



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

SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO
HOSPITAL GENERAL TICOMAN

**CARACTERÍSTICAS HEMATOLÓGICAS ASOCIADAS A
MORTALIDAD EN PACIENTES CON NEUMONIA POR SARS COV
2 EN HOSPITAL DE SEGUNDO NIVEL EN CDMX**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL:
GRADO DE ESPECIALISTA
EN:
MEDICINA INTERNA

PRESENTA:
GONZÁLEZ LÓPEZ JESÚS ALBERTO

ASESORES DE TESIS

DR CÉSAR IVÁN ELIZALDE BARRERA
DR SAÚL HUERTA RAMÍREZ
DR. DANIEL RABINDRANATH BENÍTEZ MALDONADO



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO
CIUDAD INNOVADORA Y DE DERECHOS

CIUDAD DE MEXICO, 2021



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.

ÍNDICE

Resumen	3
Introducción	4
II. Marco teórico y antecedentes	4
2.1.Marco teórico	4
2.2.Antecedentes.....	10
III. Planteamiento del problema	13
3.1. Pregunta de investigación	13
IV. Justificación	13
V. Hipótesis	13
VI. Objetivo general	14
VII. Objetivos específicos	14
VIII. Metodología	15
8.1.Tipo de estudio.....	15
8.2.Población de estudio.....	15
8.3.Muestra.....	16
8.4.Tipo de muestreo y estrategia de reclutamiento.....	16
8.5.Variables.....	17
8.6.Mediciones e instrumentos de medición.....	18
8.7.Análisis estadístico de los datos.....	19
IX. Implicaciones éticas	19
X. Resultados	20
XI.Discusión	23
XII. Conclusiones	25
XIII. Limitaciones del estudio	25
XIV. Perspectivas	25
XV. Bibliografía	26
Índice de tablas	29
Tabla 1. Características clínicas de los pacientes con COVID-19.....	29
Tabla 2. Características clínicas entre sobrevivientes y no sobrevivientes.....	30
Tabla 3 Comparación de los pacientes Sobrevivientes y no sobrevivientes	

con SARS COV 2	31
Tabla 4. Áreas Bajo la curva.....	32
Tabla 5. Razón de Momios de las Variables asociadas a mortalidad a 30 días	33
Tabla 6. Marcadores de la biometría hemática como factores de riesgo ajustados por Edad y Genero para mortalidad a 30 días.....	34
Tabla 7. Índice neutrófilo/linfocito como factor de riesgo para mortalidad a 30 días ajustado por PCR y DHL	35
Tabla 8. Índice neutrófilo/linfocito como factor de riesgo para mortalidad a 30 días ajustado por PCR y DHL	36
Índice de figuras	37
Figura 1. Análisis de la curva ROC del nivel de Linfocitos, para mortalidad a 30 días	37
Figura 2. Análisis de la curva ROC del nivel de índice Neutrófilos/Linfocitos, para mortalidad a 30 días	38
Figura 3. Análisis de regresión de COX con Grafica de supervivencia Kaplan y Meier a 30 días.....	39
Anexos	40
Anexo 1. Abreviaturas.....	40
Anexo 2. Glosario.....	41

Resumen

Introducción: Los pacientes con COVID-19 presentan respuesta inflamatoria inadecuada asociándose a mayor mortalidad, ocasionando alteraciones en varios sistemas, viéndose reflejados en marcadores bioquímicos en los que se encuentra la biometría hemática, PCR, DHL.

Objetivo General: Investigar la asociación de las características hematológicas; medidas por citometría hemática con la mortalidad a 30 días en sujetos afectados por neumonía atípica por SARS COV2

Metodología: Se realizó un estudio de casos y controles anidado en una cohorte. Se recolectaron datos de los expedientes demográficos, clínicos y bioquímicos y se documentó su desenlace a 30 días de 80 pacientes adultos con diagnóstico confirmado de COVID-19.

Resultados: El índice Neutrófilos / Linfocitos se asocio a mayor mortalidad con 11 vs 6.3; $p=0.008$, El modelo de regresión logística indicó que un índice Neutrófilos / Linfocitos ≥ 4 predice la mortalidad a 30 días (RR 8.57, IC 1.21-60.28, $p 0.003$), Se realiza un análisis de supervivencia con una regresión de COX con (Hazard Ratio de 10.86 con IC 95% 1.44-81).

Conclusiones: El índice Neutrófilos / Linfocitos se puede utilizar como un marcador bioquímico precoz para mortalidad a 30 días

I. INTRODUCCIÓN:

Se han reportado que los pacientes que presentan enfermedad por COVID 19 crítica y severa están involucrados con la respuesta inflamatoria inadecuada, presentando alteraciones en los niveles de biomarcadores tales como Dímero D, PCR y DHL lo cual se refleja en mayor mortalidad. Se han realizado recientemente varios estudios buscando marcadores tempranos que nos orienten a mortalidad así como factores de riesgo en fases tempranas, este estudio tiene Este estudio tiene como objetivo encontrar probables marcadores que se pueden asociar a mortalidad, y ser pronosticas para los pacientes cuando recién se realiza el diagnóstico de COVID-19 en personas sintomáticas y detectar con marcadores ampliamente utilizados en todos los niveles de salud para detectar el bajo porcentaje de personas que tiene alto riesgo de mortalidad en una población con varios factores de riesgo para desarrollarla como son la diabetes e hipertensión poder detectar quienes pueden ser los más afectados por esta enfermedad

II. Marco teórico y antecedentes

2.1 Marco teórico

La enfermedad coronavirus 2019, abreviada como COVID-19, es una enfermedad aguda del tracto respiratorio potencialmente severa causada por el virus “síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2” abreviado SARS-CoV-2 por sus siglas en inglés (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2). El virus fue identificado en la ciudad de Wuhan, China en diciembre del 2019 y para marzo del 2020 ya había sido considerado una pandemia por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS), El SARS COV 2 es un virus ARN monocatenario que es contagioso en los humanos, las vías de transmisión ocurren en pacientes sintomáticos y asintomáticos a través del contacto cercano por las gotas de flush, por contacto directo con personas infectadas o con superficies contaminadas. El periodo de incubación del virus se estima entre 1 a 14 días con una mediana de 5 a 7 días observándose que aproximadamente el 97.5% de los pacientes desarrollaran síntomas en 11.5 días. Existen diversos reportes sobre el porcentaje de infectados que cursan como asintomáticos con cifras que oscilan entre 14 y 20% según el método y el tiempo de búsqueda virus.^{1,2,3} En los pacientes

sintomáticos con infección por SARS COV 2, la mayoría de las personas presenta enfermedad leve 40% o enfermedad moderada 40%, el 15% presenta enfermedad severa y el 5% presenta enfermedad crítica con complicaciones como insuficiencia respiratoria, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), sepsis, choque séptico y falla multiorgánica.^{4,5} LA OMS define caso confirmado como prueba qRT-PCR positiva, antígeno positivo más definición de caso probable, Para organizar mejor el estado de los pacientes, la OMS ha clasificado a la afectación COVID-19 en enfermedad asintomática, leve, moderada, grave que se diferencia por fiebre o sospecha de afectación respiratoria más frecuencia respiratoria >30 rpm, distrés respiratorio severo y saturación de oxígeno <93% a aire ambiente, y la crítica la cual incluye SDRA, Choque séptico. El posible rol de los biomarcadores para el diagnóstico de infección en pacientes que presentan sepsis grave permanece indefinido. El valor diagnóstico de los marcadores de inflamación podría diferenciar procesos infecciosos de los que no lo son, así como definir el pronóstico, predecir la gravedad de un proceso patológico o enfermedad, permitiendo iniciar un plan terapéutico adecuado y midiendo su respuesta.^{5,6} A nivel mundial se ha reportado desde el 29 junio del 2021 181,176,715 casos confirmados, y 3,930,496 con una tasa de letalidad global del 2.2% La extensión de la pandemia en América se demuestra con un acumulado de 72,074,734 casos presentándose ya en una fase de contagio comunitario en varios países entre los que se encuentra México mostrando en el último reporte epidemiológico, del día 29 de junio 2021, una cantidad de 2,513,164 casos acumulados con un total de 232,803 decesos.^{7,8}

La enfermedad Covid-19 es causada por el nuevo beta virus SARS COV 2, el cual está formado por 4 glicoproteínas, S (pico), M (membrana), E (envoltura) y N (nucleocápside). La proteína S del coronavirus se une a las células huésped mediante el receptor de angiotensina tipo 2 (ECA 2) fusionándose con la membrana celular y liberando el ARN viral. A nivel intracelular, el ARN es identificado y usualmente, mediante receptores tipo Toll (TLR) 3,7,8 y 9, es reconocido en endosoma. Se han asociado como responsables del reconocimiento del ARN y ADN viral en el citoplasma al receptor de ARN tipo gen inducible por ácido retinoico (RIG-I), al receptor de melanoma citosólico asociado a diferenciación tipo 5 (MDA5) y a nucleotidiltransferasa cíclica GMP-AMP sintetasa (cGAS). Sigue la respuesta del huésped Estos complejos

celulares generan diversas cascadas de señalización que activan factores de transcripción nuclear tipo factor-KB (NF-KB) y factor regulatorio de interferón (IRF3) con la producción de interferones tipo I (IFN-a/b) y una serie de citocinas proinflamatorias. A nivel alveolar ocasiona unión al virus que produce piroptosis que es una forma inflamatoria de muerte programada el cual libera interleucina 1, los macrófagos alveolares reconocen los patrones moleculares asociados a patógenos y a daños, aumentando la secreción de citosinas proinflamatorias como interleucina 6, interferón gama, MCP1 y IP-10 estas citosinas atraen a los monocitos y a los linfocitos T, de la circulación sanguínea al sitio de infección, pero no a los neutrófilos. En la mayoría de individuos la respuesta inflamatoria es regulada y el paciente se recupera, pero en algunos la respuesta es mal regulada y entran en una fase de La fase hiper inflamatoria con liberación excesiva de IL 6, IL 10, IL 2, IP 10, G-CSF, IFN γ , TNF que ocasiona infiltración pulmonar aumentando la permeabilidad del endotelio alveolar favoreciendo insuficiencia respiratoria, al aumento desproporcionado de enzimas inflamatorias, hay un aumento de los marcadores bioquímicos de inflamación aguda incluyendo PCR, ferritina, disminución de linfocitos y aumento de los neutrófilos, la infiltración de las células inmunes ocasiona secreción excesiva de proteasas y especies reactantes de oxígeno que perpetúan la inflamación. Sin embargo, existe evidencia de alteraciones en la coagulación y una incidencia elevada de eventos tromboticos. Por lo tanto, se libera un fenómeno de inmunotrombosis la cual el efecto procoagulante se asocia con los efectos inflamatorios en el endotelio vascular, activándolo, promoviendo su permeabilidad y daño por infiltración celular. La presencia de trampas extracelulares de neutrófilos activa la vía intrínseca de la coagulación.⁹

El SDRA (síndrome de distrés respiratorio agudo) ha tenido varias definiciones que han evolucionado a través de los años estas definiciones se basan en el aspecto clínico e imagenológico, la definición de Berlín se basa en los criterios que son una duración menor 7 días, que el origen del edema pulmonar no sea cardiaco, un estudio de imagen en este caso una radiografía de tórax o tomografía que muestre opacidades consistentes con edema pulmonar, un índice de oxigenación que es el cociente de la presión de oxígeno en sangre arterial y la fracción inspirada de oxígeno esta con un valor menor de 300mmhg la cual nos indica la severidad de la enfermedad siendo leve de 200-300mmhg, moderada 101-200mmhg y severa menor a 100mmhg, y que el

paciente requiera un mínimo de presión al final de la espiración (PEEP) al menos 5 cmH₂O. Sin embargo no todos los lugares cuentan con estas herramientas para hacer el diagnóstico de manera eficiente es por eso que se propone la modificación de Kigali que cambia en la eliminación de necesidad de PEEP como criterio, el uso de índice de saturación de O₂ /fracción inspirada de oxígeno (SaO₂/FiO₂) con puntos de corte a partir de 315 mmhg, la falla respiratoria que no sea completamente explicada por insuficiencia cardíaca o sobrecarga hídrica, y opacidades bilaterales por radiografía o ultrasonido. Entre los factores de riesgo para SDRA están los de daño pulmonar directo que son neumonía ya sea por infección bacteriana, viral o fúngica, aspiración de contenido gastrointestinal, contusión pulmonar, ahogamiento; daño pulmonar indirecto como sepsis de origen no pulmonar, pancreatitis, choque hemorrágico, gran quemado, tóxicos, transfusión de hemoderivados. Dentro de la fisiopatología lo divide en 3 etapas empezando por la fase exudativa que es resultado de la primera respuesta al daño pulmonar se caracteriza por inmunidad innata y daño del endotelio alveolar y de las barreras epiteliales provocando edema en el intersticio y el alveolo secretando enzimas proinflamatorias reclutando al alveolo monocitos, neutrófilos, macrófagos y activación de los linfocitos T que promueve la inflamación y daño tisular a nivel alveolar aumentando el edema, TNF promueve la agregación plaquetaria y la formación de microtrombos, también la coagulación intraalveolar y formación de membrana hialina. Posterior sigue una fase proliferativa la cual es esencial para la supervivencia del huésped que es una vez que la integridad del epitelio se ha restablecido, empieza la absorción del edema generado en la fase previa y la expansión transitoria de fibroblastos para formar una matriz provisional mientras proliferan las células progenitoras y los neumocitos tipo II para restablecer la anatomía y función alveolar, la etapa 3 que es la fibrótica donde hay un daño extenso y la reepitelización es inadecuada lo que ocasiona fibrosis intersticial e intraalveolar, perdiendo la funcionalidad, esta fase no sucede en todos los individuos y se asocia a requerimientos de ventilación mecánica y mayor mortalidad.^{10,11}

La citometría hemática es un estudio que analiza el número y morfología de las células de la sangre, entre las que se encuentran 3 líneas celulares, línea eritroide, mieloide y plaquetaria, es un estudio que es accesible en casi todo el mundo que proporciona información relevante sobre enfermedades degenerativas, inflamatorias y neoplásicas,

la sangre proporciona un ejemplo único de tejido que se puede analizar fácilmente con un grado de detalle cuantitativo que no está disponible en otro sistema de órganos.¹²

Los eritrocitos son las células más abundantes en la sangre siendo aproximadamente 94% de esta, siendo de $4.6-6.1 \times 10^{12}/L$ en hombres y $4.2-5.4 \times 10^{12}/L$ en mujeres, su forma es de discos bicóncavos, sin núcleo su tamaño es de 6.5-8.5 micrómetros de diámetro y 1.5-2.5 micrómetros de ancho, esto le da una capacidad única de intercambio gaseoso y la posibilidad de deformarse que le permite pasar por los capilares, la vida media de los eritrocitos en la circulación es de 120 días. Las principales funciones de los eritrocitos son el transporte de hemoglobina que tiene el oxígeno de los pulmones a los tejidos, permite que el dióxido de carbono se ha transportado de los tejidos a los pulmones principalmente en forma de bicarbonato, facilita el balance ácido base siendo el principal buffer del cuerpo. Los eritrocitos se producen en la médula ósea principalmente en los huesos planos, en el húmero y fémur, todas estas células son derivadas de células madre pluripotenciales que se van diferenciando paso a paso, produciendo varios tipos de células sanguíneas, solamente el 25% de la médula activa pertenece a los eritrocitos el resto es principalmente leucocitos que tienen una vida media mucho menor de horas a 21 días. Los eritrocitos pasan por un proceso en el que se hacen más pequeños, pierden su núcleo y adquieren la forma disco bicóncavo saliendo a la circulación sanguínea, con el paso del tiempo estos eritrocitos se dañan o pierden su forma y son secuestrados en el bazo y degradados a biliverdina y hierro que después son utilizados para la generación de nuevos eritrocitos.

La hemoglobina es una metaloproteína dentro del eritrocito responsable del 99% del transporte de oxígeno de los pulmones a los tejidos, está compuesto por 4 subunidades cada una contiene una cadena de globina y porfirina contenedora de hierro con el nombre de Hemo, cada Hemo contiene un átomo de hierro en su forma ferrosa, cada molécula de hemoglobina tiene 4 átomos de hierro que se unen a 4 moléculas de oxígeno, hay dos pares de cadenas de globulina en cada molécula de hemoglobina en los adultos lo normal es tener dos cadenas alfa y dos cadenas beta esto interfiere con la afinidad que tiene el oxígeno a la hemoglobina.¹³

En investigaciones recientes hay evidencia que sugiere que estas células tienen un papel importante en la inmunidad, siendo una de sus funciones la de fijar citocinas por

medio de los receptores DUFFY, se evidenciaron en los estudios de Lee y colaboradores que disminución de niveles de eritrocitos exhibe mayor cantidad de citocinas en el plasma y mayor activación de neutrófilos, otra de las funciones que se ha demostrado en recientes estudios es la fijación de DNA los cuales pueden generar que se liberen enzimas proinflamatorias por medio de lo TLR 9, se ha observado que en pacientes críticos el eritrocito modifica la forma de la membrana y su estructura perdiendo algunas de sus funciones así como liberación de grupos hemo que actúan como patrones asociados a daño favoreciendo la inflamación y sepsis, aun no se conocen bien los mecanismos de como realizan estas funciones, pero estudios en ratones han asociado a menor inflamación y respuesta inmune.¹⁴

En periodos de inflamación, las citocinas inflamatorias en especial la IL 6, interviene con el metabolismo del hierro principalmente por la activación de hepcidina que llevara a un secuestro de hierro sérico con aumento de niveles de ferritina, una disminución en la absorción de hierro a nivel intestinal, y una inadecuada eritropoyesis, también la inflamación ocasiona modificación en la estructura y función de los eritrocitos así como su vida media que se ve reflejada en alteración estructural, y niveles de hemoglobina.¹⁵

Los leucocitos en menor cantidad que los eritrocitos con un conteo de $4-11 \times 10^9/L$, hay varios tipos de leucocitos variando en tamaño, estructura y función, en conjunto forman la principal defensa del cuerpo ante infecciones, la principal división es en granulosa y no granulosa, entre las granulosa se encuentran los neutrófilos, eosinófilos y basófilos tienen forma ovalada y núcleo lobar, contienen gránulos citoplasmáticos. Los agranulocitos los cuales son linfocitos y monocitos. Los leucocitos tienen las características de migración desde la circulación a los tejidos, realizando sus funciones de defensa, de movimiento ameboide que le permite desplazarse por los tejidos, de liberar mediadores inflamatorios, y de fagocitar y absorber células y partículas. Los neutrófilos es la forma más común de leucocitos aproximadamente 50 - 70% se distinguen por ser polimorfonucleares, son células fagocíticas formando la primera línea de defensa del huésped contra infecciones bacterianas. neutrófilos liberan prostaglandinas que ocasionan aumento del flujo sanguíneo y permeabilidad, permitiendo daño en el área y causando mayor inflamación.

Los neutrófilos al haber una infección migran al sitio de infección llegando al endotelio activa la expresión de la "e" y "p" selectinas en el endotelio causando la adhesión de los neutrófilos seguido del rodamiento, aumentando la permeabilidad y el paso de

estos a los tejidos, al hacer apoptosis se liberan citocinas inflamatorias y asociado a los reactantes de oxígeno, realizan activación plaquetaria y adhesión tanto de plaquetas como de neutrófilos esto en condiciones desproporcionadas favorece la trombosis.

Los linfocitos son aproximadamente el 20-30% de los leucocitos, son responsables de la respuesta específica a una infección y se dividen en células B, linfocitos T y linfocitos NK, los cuales van a generar anticuerpos para un antígeno en específico, y los linfocitos T principalmente liberarán citocinas proinflamatorias para estimular la respuesta innata inmune.^{14,16}

Las plaquetas son células a nucleares de 2-4 micrómetros de diámetro, con una vida media de 7-10 días, la trombopoyesis ocurre en la médula ósea, proveniente de la línea de los megacariocitos. Los valores normales de plaquetas son de 150 a 400 x10⁹/L, sus funciones en la hemostasia y trombosis vienen de varios procesos iniciando por el proceso de adhesión posteriormente agregación, estimulando a los factores de coagulación y liberando una cascada de reacciones que culminan con la formación de un trombo, el cual posteriormente pasa por una degradación por medio de fibrinólisis para culminar con la reparación del endotelio, entre los factores que afectan esta función, hay extrínsecos como la disponibilidad local de plaquetas, el tipo de superficie donde se adhieren las plaquetas, la interacción con otras plaquetas, y factores intrínsecos como el tamaño y volumen de las plaquetas, los receptores de membrana que tiene, la edad plaquetaria. Estos factores tanto extrínsecos como intrínsecos se ven modificados en muchas circunstancias una de ellas es la inflamación desproporcionada, que ocasiona alteraciones en la coagulación generando trombosis o sangrados.¹⁷

2.2 Antecedentes

Se han realizado estudios buscando indicadores que orienten a la severidad y mortalidad en las fases tempranas de la enfermedad, Entre los factores de riesgo para mortalidad y severidad se encuentran la edad adulta, escala de SOFA alta, y el dímero D ayuda a detectar mal pronóstico en las etapas iniciales. Las comorbilidades como la diabetes e hipertensión se han asociado a factores de mal pronóstico en etapas tempranas, El género masculino se asociado a mayor mortalidad. la etnia es uno de los

factores de riesgo poco estudiados habiendo pocos estudios sobre hispanos en el cual se reportan que tienen mayor riesgo de contagio y menor mortalidad en comparación con asiáticos y europeos. De los factores de riesgo antes mencionados como la edad, las comorbilidades, se han descrito como posibles causas las alteraciones en la respuesta inflamatoria que esta ocasiona, con liberación de citocinas desregulada, otro de los factores como el dímero D y niveles plaquetarios se han asociado a alteraciones en las coagulopatías que pueden explicar una mayor mortalidad, todos estas causas se pueden ver reflejadas en los marcadores de la biometría hemática, tanto cuestiones inflamatorias como se evidencia en la tormenta de citoquinas donde se pueden ver afectadas las 3 líneas celulares, siendo el ancho de distribución eritrocitaria un marcador estudiado últimamente y relacionado con la inflamación crónica, a su vez marcadores de la biometría hemática se ven afectados en las alteraciones en la coagulación como se ha observado en los niveles de plaquetas y el volumen plaquetario el cual se a asociado a mayor activación plaquetaria en sepsis por inflamación desregulada.^{18,19,20,21}

La Hemoglobina es una proteína de la sangre con alto contenido de hierro y su función principal es el transporte de oxígeno, los valores normales según la OMS son mayor 12g/dl en mujeres no gestantes y mayor a 13g/dl en hombres, pero estos valores se pueden ver modificados por factores como la altura al nivel del mar, en SARS COV 2 se sugiere que hay interacción de proteínas ORF con la hemoglobina y que esta puede reducir la afinidad al oxígeno como los valores de hemoglobina, por lo tanto los niveles de hemoglobina pueden ser un marcador pronóstico en pacientes con SARS COV 2.²²

Las plaquetas desempeñan un papel complejo en la sepsis. Las plaquetas activadas secretan componentes claves de la coagulación y las cascadas inflamatorias. Las plaquetas expresan una familia de receptores de señalización, conocidos como receptores de tipo Toll (TLR), que reconocen una variedad de estructuras moleculares que se encuentran en las bacterias, virus y hongos. El reconocimiento de estas moléculas conduce a la producción de citoquinas proinflamatorias. La expresión de TLR en las plaquetas tiene un papel que desempeñar durante la inflamación infecciosa. En un estudio en el 2015 en México se concluyó que los pacientes con sepsis tienden

a tener un VPM mayor a 7.5 fL que los que no tienen sepsis, y se correlaciono con el valor de PCR que sugiere respuesta Inflamatoria.^{23,24}

El ancho de distribución de glóbulos rojos (ADE) es un índice de variación del volumen de eritrocitos (es decir, anisocitosis). Se incluye convencionalmente en un hemograma completo estándar. El valor de este parámetro aumenta en paralelo con la anisocitosis. Se incrementa convencionalmente en pacientes con anemia atribuible a deficiencia de hierro, deficiencia de ácido fólico / vitamina B12, pacientes con trastornos autoinmunes, síndrome mielodisplásico, anemia hemolítica, insuficiencia hepática, enfermedad de células falciformes y transfusiones de sangre. El valor de ADE aumenta entre los pacientes transfundidos de glóbulos rojos y un valor de corte de ADE para predecir la mortalidad de los pacientes críticamente enfermos fue mayor en comparación con los pacientes no transfundidos. El rango normal de ADE es de 11,5 a 14,5% sin escenarios clínicos que produzcan ADE <11,5%. Cualquier proceso que resulte en la liberación de reticulocitos en la circulación aumentará el valor de ADE. En un estudio de Lancet se demostró que valores mayores a 14.5% se asocia a mayor mortalidad en pacientes con COVID-19 como factor independiente de mortalidad.²⁵

El índice neutrófilo linfocítico es un indicador de respuesta inflamatoria sistémica en una citometría hemática, la cual aumenta con progresión de la enfermedad, el conteo de linfocitos refleja el estado inmune del paciente, pero se decremento no siempre refleja progresión de la enfermedad, en estudios recientes se ha demostrado que el índice neutrófilo linfocítico es más confiable para predecir la sobrevivencia que el conteo de linfocitos y neutrófilos solos, el valor normal en personas sanas es de 1.65, en un metaanálisis se demostró que pacientes con aumento del índice neutrófilo linfocito, tienen peor pronóstico en sobrevida. En SARS COV 2 hay estudios donde existe aumento del índice neutrófilo linfocito en infección por SARS COV 2 grave y Crítica con valor de 3.13.²⁶

III. Planteamiento del problema

En la actualidad se desconoce certeramente el pronóstico de pacientes afectados por neumonía atípica por SARS-COV2.

Se plantea que investigar marcadores bioquímicos que sean de fácil acceso tales como la cuenta leucocitaria, linfocitos, neutrófilos, hemoglobina, ancho de distribución eritrocitaria, plaquetas, volumen plaquetario medio e índice de neutrófilo/linfocito medidas por citometría hemática contribuirían a conocer el comportamiento y desenlace entre pacientes afectados con la nueva enfermedad, COVID-19.

Estas características se utilizarán para predecir, síndrome de distrés respiratorio y/o muerte.

IV. Justificación

Se ha demostrado confiablemente en estudios previos que el incremento del volumen plaquetario medio se relaciona, directamente con un mal pronóstico en pacientes con enfermedades, cardiovasculares inmunológicas entre otras, en este proyecto va encaminado a determinar la relación directa de los parámetros de la citometría hemática con el pronóstico clínico en sujetos afectados por SARS COV 2.

3.1 Pregunta de investigación

¿Cuál es la asociación de cuenta leucocitaria, linfocitos, neutrófilos, hemoglobina, ancho de distribución eritrocitaria, plaquetas, volumen plaquetario medio e índice de neutrófilo/linfocito medidas por citometría hemática con la mortalidad a 30 días de los sujetos afectados por neumonía atípica por SARS COV2?

V. Hipótesis

Hipótesis alterna:

En las características hematológicas; la cuenta leucocitaria, linfocitos, neutrófilos, hemoglobina, ancho de distribución eritrocitaria, plaquetas, volumen plaquetario medio

e índice de neutrófilo/linfocito medidas por citometría hemática están asociadas a mayor mortalidad a 30 días de los sujetos afectados por neumonía atípica por SARS COV2

Hipótesis nula:

En las características hematológicas; la cuenta leucocitaria, linfocitos, neutrófilos, hemoglobina, ancho de distribución eritrocitaria, plaquetas, volumen plaquetario medio e índice de neutrófilo/linfocito medidas por citometría hemática no están asociadas a mayor mortalidad a 30 días de los sujetos afectados por neumonía atípica por SARS COV2

VI. Objetivo General

Investigar la asociación de las características hematológicas; la cuenta leucocitaria, linfocitos, neutrófilos, hemoglobina, ancho de distribución eritrocitaria, plaquetas, volumen plaquetario medio e índice de neutrófilo/linfocito medidas por citometría hemática con la mortalidad a 30 días en sujetos afectados por neumonía atípica por SARS COV2

VII. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Objetivos específicos:

1. Realizar el diagnóstico de neumonía atípica por COVID19 mediante RT-PCR
2. Realizar el registro de parámetros de laboratorio, clínicos en sujetos con neumonía atípica por SARS COV2
3. Determinar los valores de la citometría hemática
4. Identificar la evolución de pacientes a 30 días en sujetos afectados por neumonía atípica por SARS COV2

VIII. Metodología

8.1 Tipo de estudio

Retrospectivo, analítico, transversal, observacional. (Casos y Controles anidado en una cohorte) Objeto del estudio Clínico

Población de Estudio

Hombres y mujeres mayores de 18 años de edad diagnosticados con infección por SARS COV2 de los hospitales de la secretaria de la Ciudad de México en el periodo de Mayo-Noviembre 2020

Criterios de inclusión

- Hombres y mujeres
- Sujetos mayores de 18 años
- Sujetos con diagnóstico confirmado de neumonía atípica por COVID-19 con prueba qRT-PCR de muestra nasal positiva

Criterios de no inclusión

- Pacientes que se hayan transfundido en los últimos 3 meses
- Pacientes que se conozcan con cáncer

Criterios de eliminación

- presentación de algún criterio de no inclusión durante la realización del estudio

8.3 Muestra

Muestra no probabilística, se realizó el cálculo del tamaño de la muestra empleando la siguiente fórmula

Con una población infinita, estimada con base en una proporción

$$n = Z_a^2 p(1-p) / d^2$$

Donde:

n = tamaño de la muestra

Z_a^2 = nivel de confianza 1.96 (con seguridad del 95%)

p = proporción de elementos que poseen la característica de interés (al no conocerse una prevalencia exacta se tomará 50%)

q = 1-p (1-0.05 = 0.95) o probabilidad de fracaso

d = error máximo tolerable (también conocido como precisión o "d") rango de 15-20%.

Se tomará 18%

$$n = \frac{Z_a^2 \times p \times q}{d^2}$$

Entonces.

$$n = (1.96)^2 = 3.8416 * 0.22 * 0.78 / 0.15^2 =$$

$$0.18^2$$

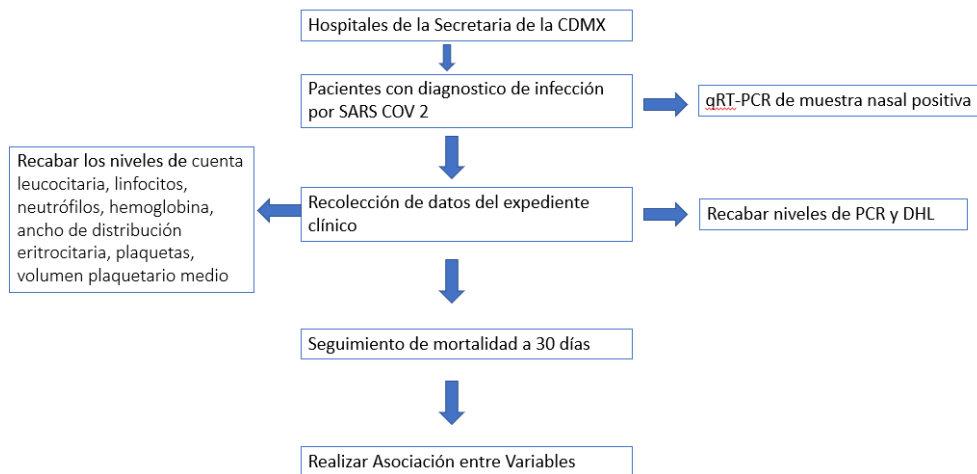
$$n = (3.8416) (0.66) / 0.022)$$

$$n = 30 \text{ pacientes}$$

8.4 Tipo de muestreo y Estrategias de Reclutamiento

Muestreo no probabilístico

Flujograma



8.5 Variables

VARIABLE	TIPO de variable	Definición operativa	Unidad de Medida	Instrumento de medición
Ancho de distribución eritrocitario	CUANTITATIVA CONTINUA	La variación del volumen y tamaño de los glóbulos rojos	PORCENTAJE	Prueba de laboratorio
Volumen plaquetario medio	CUANTITATIVA CONTINUA	Tamaño promedio de las plaquetas	FEMTOLITRO	Prueba de laboratorio
Leucocitos absolutos	CUANTITATIVA CONTINUA	conteo de leucocitos en muestra de sangre	No de células por mm ³	Prueba de laboratorio
Neutrófilos absolutos	CUANTITATIVA CONTINUA	Conteo de neutrófilos en una muestra de sangre	No de células por mm ³	Prueba de laboratorio
Linfocitos absolutos	CUANTITATIVA CONTINUA	conteo de linfocitos en una muestra de sangre	No de células por mm ³	Prueba de laboratorio
Índice neutrófilo linfocito	CUANTITATIVA CONTINUA	Razón entre el conteo absoluto de neutrófilos y linfocitos	No de células por mm ³	Prueba de laboratorio
Hemoglobina	CUANTITATIVA	hemoproteína presente en	g/dl	Prueba de laboratorio

	CONTINUA	eritrocitos		
Plaquetas	CUANTITATIVA CONTINUA	Células sanguíneas responsables de la coagulación	No de células por mm ³	Prueba de laboratorio
Deshidrogenasa Láctica	CUANTITATIVA CONTINUA	Enzima que actúa sobre piruvatos y lactatos	mg/dL	Prueba de laboratorio
Proteína C reactiva	CUANTITATIVA CONTINUA	Proteína plasmática circulante	mg/dL	Prueba de laboratorio
SEXO	Cualitativa nominal dicotómica	Conjunto de características físicas que separa a la población en géneros	Hombre Mujer	Cuestionario
EDAD	CUANTITATIVA CONTINUA	Tiempo que pasa desde el nacimiento hasta el día de ingreso al estudio	Cuestionario	Cuestionario
Desenlace	Cualitativa nominal dicotómica	Evento final al día 30	Sobrevivió No sobrevivió	Expediente

8.6 Mediciones e instrumentos de medición

Se recolectaron los datos clínicos de 80 pacientes adultos, 46 hombres y 34 mujeres ingresados de mayo – noviembre 2020 en nuestra institución por infección por COVID 19 con firmada por prueba qRT-PCR de muestras nasales, además de presentar clínica compatible y estudio de imagen tomografía de tórax o radiografía de tórax sugestivas de la enfermedad, todos los pacientes recibieron un tratamiento similar, Trombo profilaxis, inmunomodulador, antipiréticos en caso necesario, y oxígeno suplementario.

No se incluyeron los pacientes que habían tenido transfusión en los 3 meses previos o que tuvieran antecedente o sospecha de cáncer.

se recolectaron las características epidemiológicas y demográficas de los pacientes, se

tomaron exámenes de laboratorio al ingreso en los que se incluyó biometría hemática, PCR, DHL. Se calculó el índice neutrófilo/Linfocito. Los análisis bioquímicos se realizaron con el analizador químico DxC 700 AU. Todos los ensayos de laboratorio habían completado el programa de normalización y certificación, Se evalúa la proporción de saturación parcial de oxígeno/ Fracción de Oxígeno Inspirado. se dio un seguimiento a 30 días para valorar la mortalidad en la población estudiada.

8.7 análisis Estadístico

Para la realización de la estadística descriptiva, se recolectaron los datos de edad, sexo, comorbilidades, resultados de laboratorio, mortalidad en los siguientes 30 días del diagnóstico. Posteriormente se organizaron en un cuadro de tabulación múltiple descriptivo. El análisis de datos estadístico se realizó en la base de datos SPSS versión 20. Para determinar si la distribución de los datos es normal se realizó la prueba de Shapiro-Wilks a cada una de las variables estudiadas. Cuando la distribución de los datos fue normal se empleó la prueba “t” de Student para muestras independientes, cuando la distribución no presentó normalidad se empleó la prueba no paramétrica U de Mann Whitney. El análisis estadístico de los datos categóricos se realizó con la prueba de Chi-cuadrado de Pearson. Para estudiar la asociación de los componentes de la biometría hemática y el índice Neu/Lin se determinó el área bajo la curva (AUC) los que tuvieron significancia estadística, se calculó el índice de Youden para puntos de corte óptimos y posterior se realizaron estudios de Chi cuadrada para calcular la razón de momios para mortalidad a 30 días. Se realizaron análisis de regresión logística binomial univariada y multivariada previo al cumplimiento de los supuestos de linealidad, no multicolinealidad, independencia de errores y separación completa de variables. Y se realizó análisis de supervivencia con Kaplan y Meier y regresión de COX para aquellas variables que tuvieron significancia estadística y se asociaron a mortalidad, obteniendo un Hazard Ratio (HR).

IX IMPLICACIONES ÉTICAS

Investigación con riesgo mínimo, según lo descrito en el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud: “Estudios prospectivos que emplean el riesgo de datos a través de procedimientos comunes en

exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios, entre los que se consideran: pesar al sujeto, pruebas de agudeza auditiva; electrocardiograma, termografía, colección de excretas y secreciones externas, obtención de placenta durante el parto, colección de líquido amniótico al romperse las membranas, obtención de saliva, dientes deciduales y dientes permanentes extraídos por indicación terapéutica, placa dental y cálculos removidos por procedimiento profilácticos no invasores, corte de pelo y uñas sin causar desfiguración, extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud, con frecuencia máxima de dos veces a la semana y volumen máximo de 450 mL en dos meses, excepto durante el embarazo, ejercicio moderado en voluntarios sanos, pruebas psicológicas a individuos o grupos en los que no se manipulará la conducta del sujeto, investigación con medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico, autorizados para su venta, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas y que no sean los medicamentos de investigación que se definen en el artículo 65 de este Reglamento, entre otros.²⁷

X RESULTADOS

10.1 Características demográficas de los sujetos de estudio

En el periodo de agosto a noviembre del 2020 en hospitales de la secretaria de la CDMX Se reclutaron a 80 pacientes infectados con SARS-CoV2 con qRT-PCR positiva de los cuales 59 sobrevivieron y 21 no sobrevivieron. En la tabla 1 se muestran las características demográficas de los pacientes estudiados. La edad promedio fue de 56 años sin diferencia entre los pacientes sobrevivientes y no sobrevivientes($p=0.1$).

En cuanto a las comorbilidades, el 47.5% tuvieron diabetes tipo 2; el 35% tenía hipertensión arterial sistémica por historia. Ninguno de los pacientes presentó enfermedades crónicas a nivel hepático o renal.

En la población la mayoría requería oxígeno suplementario 85% vs 15% que no lo requirió, 20 (15%) pacientes tenían puntas nasales al ingreso, 24 (30%) tenían mascarilla simple, 10 (12.5%) con mascarilla reservorio, 5 (6.3%) ameritaron puntas nasales de alto flujo y 9 (11.3%) requirieron apoyo mecánico ventilatorio a su ingreso. No hubo diferencia en el número de pacientes con diabetes tipo 2 entre los pacientes

que sobrevivieron y no sobrevivieron ($p=0.124$) tampoco hubo diferencias en los pacientes con hipertensión en sobrevivida ($p=0.729$).

10.2 Comparación entre personas sobrevivientes y no sobrevivientes a 30 días

Se dividieron a los pacientes 2 grupos comparativos en sobrevivientes y no sobrevivientes a 30 días a partir del diagnóstico clínico confirmado posteriormente mediante prueba PCR, se realizó citometría hemática en todos los sujetos para posteriormente realizar la comparación de los marcadores de la citometría hemática con la mortalidad a 30 días.

Las características poblacionales de los pacientes la edad con medias de 55.3 vs 62.16; $p= 105$, el género con mayor porcentaje de hombres en los pacientes sobrevivientes 52% vs 47.5% en mujeres y en no sobrevivientes 71.4% vs 28.6%, con una diferencia en genero no significativa $p=0.13$, en cuanto a comorbilidades la diabetes con porcentajes de 42.4% vs 61.9% $p=0.12$ y la hipertensión con 38.1% vs 33.9% $p=0.72$ sin diferencia significativa para mortalidad a 30 días, en cuanto a los marcadores de severidad como la PCR y DHL si hay diferencia significativa con mayor nivel de PCR para mortalidad a 30 días con mediana de 22.36 vs 10.5 $p=0.004$ y DHL con mediana de 434 vs 305; $p= 0.004$ con comparación con los sobrevivientes, y un menor nivel de índice SaO₂/FiO₂ con mediana de 135 vs 248; $p =0,001$ tuvo diferencia significativa a mortalidad a 30 días.

La cuenta leucocitaria mostro una mediana de $11.4 \times 10^3/\text{dl}$ vs $8.5 \times 10^3/\text{dl}$ no mostrando diferencia significativa con una $p=0.17$, el conteo absoluto de neutrófilos con mediana de $9.8 \times 10^3/\text{dl}$ vs $6.7 \times 10^3/\text{dl}$; $p=0.10$ sin diferencia significativa, conteo absoluto de linfocitos disminuido se asoció a mayor mortalidad a 30 días con mediana de $08 \times 10^3/\text{dl}$ vs $1.1 \times 10^3/\text{dl}$ con $p=0.048$, la hemoglobina con medianas de 14.2 vs 14.6; $p=0.36$, el ancho de distribución eritrocitaria con mediana de 14% vs 14.6%; $p=0.14$, el conteo de plaquetas con mediana de $232 \times 10^3/\text{dl}$ vs $250 \times 10^3/\text{dl}$; $p= 0.18$, Volumen plaquetario medio con media de 9.26 fl vs 9.13 fl; $p= 0.77$ no tuvieron diferencia significativa para mortalidad a 30 días, el índice neutrófilo/linfocito tuvo Asociación con mortalidad con medianas 11 vs 6.3; $p=0.008$ para mortalidad a 30 días. Los pacientes que fallecieron en 30 días presentaron menos niveles de linfocitos (0.8

$\times 10^3/\mu\text{L}$ vs $1.1 \times 10^3/\mu\text{L}$; $p=0.000$), mayor índice neutrófilos/linfocito (11 vs 6.9; $p=0.000$), mayor nivel de proteína c reactiva (PCR) (21.86 mg/dL vs 10.5 mg/dL; $p=0.004$), deshidrogenasa láctica (DHL) (413 vs 305; $p=0.002$), menores niveles de SA/FI (135 vs 240; $p=0.001$), en comparación con los pacientes que sobrevivieron. (Tabla 2) (Tabla 3)

10.3 Asociación de los marcadores de la biometría hemática con mortalidad a 30 días

El siguiente paso fue analizar la curva ROC con respecto a mortalidad en los 30 días encontrando para nivel elevado de leucocitos un Área bajo la curva (ABC) de 0.578; $p=0.31$, neutrófilos con ABC 0.594; $p=0.22$, para menor nivel de linfocitos con ABC de 0.66; $p=0.048$, IC 95% 0.51-0.77) (figura 1) con un el índice neutrófilo/linfocítico un AUC de 0.673 estadísticamente significativa ($p=0.025$, IC 95% 0.55 – 0.796) (figura 2). En los niveles menores de hemoglobina se tuvo un ABC 0.567; $p=0.36$, con menor Ancho de distribución eritrocitario con ABC 0.6; $p=0.14$, menores niveles de plaquetas con ABC .59; $p=0.18$, con mayores niveles de volumen plaquetario medio con ABC 0.518; $p=0.8$ no tuvieron significancia estadística con p mayores a 0.05 por lo tanto no tuvieron asociación con mortalidad a 30 días.(Tabla 4)

De en los marcadores de la biometría que cumplieron significancia con $p < 0.05$, Se determinó con el cálculo del índice de Youden el punto de corte con mayor sensibilidad y especificidad obteniendo de Neu/Lin de 3.88 con una sensibilidad de 99 % y una especificidad de 35.6% para mortalidad se calculó un razón de momios 8.57 (IC 1.21 – 60.28; $p=0.003$) linfocitos con punto de corte de 0.8 con una sensibilidad de 69.5 % y una especificidad de 57.1% para mortalidad a 30 días con razón de momios 2.2 (IC 1.06 – 4.64; $p=0.030$). (Tabla 5)

Se realizó un análisis de regresión logística binomial multivariado con las variables que tuvieron significancia estadística, en el que se observó que un índice neutrófilo/linfocito > 4 (RR 16.91, IC 1.6 – 178.1; $p=0.019$) en comparación con nivel de neutrófilos > 5.15 (RR 11.4, IC 1.39 – 93.5; $p=0.023$); ajustados por género, DM y HAS, y elementos de la biometría hemática estudiados tuvieron significancia estadística y asociación a mortalidad, con nivel de linfocitos < 0.85 (RR 2.85, IC 0.79- 10.23; $p=0.1$) sin diferencia

significativa (Tabla 6). Se asociaron variables de PCR y DHL con el índice neutrófilo linfocito con un RR 16.02 (IC 1.14-224.5; P= 0.05) para mortalidad a 30 días (Tabla 7). Por último, se realizó una curva de supervivencia de Kaplan y Meier y una regresión de Cox con mortalidad a 30 días y valores de índice neutrófilo linfocítico >4 con una P= 0.02 con un Hazard Ratio de 10.86 con IC 95% (1.44-81)./Figura 3)

XI. Discusión

En México hasta el 29 de junio de 2021 se han reportado una cantidad de 2,513,164 casos acumulados con un total de 232,803 decesos.

Los hospitales con los que contamos no cuentan con estudios bioquímicos como PCR, Dímero D, Ferritina, IL-6 de manera rutinaria que son los marcadores asociados a severidad, pero si contando con estudios de rutina como son la citometría hemática, el cual algunos marcadores e índices se asocian a mortalidad.

Hay diversos factores de riesgo para mortalidad, Cai ^{H19} quien reporto que los hombres tiene una mayor prevalencia de severidad del cuadro 67 vs 33% en comparación con las mujeres similar a lo reportado en este estudio y que también se asoció a mayor mortalidad en hombres 71 vs 28.6% de las mujeres en mortalidad a 30 días.

En estudio de Zhou F y colaboradores las comorbilidades como son la diabetes 31% vs 14%; p 0.005 y la hipertensión 48% vs 23%; p0.0008 se asociaron a mayor mortalidad 48% vs 23%; p0.0008, dichos resultados son similares a los reportados por Albitar y colaboradores con hombres (OR, 1.607; 95% IC, 1.002–2.576), hipertensión (OR, 3.576; 95% IC, 1.694–7.548), diabetes (OR, 12.234; 95% IC, 4.126–36.272) a diferencia de nuestro estudio que no mostro diferencias significativas en relación a la edad, diabetes e hipertensión, esto puede ser debido a las diferencias en las muestras que en la de los estudios anteriores son más grandes que este pudiendo caer en el error alfa estadístico, también la diferencia radica en la población estudiada ya que el estudio de Sze y colaboradores se reportó que existe una mayor mortalidad en personas asiáticas que en personas hispanas.

En cuanto a la Asociación de los marcadores de la biometría hemática con mortalidad Danying Liao y colaboradores asociaron a niveles más altos de leucocitos a mayor

mortalidad $10.8 \text{ cel } \times 10^9/\text{L}$ vs $6.4 \text{ cel } \times 10^9/\text{L}$; $p < .0001$, conteo absoluto de neutrófilos $10.6 \text{ cel } \times 10^9/\text{L}$ vs $6,49 \text{ cel } \times 10^9/\text{L}$; $p < .0001$, menores niveles de linfocitos se asociaron a mayor mortalidad $0.50 \text{ cel } \times 10^9/\text{L}$ vs $0.87 \text{ cel } \times 10^9/\text{L}$; $p < .0001$, y un índice de neutrófilo/Linfocito 17.98 vs 5.6 ; $p < 0.001$ y un índice neutrófilo/linfocito mayor 9.13 se asoció a mayor mortalidad (≥ 9.13 ; OR 5.39 [95% CI $1.70-17.13$], $p = 0.0042$), similar a nuestro estudio donde el índice neutrófilo/linfocito se asoció a mayor mortalidad, dependiente principalmente por los niveles altos de neutrófilos, con puntos de cortes distintos, nuestro punto de corte del índice neutrófilo linfocito fue de >4 y en el estudio multivariado fue un factor independiente de riesgo para mortalidad, y al igual que la literatura es más confiable que los niveles, de leucocitos, neutrófilos y linfocitos por si solos. Esto puede ser debido al secuestro de linfocitos en el endotelio alveolar y la proliferación de neutrófilos por los mediadores inflamatorios que libera el huésped ante una respuesta excesiva que se observa en esta infección.

En cuanto a la hemoglobina y el RDW nuestro estudio no mostro diferencias significativas en cuanto a mortalidad, a diferencia de estudios como el de Liao y colaboradores analizaron 466 con niveles menores de hemoglobina tuvieron una mayor mortalidad Hb 10.3 g/L vs 11.9 g/L $p < 0.001$, y Foy y colaboradores que en un estudio de 1641 pacientes donde se asoció el ancho de distribución eritrocitaria de más de 14.5% con una mayor mortalidad en pacientes con COVID 19, con un Riesgo relativo de 2.73 $p < 0.001$, a diferencia de nuestro estudio que no hay diferencias significativas entre el ancho de distribución eritrocitario y la mortalidad. Esto puede ser debido a las diferentes causas que pueden causar un aumento en el RDW, desde deficiencia de hierro, sangrado, el cual se ha reportado que en la anemia por inflamación que hay aumento de hepcidina y ferritina como en los pacientes con esta enfermedad, puede o no estar Elevado el ancho de distribución eritrocitario y es más común verlo en deficiencia de hierro.

En un estudio en México por Armando Sánchez y colaboradores se asoció que niveles mayores de 7.5 fL de volumen plaquetario medio, se asoció a mayor prevalencia de sepsis y mayor mortalidad en pacientes con infección, en este estudio no tuvo diferencias significativas, esto puede ser debido similar al ancho de distribución eritrocitaria que puede ser muy variable de persona en persona, y hay varios mecanismos que lo puedan provocar.

En cuanto el nivel de plaquetas se asoció que niveles menores a $100 \text{ cel } \times 10^9/\text{L}$ se asoció a mayor mortalidad con **OR 8.33 (2.56–27.15); $p=0.00045$** , en nuestro estudio se ocupó el punto de corte de $150 \text{ cel } \times 10^9/\text{L}$ reportado en la literatura como límite de normalidad inferior, el cual no tuvo diferencia significativa, el cual si se bajan los puntos de corte a 100 o $50 \text{ cel } \times 10^9/\text{L}$ podría asociarse a mayor mortalidad como se reporta en varios estudios.

La inflamación y los estados procoagulantes son algunas de las causas por las que las personas con infección por COVID 19 fallecen o empeoran su pronóstico, esto modifica las características funcionales y estructurales y también los niveles de los marcadores de la biometría hemática, existen muchas causas por las cuales se puedan alterar entre ellas la inflamación aguda, enfermedades crónicas, cáncer, enfermedades autoinmunes, la alimentación, los estilos de vida, la altura a nivel del mar etc. También cuando se analiza mortalidad se tienen que tomar varios elementos en cuenta que en este estudio no cuenta como lo es el tratamiento que llevo cada paciente, quienes presentaron sepsis o el tipo de daño a órgano blanco que en este estudio no abarca, el uso de escalas pronosticas.

XII. Conclusiones

Se concluye que hay marcadores demostraron estar asociados mortalidad a 30 días como es el conteo absoluto de linfocitos y con mayor relevancia índice neutrófilo/linfocito que se puede obtener en cualquier hospital de segundo nivel. Se sugiere como punto de corte para población de la CDMX de mayor a 4 es altamente sensible para mortalidad.

XIII. Limitaciones del estudio

Una de las limitaciones del presente estudio es la falta de información sobre la cuenta leucocitaria, linfocitos, neutrófilos, hemoglobina, ancho de distribución eritrocitaria, plaquetas, volumen plaquetario medio e índice de neutrófilo/linfocito antes de la infección, por lo que se desconoce si la alteración se presentó antes o durante la infección por SARS-CoV 2. Otra limitación es el tamaño reducido de la muestra por lo que se puede estar ante un error estadístico tipo II.

XIV. Perspectivas

Dentro de las perspectivas se encuentran correlacionar los indicadores clínicos y bioquímicos de severidad con la citometría hemática los pacientes previo y posterior a la infección a la infección por SARS-CoV2. Así como también la diferencia en los

marcadores de la biometría hemática antes del inicio de los síntomas y correlacionarlo con severidad del cuadro y mortalidad. También sería interesante correlacionarlo con la carga viral en distintas fases de la infección dado que se tiene relación con su i su participación en el aclaramiento viral es a favor a través respuesta inmunológica.

XV. Bibliografía

1. Nicholas J. Beeching, Tom E. Fletcher, Robert Fowler. BMJ Best Practice. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. 2020 May [cited 2020 May 5]. Available from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000168>
2. WHO. Country & Technical Guidance – coronavirus disease (COVID-19). Geneva: World Health Organization; 2020.
3. WHO. Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions. Scientific brief, 9 July 2020. Geneva: World Health Organization; 2020
4. Gandhi RT, Lynch JB, del Rio C. Mild or moderate Covid-19. *NEJM*. 2020;383(18):1757-1766
5. Liu Y, Yan LM, Wan L, Xiang TX, Le A, Liu JM, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis*. 2020
6. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020;
7. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19). Situation Report - 106 [Internet]. 2021 JUNE
8. Unidad de Inteligencia Epidemiológica y Sanitaria (UIES). Comunicado Técnico Diario COVID-19 México [Internet]. 2021 JUNE [cited 2020 JUNE 29]. Available from: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/550501/Comunicado_Tecnico_Diario_COVID-19_2021.06.29.pdf
9. Tay, M. Z., Poh, C. M., Rénia, L., MacAry, P. A., & Ng, L. (2020). The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nature reviews. Immunology*, 20(6), 363–374. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>
10. Thompson T, Chambers R, Liu K. Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 2017;377:562-72.
11. Riviello ED, Kiviri W, Twagirumugabe T, et al. Hospital incidence and outcomes of the acute respiratory distress syndrome using the Kigali modification of the Berlin Definition. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(1):52-9.

12. Ryan DH. Examination of Blood Cells. Kaushansky K, Beutler E, Lichtman MA, Kipps TJ, Seglisohn U, Prchal J editores. Williams Hematology 8th ed. McGraw Hill 2010 11 24
13. Minors d. Physiology of red and white blood cells. Anaesthesia & Intensive Care Medicine. Volume 5, Issue 5, 2004;174-178.
14. Anderson, H. L., Brodsky, I. E., & Mangalmurti, N. S. (2018). The Evolving Erythrocyte: Red Blood Cells as Modulators of Innate Immunity. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 201(5), 1343–1351.
15. Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. *Blood*. 2019 Jan 3;133(1):40-50.
16. Kapoor, S., Opneja, A., & Nayak, L. (2018). The role of neutrophils in thrombosis. *Thrombosis research*, 170, 87–96.
17. van der Meijden, P., & Heemskerk, J. (2019). Platelet biology and functions: new concepts and clinical perspectives. *Nature reviews. Cardiology*, 16(3), 166–179.
18. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062
19. Cai H. (2020). Sex difference and smoking predisposition in patients with COVID-19. *The Lancet. Respiratory medicine*, 8(4), e20
20. Albitar, O., Ballouze, R., Ooi, J. P., & Sheikh Ghadzi, S. M. (2020). Risk factors for mortality among COVID-19 patients. *Diabetes research and clinical practice*, 166, 108293. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108293>
21. Liao, D., Zhou, F., Luo, L., et al. (2020). Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study. *The Lancet. Haematology*, 7(9), e671–e678.
22. Daniel, Y., Hunt, B. J., Retter, et al. (2020). Haemoglobin oxygen affinity in patients with severe COVID-19 infection. *British journal of haematology*, 190(3), e126–e127.
23. Sanchez A, et al., utilidad del volumen plaquetario medio para descartar sepsis. *Rev Asoc Mex Med Crit Ter Int* 2016;30(2):87-94
24. Zhong, Q., & Peng, J. (2021). Mean platelet volume/platelet count ratio predicts severe pneumonia of COVID-19. *Journal of clinical laboratory analysis*, 35(1)
25. Foy BH, Carlson JCT, Reinertsen E, et al. Association of Red Blood Cell Distribution Width With Mortality Risk in Hospitalized Adults With SARS-CoV-2 Infection. *JAMA Netw Open*. 2020;3(9):e2022058.
26. Liu, J., Liu, Y., Xiang, P., et al. (2020). Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *Journal of translational medicine*, 18(1), 206. REGLAMENTO DE LA LEY GENERAL DE SALUD EN MATERIA DE INVESTIGACION PARA LA SALUD. [citado el 15 de

febrero de 2020] Disponible en:

<http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlqsmis.html>.

27. Sze, S., Pan, D., Nevill, C. R. Ethnicity and clinical outcomes in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*, 29, 100630.

Índice de tablas

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes estudiados con COVID-19

	Global 80
Edad	56.19 (13.62±)
Genero	
Mujer	34 (42.5%)
Hombre	46 (57.5%)
Diabetes	38 (47.5)
HAS	28 (35%)
Leucocitos	9.45(6.35- 12.91)
Neutrófilos	7.6(4.55-10.85)
Linfocitos	1.1(0.7-1.32)
Neu/Lin	7.95 (3.47-12.38)
Hemoglobina	14.5 (13.45-15.97)
ADE	14.4 (13.4-15.5)
Plaquetas x 10³	242(185-313)
Volumen Plaquetario medio	9.17(1.14±)
Defunción	21 (26.3%)
Dispositivo	
Sin O2	12 (15%)
Puntas Nasales	20 (25%)
Mascarilla Simple	24(30%)
Mascarilla Reservorio	10(12.5%)
Puntas nasales de alto flujo	5 (6.3%)
Ventilación mecánica	9 (11.3%)
PCR	14.73(6.19-22.9)
DHL	321(248-464)
SAO2/FIO2	197 (167-295)

Los datos son expresados en media \pm desviación estándar o mediana (rango intercuartil).

Abreviaturas: HAS, Hipertensión arterial sistémica; DHL, Lactato deshidrogenasa; Neu/Lin, índice neutrófilo / linfocito; PCR, proteína C reactiva; SaO2/FiO2, Saturación/Fracción inspirada de oxígeno; ADE, Ancho de distribución eritrocitario.

Tabla 2. Características clínicas entre sobrevivientes y no sobrevivientes

	Sobrevivientes (DE) 59 pacientes	No sobrevivientes (DE) 21 pacientes	p
Edad	55.31(13.55±)	62.16 (12.37)	0.105*
Genero			0.123***
Mujer	28(47.5%)	6 (28.6%)	
Hombre	31(52.5%)	15(71.4%)	
Diabetes	25 (42.4%)	13 (61.9%)	0.124***
HAS	20 (33.9%)	8 (38.1%)	0.729***
PCR	10.5(4.1-20.2)	22.36(12.8-27.1)	0.004**
DHL	305(238-392)	434(337.5-557.7)	0.002**
SAO2/FIO2	248 (184-313)	135(99-188)	0.001**

Los datos son expresados en media ± desviación estándar o mediana (rango intercuartil).

El valor de p se derive de *prueba t de student **U Mann Whitney; ***Chi-cuadrada. Los valores de p con significancia estadística se muestran en negritas ($p < 0.05$).

Abreviaturas: HAS, Hipertensión arterial sistémica; DHL, Lactato deshidrogenasa; PCR, proteína C reactiva; SaO₂/FiO₂, Saturación/Fracción inspirada de oxígeno.

Tabla 3 Comparación de los pacientes Sobrevivientes y no sobrevivientes con SARS COV 2

	Sobrevivientes (DE) 59 pacientes	No sobrevivientes (DE) 21 pacientes	p
Leucocitos	8.5 (5.7-8.5)	11.4(9-12.5)	0.172**
Neutrófilos	6.7 (4.1-11.4)	9.82 (7.2-10.8)	0.109**
Linfocitos	1.1 (0.8-1.4)	0.8(0.6-1.15)	0.048**
Neu/Lin	6.3 (2.94-10.9)	11(7.6-15.91)	0.008**
Hemoglobina	14.6 (13.6-16)	14.2(12.3-15.8)	0.361**
ADE	14.8(13.4-15.6)	14 (13.2-14.75)	0.147**
Plaquetas x 10³	250 (193-321)	232(146.5-302)	0.188**
Volumen Plaquetario Medio	9.13 (1.18)	9.26(1.15)	0.776*

Los datos son expresados en media \pm desviación estándar o mediana (rango intercuartil).

El valor de p se derive de *prueba t de student **U Mann Whitney; ***Chi-cuadrada. Los valores de p con significancia estadística se muestran en negritas ($p < 0.05$).

Abreviaturas: Neu/Lin, índice neutrófilo / linfocito; ADE, Ancho de distribución eritrocitario.

Tabla 4 Áreas Bajo la Curva

Variab	Área bajo la curva	P
Leucocitos	0.578	0.31
Neutrófilos	0.594	0.22
Linfocitos	0.66	0.048
Índice Neu/lin	0.673	0.025
Hemoglobina	0.567	0.36
ADE	0.6	0.14
Plaquetas	0.59	0.18
Volumen Plaquetario medio	0.518	0.8

El valor de p fue derivado del análisis de Curva ROC. Los valores de p con significancia estadística se muestran en negritas ($p < 0.05$).

Abreviaturas: Neu/Lin, índice neutrófilo / linfocito; ADE, Ancho de distribución eritrocitario.

Tabla 5 Razón de Momios de las Variables asociadas a mortalidad a 30 días

Variable	P	OR (IC 95%)
SAO2/FiO2 < 180	0.001	4.97 (2.14-11.2)
Lin <0.85	0.030	2.2(1.06-4.64)
Neu/linf >4	0.003	8.57 (1.21-60.28)
DHL >340	.004	3 (1.36-6.6)
PCR >11.68	0.23	2.6 (1.14-10.93)

El valor de p fue derivado del análisis de Chi cuadrado. Los valores de p con significancia estadística se muestran en negritas ($p < 0.05$).

Abreviaturas: Neu/Lin, índice neutrófilo / linfocito; ADE, Ancho de distribución eritrocitario; DHL, Lactato deshidrogenasa; PCR, proteína C reactiva; SaO2/FiO2, Saturación/Fracción inspirada de oxígeno, OR, ODS ratio, razón de Momios)

Tabla 6. Marcadores de la biometría hemática como factores de riesgo ajustados por Edad y Genero para mortalidad a 30 días

Variables	Riesgo relativo (IC 95%)	P
Genero	0.44 (0.11-1.7)	0.31
Diabetes	2.05 (0.6-6.98)	0.24
Hipertensión	1.22(.34-4.39)	0.75
Leucocitos > 11	.97 (0.23-4.05)	0.97
Neutrófilos > 5.35	8.7 (1.01-74.88)	0.049
Linfocitos < 0.85	3 (0.85-11)	0.085
Hemoglobina <13	3.2(0.78-14)	0.1
ADE > 14.5	0.8(0.22-2.85)	0.74
Plaquetas < 150	5.79 (0.772-43.46)	0.08
Volumen Plaquetario medio >7.5	1.19(0.92-15.59)	0.89

El valor de p fue derivado del análisis de regresión logística bivariado múltiple. Los valores de p con significancia estadística se muestran en negritas ($p < 0.05$).

Abreviaturas: Neu/Lin, índice neutrófilo / linfocito, ADE, Ancho de distribución eritrocitario; DHL, Lactato deshidrogenasa; PCR, proteína C reactiva; SaO₂/FiO₂, Saturación/Fracción inspirada de oxígeno, IC, intervalo de confianza.

Tabla 7. Índice neutrófilo/linfocito como factor de riesgo ajustado por edad y genero para mortalidad a 30 días

Variables	Riesgo relativo (IC 95%)	P
Genero	0.45 (0.12-1.65)	0.23
Diabetes	1.84 (0.55-6.16)	0.32
Hipertensión	1.21 (0.35-4.22)	0.75
Índice Neutrófilo/linfocito >4	17.46 (1.57-193.54)	0.02
Hemoglobina <13	4.03 (0.619-26.24)	0.24
ADE > 14.5	1.07 (0-28-4.02)	0.91
Plaquetas < 150	4.03 (0.61-26.24)	0.14
Volumen Plaquetario medio >7.5	0.70 (0.059-8.32)	0.78

El valor de p fue derivado del análisis de regresión logística bivariado múltiple. Los valores de p con significancia estadística se muestran en negritas ($p < 0.05$).

Abreviaturas: ADE, Ancho de distribución eritrocitario; DHL, Lactato deshidrogenasa; PCR, proteína C reactiva; SaO₂/FiO₂, Saturación/Fracción inspirada de oxígeno, IC, intervalo de confianza.

Tabla 8. Índice neutrófilo/linfocito como factor de riesgo para mortalidad a 30 días ajustado por PCR y DHL

Variables	Riesgo relativo (IC 95%)	P
Genero	1.07 (0.22-5.24)	0.93
Diabetes	4.14 (0.92-18.57)	0.06
Hipertensión	2.4 (0.5-11.35)	0.26
Índice Neutrófilo/linfocito >4	16.02 (1.14-224.5)	0.039
Hemoglobina <13	2.55 (0.38-17.1)	0.33
ADE > 14.5	0.5 (0.09-2.62)	0.41
Plaquetas < 150	27.94 (1.53-509.39)	0.02
Volumen Plaquetario medio >7.5	0.62 (0.041-9.4)	0.73
DHL > 340	12.07 (2.15-67.55)	0.005
PCR >11.68	5.07 (0.77-33.38)	0.09

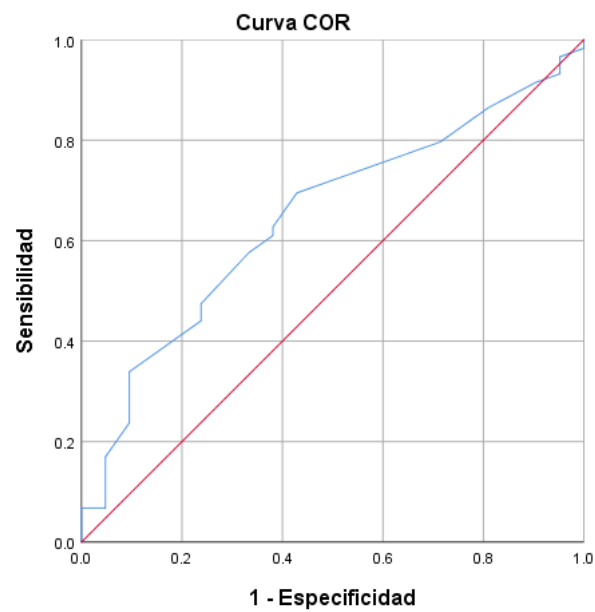
El valor de p fue derivado del análisis de regresión logística bivariado múltiple. Los valores de p con significancia estadística se muestran en negritas ($p < 0.05$).

Abreviaturas: Neu/Lin, índice neutrófilo / linfocito, ADE, Ancho de distribución eritrocitario; DHL, Lactato deshidrogenasa; PCR, proteína C reactiva; SaO₂/FiO₂, Saturación/Fracción inspirada de oxígeno, IC, intervalo de confianza.

Índice de figuras

Figura 1 Análisis de la curva ROC del nivel de Linfocitos, para mortalidad a 30 días

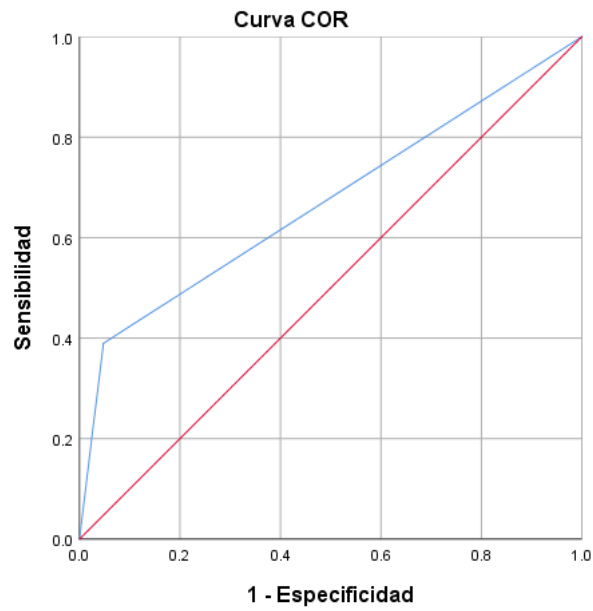
Área bajo la Curva 0.66 $p=0.048$



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

Figura 2
Análisis de la curva ROC del nivel de índice Neutrófilos/Linfocitos, para mortalidad a 30 días

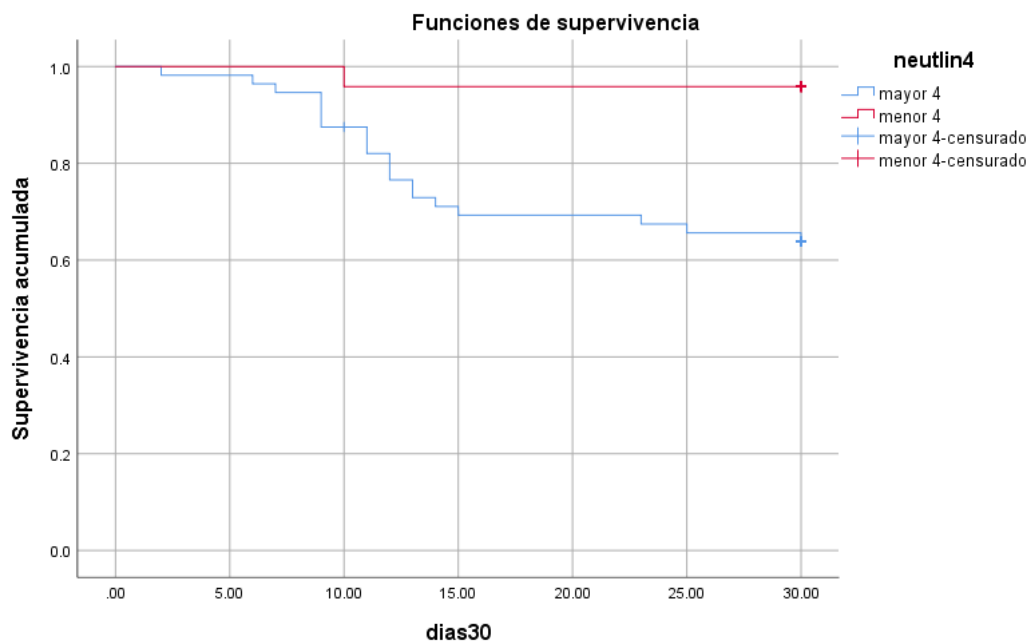
Área bajo la Curva 0.675 p=0.025



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

Figura 3 Kaplan y Meier para mortalidad 30 días con índice neutrófilo/linfocito
Hazard Ratio 10.86 (IC 95% 1.45-81.03)

El valor de p fue derivado del análisis de regresión Cox.



ANEXOS

ANEXO 1. ABREVIATURAS

ABC/AUC	Área bajo la curva, del inglés <i>Area under the Curve</i>
ADN	<i>Acido desoxirribonucleico</i>
ARN	<i>Acido ribonucleico</i>
COVID-19	Enfermedad por coronavirus de 2019
DAMP	Patrones moleculares asociados a daño, del inglés <i>Damage-associated molecular patterns</i>
DHL	Deshidrogenasa láctica
DM	Diabetes Mellitus
DD	Dímero D
ECA 2	Enzima convertidora de angiotensina 2
eNOS	Óxido nítrico sintasa endotelial, del inglés <i>endothelial NO Synthase</i>
ENSANUT-MC	Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016
fL	Femtolitro
G-CSF	Factor estimulante de colonias de granulocitos
g/dl	Gramos sobre decilitro
HR	Del inglés, Hazard Ratio
IC	Intervalo de confianza
IFN	Interferón
Ig	Inmunoglobulina
IL-	Interleucina
IP-10	Proteína 10
MCP-1	Proteína quimio atrayente de monocitos 1
mg / dL	Milímetros de mercurio
mL	Militro
mmhg	Miligramos por decilitro
NETs	Trampas extracelulares de neutrófilos
Neu/Lin	Neutrófilos/Linfocitos
NK	Asesino natural del inglés Natural Killer

NFκB	Factor nuclear kappa B, del inglés <i>Nuclear Factor κ B</i>
OMS	<i>Organización mundial de la Salud</i>
OR	Odds Ratio o razón de momios
PaO ₂ / FiO ₂	Índice de Kirby, índice presión arterial de oxígeno sobre fracción inspirada de oxígeno
PCR	Proteína C reactiva
PEEP	Presión al final de la espiración
qRT-PCR	Reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real
RIG-1	Gen inducible por Acido retinoico del ingles (retinoica cid-inducible gene
RR	l)
ROC	Riesgo relativo
SaO ₂ / FiO ₂	Del inglés <i>Receiver Operating Characteristic</i>
SARS-CoV2	Índice de Saturación de oxígeno sobre Fracción inspirada de oxígeno
SDRA	Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo tipo 2
SOFA	Síndrome de distrés respiratorio agudo
TLR	Del inglés <i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
TNF-α	<i>Receptores tipo Toll, del inglés Toll like receptors</i> Factor de necrosis tumoral alfa, del inglés <i>Tumor Necrosis Factor-α</i>

ANEXO 2. GLOSARIO

COVID-19: Enfermedad infecciosa altamente contagiosa causada por el virus SARS-CoV 2 que ha tenido un efecto catastrófico en la demografía mundial con más de 2.9 millones de muertes, emergiendo como la crisis de salud mundial más importante desde la era de la pandemia de influenza de 1918.

Síndrome de distrés respiratorio agudo: Es una enfermedad pulmonar aguda y difusa que produce hipoxemia, disminución de la complianza pulmonar y aumento del espacio muerto y del estrés pulmonar.

SARS-CoV 2: virus de ARN de cadena positiva de apariencia parecida a corona cuando se observa en el microscopio electrónico debido a la presencia de glucoproteínas en su envoltura.

Tormenta citocínica: liberación masiva de citocinas la cual puede causar la presencia de síndrome de distrés respiratorio agudo (SIRA), falla orgánica múltiple y muerte^{4,5}.