 4. Comorbilidades en la población



Para la variable índice de masa corporal (IMC), el 4% de la población tenía un IMC normal, el 40% presentó sobrepeso, seguido de obesidad grado I en 36%, 14 % obesidad grado II, y 6% obesidad grado III. (Gráfico 5)

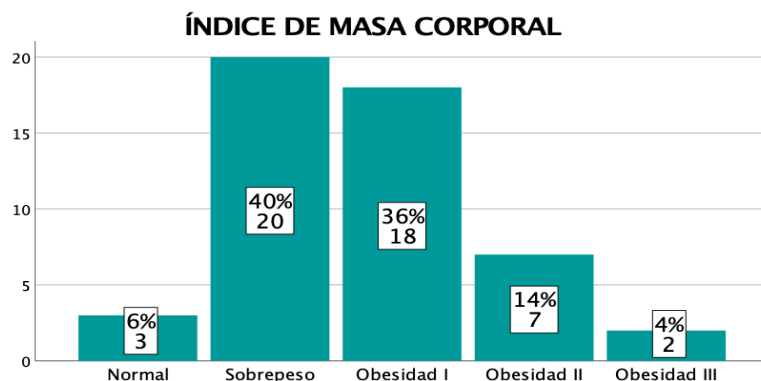


Gráfico 5. IMC de la población

**Relación Comorbilidades e IMC.** El 51% de los pacientes a pesar de no tener comorbilidades se encontraban en niveles de sobrepeso, obesidad I y obesidad II, seguido de pacientes con 2 o más comorbilidades principalmente diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial. (Gráfico 6)

Análisis: Aplicación de  $\chi^2$  Pearson para medir relación entre el IMC con la presencia de comorbilidades, (sig. 0.039 < 0.05), se demuestra que el IMC tiene relación con la presencia de comorbilidades.

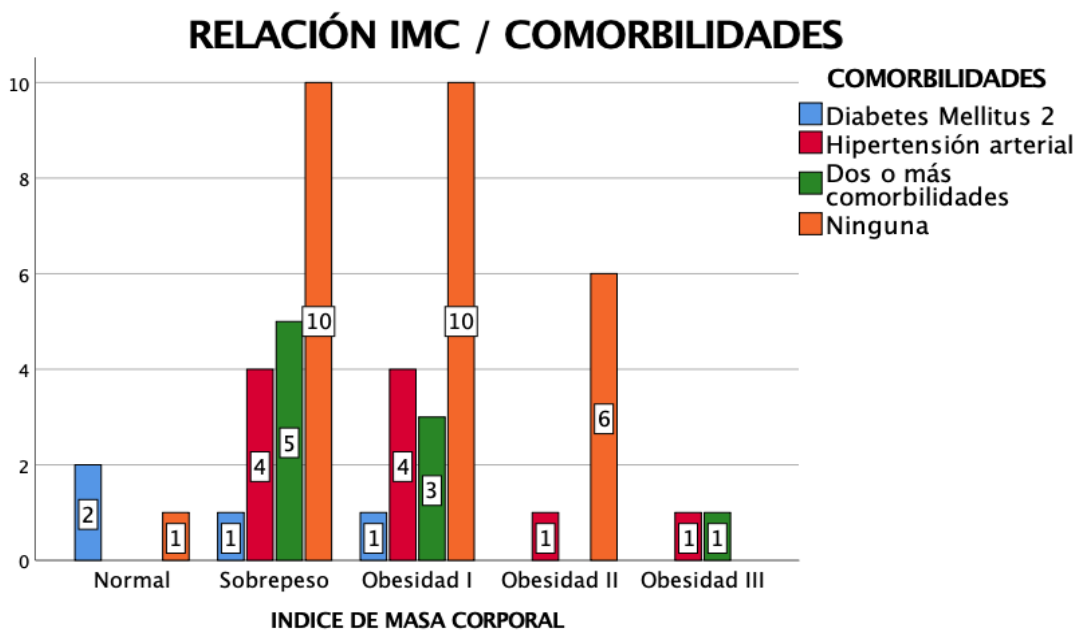


Gráfico 6. Relación Índice de Masa Corporal con la presencia de comorbilidades

La mortalidad fue de 56% (n=50), estos pacientes se definieron como alta por defunción, de los pacientes restantes 44% se definieron como alta a domicilio.

(Gráfico 7)

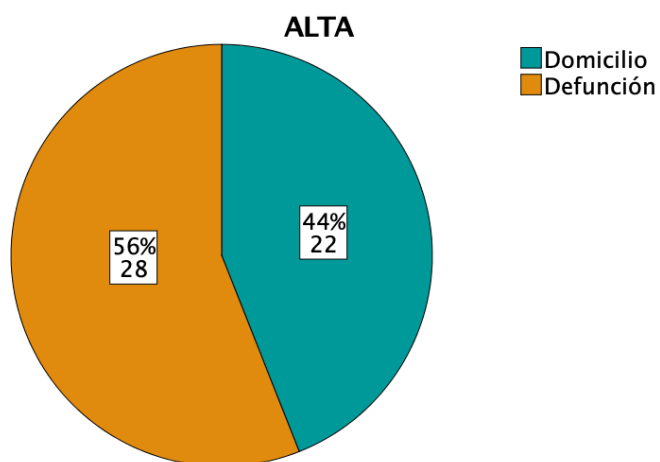
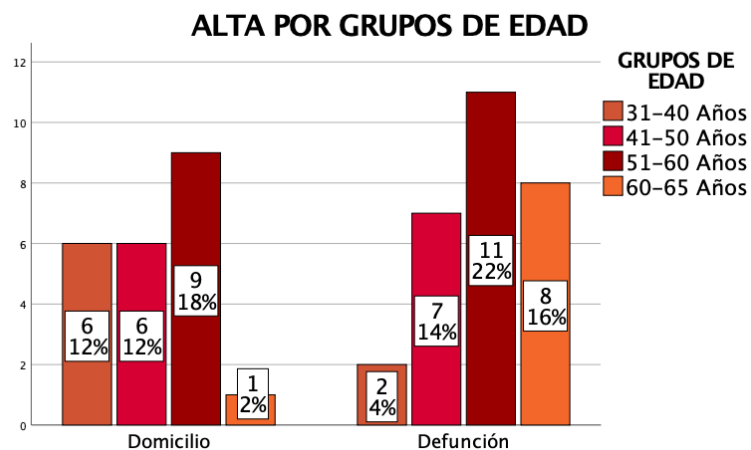


Gráfico 7. Distribución por alta del paciente



Se realizó una distribución del alta por grupo de edades, donde se observa que la mayoría de los pacientes con alta por defunción corresponden entre la edad de 51 a 60 años (22%), seguido de los pacientes mayores a 60 años (16%). (Gráfico 8)

Gráfico 8. Alta por grupos de edad

Respecto al IMC en pacientes con alta por defunción, se encontró que la población presentaba sobrepeso en primer lugar (42%) seguido de obesidad I (35%) y obesidad II (12%). (Gráfico 9)



Gráfico 9. Índice de Masa Corporal en la población con alta por defunción.

En los pacientes con alta por defunción, se encontró una media de INL 19.1 al ingreso hospitalario, los días siguientes fueron en ascenso, al séptimo día media de INL 24.3 hasta llegar al décimo día con una media de INL 28. En contraste con los pacientes de alta a domicilio que en el primer día se encontró una media de INL 13.3, al séptimo día media de 14.5, y décimo día media de 12.9. (Gráfico 10)

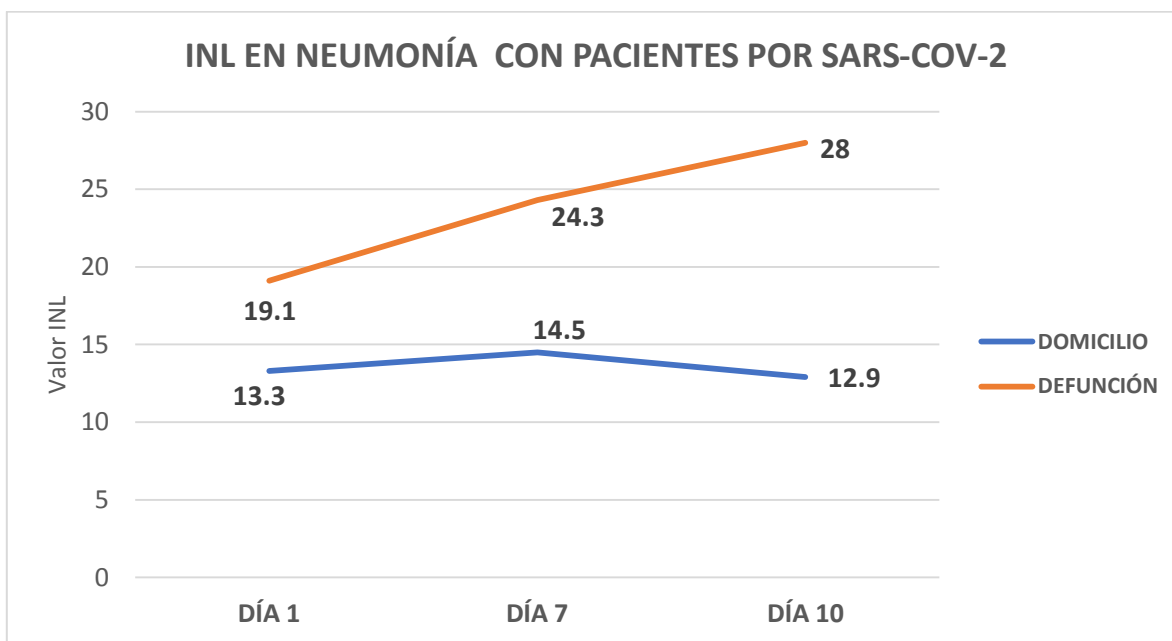


Gráfico 10. Valor de INL en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2.

Comparación de medias de INL entre pacientes con alta a domicilio y alta por defunción. Se observa que la diferencia de rangos por cada día fue gradual 5.8, 9.8 y 15.1 de manera respectiva en los días 1º, 7º y 10º de hospitalización.

Tabla 1. Descripción de características demográficas y bioquímicas en pacientes con COVID-19

<b>Variable</b>	<b>Todos n= 50 (100%)</b>	<b>Alta por defunción n= 28 (56%)</b>	<b>Alta por domicilio n= 22 (44%)</b>
EDAD	50.6 (32-65)	53 (33-65)	47 (32-64)
IMC	Sobrepeso 40% Obesidad I 36% Obesidad II 14% Obesidad III 6% Normal 4%	Sobrepeso 42% Obesidad I 35% Obesidad II 14.3% Obesidad III 3.6% Normal 3.6%	Sobrepeso 36.4% Obesidad I 36.4% Obesidad II 13.6% Obesidad III 4.5% Normal 9.1%
DÍAS ESTANCIA HOSPITALARIA	24.4 (11-66)	23.64(11-44)	25 (11-66)
INL DÍA 1	16.60 (3.22-45.23)	19.14 (3.22-45.3)	13.30 (3.7-32.18)
INL DÍA 7	20.0 (1.77-94.58)	24.43 (6.77-94.58)	14.54 (1.77-51.72)
INL DÍA 10	21.9 (1.26-101.04)	28.91 (6.35-101)	12.97 (1.26-76.26)
PROCALCITONINA DÍA 1	.75 (0.05-10.14)	0.77 (0.05-10.14)	0.72 (0.05-4.42)
PROCALCITONINA DÍA 7	3.480.5 (0.05-112.44)	5.5 (0.05-112.44)	0.89 (0.05-12.39)
PROCALCITONINA DÍA 10	3.43 (0.05-96.2)	2.2 (0.05-34.04)	4.8(0.05-96.02)
DIMERO D DÍA 1	5476 (205-41043)	7753 (402-41043)	2578 (205-9747)
DIMERO D DÍA 7	5573 (476-34731)	6963 (936-34739)	3804 (476-19224)
DIMERO D DÍA 10	3541 (410-9354)	4385 (1360-8547)	2466 (410-9354)

En el análisis univariado, los pacientes no sobrevivientes tuvieron mayores niveles de procalcitonina, dímero D, APACHE II y mayor INL con una  $p \leq 0.05$ .

Tabla 2. Análisis multivariado			
	DÍAS DE ESTUDIO	RM	IC. 95%
INL crudo	1°	1.0639	1.0022 - 1.1429
	7°	1.0532	1.0061 - 1.1238
	10°*	1.0535	1.0119 - 1.1173
INL ajustado	1°	1.0770	1.0020 - 1.1759
	7°	1.0544	1.0014 - 1.1393
	10°*	1.0896	1.0223 - 1.1873

Análisis estadístico: Regresión logística  
Intervalo de Confianza: IC 95%  
RM: Razon de momios  
\* Valor de P < 0.05

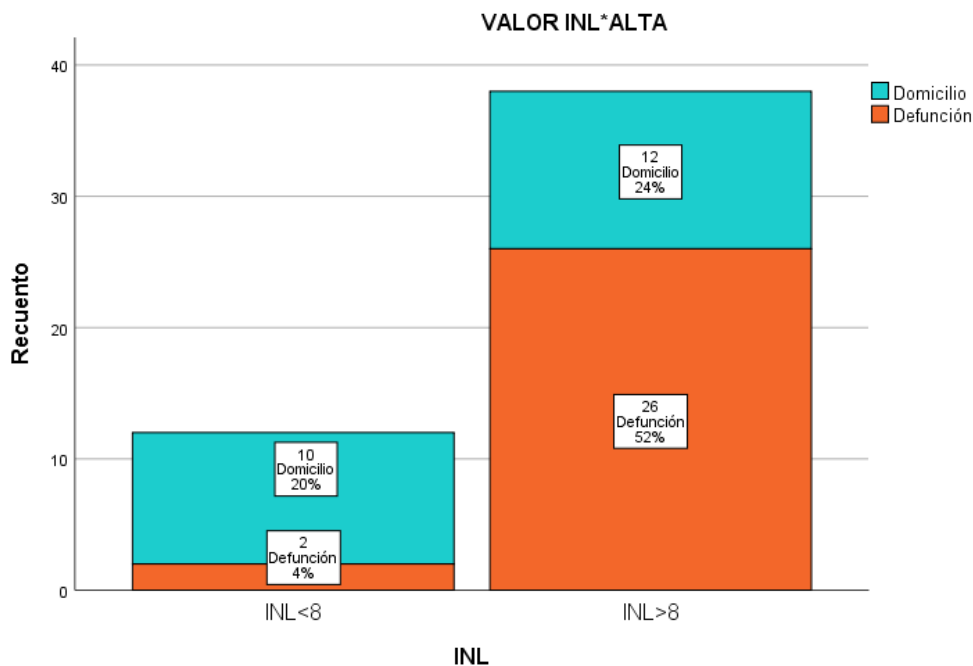
En el análisis multivariado se encontró que la variable edad en los 3 días del estudio presentó una relación estadística significativa con la mortalidad ( $p=0.01$ ,  $0.02$  y  $0.05$  de manera respectiva), en el caso del séptimo y décimo día del estudio se obtuvo para la variable APACHE II una  $p$  ( $0.004$  y  $0.006$ ) altamente significativa para mortalidad, en el caso del décimo día del estudio las variables obesidad II y procalcitonina ( $p=0.03$  y  $0.05$ ) tienen relación con mortalidad.(tabla 2).

Se realizó el análisis estadístico del INL al 10° día, para obtener los datos descriptivos y percentiles. Tomando como punto de cohorte el valor del percentil 25 ( $Q1= 8.0150$ )

Estadísticos		
INDICE NEUTROFILO		
LINFOCITO DIA 10		
Media	21.9008	
Mediana	13.2250	
Moda	1.26	
Desv. Desviación	23.64651	
Mínimo	1.26	
Máximo	101.04	
Perce ntiles	25	8.0150
	50	13.2250
	75	27.2400

**Tabla cruzada ALTA \*INL**

		INL		Total	
		INL<8	INL>8		
ALTA	DEFUNCIÓN	Recuento esperado	6.7	21.3	28
		% dentro de ALTA	7.1%	92.9%	100%
	DOMICILIO	Recuento esperado	5.3	16.7	22
		% dentro de ALTA	45.5%	54.5%	100%
TOTAL		Recuento esperado	12.0	38.0	50
		% dentro de ALTA	24%	76%	100%



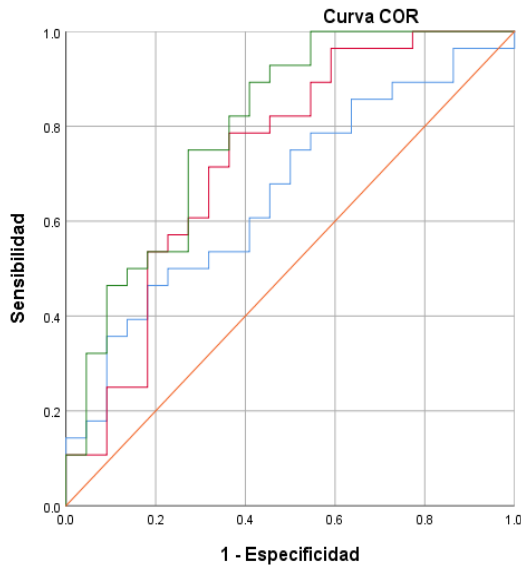
Se observa la distribución de pacientes con alta a domicilio o alta por defunción de acuerdo al valor de  $INL \geq 8$ .

Se encontraron diferencias en la proporción de pacientes, de acuerdo al alta a domicilio o por defunción. Los pacientes con  $INL > 8$  fueron alta por defunción en mayor proporción que los pacientes de alta domiciliaria. ( $\chi^2 = 9.9$ ,  $P = 0.002 < 0.05$ )

Por lo que un valor de  $INL \geq 8$  al décimo día en los pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 es factor predictor importante de riesgo de mortalidad.

Al obtener una estimación del riesgo mediante la razón de momios se encontró que un paciente con  $INL \geq 8$  tiene 10.8 veces mayor riesgo de mortalidad. (OR=10.8 IC=95% p <0.05)

### Curva COR para el 1°, 7° y 10° días de estancia hospitalaria

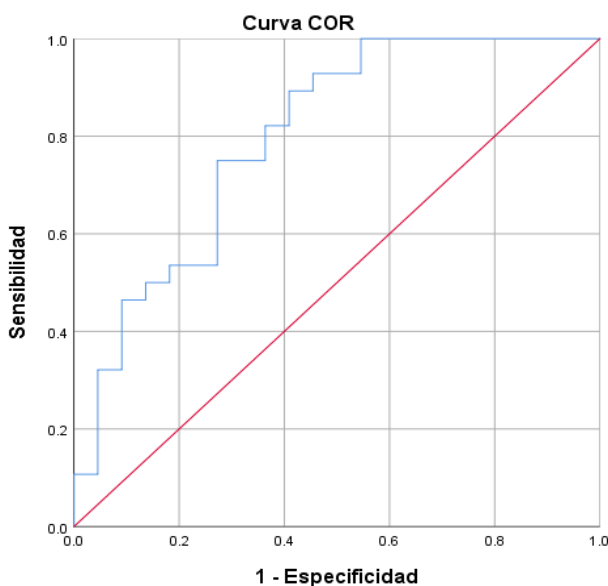


#### Área bajo la curva

Variables de resultado de prueba	Significación asintótica	95% de intervalo de confianza asintótico Límite superior
INDICE NEUTRÓFILO LINFOCITO DIA 1	.055	.810
INDICE NEUTRÓFILO LINFOCITO DIA 7	.005	.878
INDICE NEUTRÓFILO LINFOCITO DIA 10	.000	.924

El INL al primer día tiene una significancia  $>0.05$ , por lo que se descarta como predictor de mortalidad, se puede considerar el valor de INL al 7° día (sig<0.05), sin embargo el 10° día presenta mejor significancia asintótica y mayor área bajo la curva.

### Curva COR 10° día de estancia hospitalaria



#### Coordenadas de la curva

Variables de resultado de prueba: INDICE NEUTROFILO LINFOCITO DIA 10

Positivo si es mayor o igual que	Sensibilidad	1 - Especificidad
7.7200	.929	.545
8.4000	.929	.500

Tomando el punto de cohorte de 8, se encuentra una sensibilidad del 92% y una especificidad del 50%.

## DISCUSIÓN

En el estudio se observó que un  $\text{INL} \geq 8$  en el día 10 de estancia hospitalaria, se asoció a una evolución desfavorable en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2. A diferencia con lo observado en el estudio de Basbus et al.<sup>1</sup> en el que se denominó un punto de cohorte de  $\text{INL} > 3$  asociado a severidad y mortalidad, a pesar de que en los dos estudios se demuestra que es un marcador de mortalidad se requieren más estudios para poder establecer un punto de cohorte más específico. En cuanto a la edad, se obtuvo una media de 50.6 años muy similar al estudio citado anteriormente que fue de 52 años, con lo que respecta a la población el 54% fueron hombres mientras que en nuestra población el sexo masculino predominó en un 82%.

Se observó que el valor del INL fue en ascenso desde el primer hasta el séptimo día; sin embargo en aquellos pacientes que se recuperaron el INL descendió al décimo día, contrario a los pacientes fallecidos en los que el valor del INL continuo subiendo, esto concuerda con el autor Fangzhou Ye et al. ya que en su estudio refieren que tanto el INL como el dímero D aumentaron el primer día de la aparición de los síntomas, alcanzando un máximo en el día 14 y disminuyeron entre 14 - 35 días después de haber iniciado los síntomas.<sup>23</sup>

También se halló que el 54 % de los pacientes refirieron no presentar comorbilidades a su ingreso, una posible causa sería que nuestra población de estudio, aparte de contar con una carga genética importante de diabetes e hipertensión arterial, desconocían comorbilidades al momento del ingreso hospitalario por falta de cultura en la prevención primaria, aunque figuraban con obesidad I y II, solo uno de ellos con IMC normal. Contrario al meta-análisis realizado por Spencer Gold et al, en donde se encontró que un 47.90% de los pacientes de COVID-19 mortales presentaban hipertensión arterial, seguido de diabetes mellitus en un 24.89%.<sup>10</sup>

Dentro de la presente investigación se encontraron diversos factores limitantes; como primer punto se había tomado en cuenta la medición de troponina I y ferritina, debido a que en la literatura médica los describen como marcadores de mortalidad en pacientes con



neumonía por SARS-CoV-2, pero durante la revisión sistemática se encontraron resultados de laboratorios incompletos, en por lo menos uno de los tres días de medición, y en el caso de troponina I no fue tomado en cuenta para pacientes con diagnóstico de COVID-19.

Otro limitante fue el carácter retrospectivo del estudio, el desconocimiento de otros factores que puedan influir en la mortalidad de nuestra población de estudio.

Dentro de los puntos de mayor importancia, se encontró un déficit en las notas de evolución en el expediente clínico electrónico en cuanto al registro de las gasometrías, lo que dificultó un seguimiento continuo de algunos pacientes.

Entre otras limitaciones, se puede mencionar que solamente incluyeron pacientes internados en el , por lo que los resultados obtenidos podrían no ser extrapolables a otras poblaciones.

Se sugiere para futuros estudios tomar en cuenta los días desde el inicio de síntomas y la determinación sérica de troponina I y ferritina. Además de contar con una población mayor ya que en este estudio se contó con una población menor en comparación con otras publicaciones.

## CONCLUSIÓN

A partir de los hallazgos encontrados, el rol que podría tener el INL es como predictor de mortalidad, esto radica en el aumento de la probabilidad post test de presentar un curso grave de neumonía por SARS-CoV-2 con un  $NL \geq 8$ .

Esto hace al INL una herramienta potencialmente útil, ya que en conjunto con la clínica, comorbilidades y otros estudios complementarios, podría emplearse para establecer un pronóstico de evolución del paciente, o para descartar mala evolución en estadios tempranos, tomando en cuenta el resultado de laboratorio obtenido del día 10 de estancia hospitalaria.

Dado su alta accesibilidad y bajo costo podría incorporarse a la evaluación de los pacientes COVID-19 en nuestro medio.

### OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

<b>Variable</b>	<b>Definición Conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Indicador</b>	<b>Escala de medición</b>
Sexo	Es el conjunto de características físicas, biológicas, anatómicas y fisiológicas de los seres humanos, que los definen como hombre o mujer.	Se determina en base a las características físicas del paciente.	Se reporta por género: 1. Masculino 2. Femenino	Cualitativa nominal
Edad	Tiempo transcurrido de años, meses y días, desde el nacimiento hasta la fecha de ingreso al hospital.	Años cumplidos	18 a 60 años de edad  Numérico ordinal	Cuantitativa  De intervalo
IMC	Peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la talla en metros	Índice de masa corporal	1. Bajo peso 2. Normal 3. Sobrepeso 4. Obesidad I 5. Obesidad II 6. Obesidad III	Ordinal

ndice neutrófilo linfocito	Marcador que toma en cuenta linfocito que e presa la intensidad de la respuesta inflamatoria y cuenta elementos sanguíneos de la línea blanca	Valor obtenido de la división de neutrofilos absolutos entre linfocitos absolutos y que después de un nivel de corte manifiesta el estado inflamatorio del paciente.	Valores del INL numérico ordinal	Cuantitativa De razón
Niveles de oxígeno	Medición de sangre arterial para medir la saturación de oxígeno	Definido como normal entre 80 y 100 mmHg, es aceptable entre 60 y 80 mmHg, entre 45 y 60 mmHg se considera hipoxemia y debajo de 45 mmHg hipoxemia grave.	1.Normal 2.Aceptable 3.Hipoxemia 4.Hipoxemia grave	Cualitativa ordinal
Comorbilidades	Enfermedades que presenta el paciente hospitalizado por COVID-19.	Enfermedades crónico degenerativas que padece el paciente (Diabetes mellitus e hipertensión arterial).	1.Diabetes mellitus 2 2.Hipertensión arterial	Cualitativa nominal

Estancia hospitalaria	Es el tiempo que permanece hospitalizado del paciente por COVID-19	Tiempo de días transcurridos desde el ingreso del paciente hasta la fecha de medición	Días Numérico ordinal	De razón Cuantitativa
Score de gravedad	Índices de factor pronóstico de mortalidad.	APACHE II Leve: menor 14 puntos Grave: mayor de 15 puntos.	1.- leve 2.- grave	Cuantitativa De razón
Riesgo de complicaciones	Es la clase a la que pertenecen los pacientes diagnosticados con COVID 19 dependiendo del score de APACHE II	Resultado de la valoración por Escala de APACHE.	Score final	Nominal
Desenlace	Es el resultado final de la estancia hospitalaria, cuando el paciente se ha recuperado de la patología inicial o ha fallecido.	Alta del paciente	1.- alta por defunción 2.- alta a domicilio	Ordinal Dicotómica

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

La presente investigación se apegó a los principios éticos y jurídicos nacionales dispuestos en la Ley General de Salud: Título quinto, capítulo uno, artículo 100, fracción I que menciona que deberá adaptarse a los principios científicos y éticos que justifican la investigación médica, especialmente en lo que refiere a su posible contribución a la solución de problemas de salud y al desarrollo de nuevos campos de la ciencia médica. Además, lo referido al Título segundo capítulo I del artículo 14.

El presente proyecto de investigación se ajusta a las normas éticas sobre la experimentación en seres humanos de acuerdo al Código de Núremberg, cumple con la Ley General de Helsinki, con sus modificaciones del 2008 en Corea del Sur, y la última en 2013 en Fortaleza, Brasil.

En cuanto a los riesgos de la investigación se cita el:

ARTÍCULO 17.- Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efectos de este Reglamento, la investigación se clasificará en la siguiente categoría:

I.- Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta. Siendo el caso de este estudio con riesgo mínimo al utilizar solo técnicas de encuestas y entrevista.

fracción V en materia de investigación; respetándose la confidencialidad de los resultados y utilizados sólo para fines de esta investigación, siendo necesario el consentimiento informado.

El presente trabajo de investigación se basa en el reglamento General de Salud en materia de investigación para la salud que establece en su título segundo capítulo I, artículo 13 que en toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberán prevalecer el criterio de respeto a su dignidad y protección a sus derechos y bienestar.

Por su diseño tipo observacional y retrospectivo, no afectará la integridad física de la persona, siendo investigación sin riesgo, la información se manejará de manera anónima; se resguardará la confidencialidad de los datos de los sujetos de estudio seleccionados, de conformidad a lo establecido a la ley Federal de protección de datos personales, en posesión de los particulares, capítulo 2, la ley federal de transparencia y acceso a la información pública gubernamental, capítulo 4.

Tomando en cuenta lo anterior y al efectuar revisión de documentos retrospectivo, se considera un proyecto de Investigación sin riesgo, donde no será aplicada la Carta de Consentimiento informado.

## Recursos financieros y factibilidad

- Recursos Humanos
  - ☐ Investigador principal
  - ☐ Investigadores asociados
- Recursos tecnológicos
  - ☐ Conexión de internet (WIFI)
  - ☐ Sistemas informáticos
  - ☐ Laptop
  - ☐ Base de datos BVS, PUBMED
- Recursos materiales
  - ☐ Edificio e instalaciones, Archivo clínico del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca.
  - ☐ Laptop
  - ☐ Impresora
  - ☐ Memoria de datos USB
  - ☐ Hojas de papel cuadriculado
  - ☐ Lápiz y plumas
- Recursos Materiales
  - ☐ Vehículo propio
- Recursos Físicos

CATEGORIA	COSTO UNITARIO	CANTIDAD	COSTO TOTAL
Laptop	8,500	1	8,500
Impresora	2200	1	2200
Cartucho de tinta	500	1	500
Grapadora	70	1	70
Caja de grapas	20	1	20
Tablas	45	2	90
Lápices	5	5	25
Bolígrafos	10	10	100
Borradores	5	2	10



**Financiamiento**

El financiamiento del protocolo de estudio será a cargo del investigador asociado el cual cubrirá el 100% de los gastos que esta investigación implica.

**Factibilidad**

Esta es una investigación factible ya que al ser un estudio observacional no requiere inversión ni genera gastos extras, ya que se realizará con base en los expedientes que cumplan los criterios de selección.

### CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

**Título.** El índice neutrófilo-linfocito como factor pronóstico de mortalidad en adultos con neumonía por virus SARS-CoV2 en el HRAEI 2020-2021.

No	ACTIVIDAD	2020				2021			
		AGO	SEP	OCT	NOV DIC	ENE FEB	MAR ABR	MAY AGO	OCT
1	Delimitación del tema								
2	Revisión Bibliográfica								
3	Elaboración de Protocolo								
4	Presentación a Revisión y Aprobación								
5	Recolección de la información								
6	Análisis preliminar y final de resultados								
7	Redacción de informe final								
8	Difusión y/o publicación								



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Basbus L, Lapidus M, Martingano I, et al. Índice neutrófilo-linfocito como factor pronóstico de COVID-19. *Medicina Buenos Aires* [Internet] 2020 [Consultado 20 Octubre del 2020]; 80 : 1-2. Disponible en: <https://bit.ly/37rAXPz>; ISSN 1669-9106.
2. Rabaan AA, Al-Ahmed SH, Haque S, et al. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-COV: A comparative overview. *Infez Med.* [Internet] 2020 [Consultado 22 Octubre del 2020];28(2):174-184.Disponible en:<https://bit.ly/3rYI3o6>; PMID: 32275259.
3. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, et al. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* [Internet] 2020 [Consultado 10 Enero del 2021];324(8):782–793. DOI: 10.1001/jama.2020.12839; PMID: 32648899.
4. Andrew G. Harrison, Tao Lin, Penghua Wang. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends in Immunology.* [Internet] 2020 [Consultado 18 Febrero del 2021]; 41 (12): 1100-1115. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.it.2020.10.004>; ISSN 1471-4906.
5. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020 May;46(5):846-848. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x. Epub 2020 Mar 3. Erratum in: *Intensive Care Med.* 2020 Apr 6;: PMID: 32125452; PMCID: PMC7080116.
6. Puja-Mehta, P, McAuley, D. F, Brown, M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The lancet.* [Internet] 2020 [Consultado 10 Enero del 2021];395:1033–1034. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
7. Elias C, Sekri A, Leblanc P, et al. The incubation period of COVID-19: A meta-analysis. *Int J Infect Dis.* [Internet] 2021 [Consultado 15 Mayo del 2021];104:708-710. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.01.069.
8. Berlin DA, Roy MD, Gulick MD, et al. Severe Covid-19. *The New England Journal of Medicine* [Internet] 2020 [CONSULTADO 01 AGOSTO 2021] DOI:10.1056/NEJMcp2009575
9. Chinese Clinical Guidance for Covid 19 Pneumonia Diagnosis and Treatment (7th edition), China National Health Commission, 2020
10. Spencer-Gold M, Sehayek D, Gabrielli S, et al. COVID-19 and comorbidities: A systematic review and meta-analysis. *Pubmed.* [Internet] 2020 [Consultado 20 Diciembre del 2020];132(8):749-755. DOI: 10.1080/00325481.2020.1786964.
11. Organización Mundial de la Salud. Informe de situación de la OMS, Enfermedad por coronavirus. WHO. 4 de agosto del 2021; Disponible en: <https://bit.ly/3ivkPTp>

12. DynaMed [Internet]. pswich (M ): Servicios de informaci√n de BSCO. 1995 -. egistro n-] T922826 , Descripci√n general de la prueba de la funci√n de los neutr√filos ; [actualizado el 30 de noviembre de 2018. Disponible en : <https://bit.ly/3kcC3WB>
13. CDC. Gu√a de salud p√blica de los CDC para la exposici√n relacionada con la comunidad. CDC. 1 de marzo del 2021; Disponible en: <https://bit.ly/3ixLCOQ>.
14. Xiaoming L, Chao L, Mao Z, et al. Predictive values of neutrophil-to-lymphocyte ratio on disease severity and mortality in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* [Internet] 2020 [Consultado 30 Enero del 2021]; 16;24(1):647. DOI: 10.1186/s13054-020-03374-8.
15. Zeng ZY, Feng SD, Chen GP, Wu JN. Predictive value of the neutrophil to lymphocyte ratio for disease deterioration and serious adverse outcomes in patients with COVID-19: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis.* [Internet] 2021[Consultado 01 Agosto del 2021];18;21(1):80. DOI: 10.1186/s12879-021-05796-3. PMID: 33461497.
16. Santana JV. COVID-19 en M√xico: An√lisis de su comportamiento espacio – temporal a partir de los Condicionantes Socio espaciales de la Salud. *Persona & sociedad* [Internet] 2021 [Consultado 30 Julio del 2021]; XXXV (1) : 15-40. DOI:10.11565/pys.v35i1.335; ISSN: 0716-730X
17. Declaraci√n de Helsinki [Internet] Asociaci√n M√dica Mundial. Recuperado 2008. [consultado 30 Octubre del 2020]; Disponible en: <https://bit.ly/3aujBm2>
18. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigaci√n para la Salud. [Internet] Diario Oficial de la Federaci√n. 1986 [consultado 30 Octubre del 2021]; Disponible en: <https://bit.ly/3tm9AA0>
19. Parasa S, Desai M, Thoguluva CV, et al. Prevalence of Gastrointestinal Symptoms and Fecal Viral Shedding in Patients With Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* [Internet] 2020 [Consultado 18 Febrero del 2021]; 3 (6): e2011335. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.11335.
20. Lagunas-Rangel FA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *J Med Virol* [Internet] 2020 [Consultado 10 Enero del 2021];DOI:10.1002/jmv.25819.
21. Jingyuan Liu, Yao Liu, Pan Xiang, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *Journal of Translational Medicine* [Internet] 2020 [Consultado 10 Enero del 2021]; 18 (206): 1-12. DOI: 10.1186/s12967-020-02374-0
22. Tabary M, Khanmohammadi S, Araghi F, et al. Pathologic features of COVID-19: A concise review. *Pathol Res Pract.* [Internet] 2020 [Consultado 14 Diciembre del 2020]; 216(9):153097. DOI: 10.1016/j.prp.2020.153097. PMID: 32825963.

23. Fangzhou Y, Jing L, Liangkai C, et al. Time-course analysis reveals that corticosteroids resuscitate diminished CD8 $\beta$  T cells in COVID-19: a retrospective cohort study. *Annals of Medicine* [Internet] 2020 [Consultado 20 Febrero del 2021]; 53 (1): 181-188. Disponible en : <https://bit.ly/3nGHoaC>

## ANEXOS

### 1. Instrumentos de evaluación y recolección de datos

**Título.** El índice neutrófilo-linfocito como factor pronóstico de mortalidad en adultos con neumonía por virus SARS-COV2 en el HRAEI

<b>Nombre del paciente:</b> _____
<b>Edad:</b> _____ años
<b>Sexo:</b> Femenino ____, Masculino ____.
<b>Peso:</b> _____
<b>Talla:</b> _____
<b>IMC:</b> _____
<b>Comorbilidad:</b> No ____, Si ____ ¿Cuál? _____
<b>Días de estancia hospitalaria:</b> ____ días Alta a: _____
<b>Fecha de ingreso:</b> _____

Variables	Día: 1°	Día: 7°	Día: 10°
Neutrofilos absolutos			
Linfocitos absolutos			
INL			
<i>PaO2</i>			
<i>Dimero D</i>			
<i>Ferritina</i>			
<i>Troponina I</i>			
<i>Procalcitonina</i>			
<i>APACHE II</i>			

