



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO



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

SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO
DIRECCIÓN DE FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN MÉDICA E
INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
MEDICINA INTERNA

**“ÍNDICE NEUTRÓFILO/LINFOCITO COMO BIOMARCADOR SÉRICO
DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR COVID 19”**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
CLÍNICA

PRESENTADO POR
ASHLEY ASTRID MARTINEZ VILLARREAL

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA

DIRECTOR DE TESIS:
DRA. M. EN C. MARÍA LUCIA OLIVEROS RUÍZ

Marzo 2018 - Febrero 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO



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

SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO
DIRECCIÓN DE FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN MÉDICA E
INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
MEDICINA INTERNA

**“ÍNDICE NEUTRÓFILO/LINFOCITO COMO BIOMARCADOR SÉRICO
DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR COVID 19”**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
CLINICA

PRESENTADO POR
ASHLEY ASTRID MARTINEZ VILLARREAL

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA

DIRECTOR DE TESIS:
DRA. M. EN C. MARÍA LUCIA OLIVEROS RUÍZ

Marzo 2018 - Febrero 2022



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO



**“Índice neutrófilo/linfocito como biomarcador sérico de mortalidad
en pacientes con infección por COVID 19”**
Autor: Ashley Astrid Martínez Villarreal

Vo.Bo.

Dra. Gabriela Olguín Contreras
Profesor Titular del Curso de Especialización en Medicina Interna

Vo.Bo.

Dra. Lilia Elena Monroy Ramírez de Arellano

SECRETARÍA DE SALUD DE LA
CIUDAD DE MÉXICO
DIRECCIÓN DE FORMACIÓN,
ACTUALIZACIÓN MÉDICA E
INVESTIGACIÓN

Directora de Formación, Actualización Médica e Investigación,
Secretaría de Salud de la Ciudad de México



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO



Vo. Bo.

Dra. María Lucía Oliveros Ruiz

Adscrita a Cardiología del Hospital de Especialidades Dr. Belisario
Domínguez
Director de Tesis

Agradecimientos

A mi Universidad, a mis profesores y a mis compañeros, por brindarme los conocimientos y momentos de grandes aprendizajes en la convivencia diaria, que me han llevado a construir una trayectoria profesional exitosa.

A mis padres y hermana, jamás encontraré la forma de agradecer su constante apoyo y confianza. Todos mis ideales, esfuerzos y logros han sido también suyos e inspirados en ustedes.

Emmanuel, mi mejor amigo, mi complemento, el amor de mi vida, con quien he compartido dichas y desventuras. Hemos cruzado este camino juntos, apoyándonos en cada paso y motivándonos en cada tropiezo. Eres el gran motor de mi vida y mi fortaleza.

El esfuerzo y dedicación que me han permitido alcanzar mis logros profesionales se han inspirado en el afecto y cariño que me han brindado cada uno de ustedes, por lo que les agradezco infinitamente todo su apoyo, comprometiéndome a brindar mi mejor esfuerzo en aras de que estén orgullosos de mi trayectoria profesional.

POR EL ARDUO CAMINO DE LA VIDA,
UNA LUCHA CONSTANTE FORJAREMOS;
MIL SUEÑOS E ILUSIONES POR LA NADA
Y UN GRITO EN EL SILENCIO: ¡TRIUNFAREMOS!

INDICE

Resumen	1
I. Introducción	2
II. Marco teórico	4
III. Planteamiento del problema y Pregunta de investigación	17
IV. Justificación	18
V. Hipótesis de trabajo	19
VI. Objetivo general	19
VII. Objetivos específicos	19
VIII. Metodología	20
8.1 Tipo de estudio	20
8.2 Población de estudio	20
8.3 Muestra.....	20
8.4 Tipo de muestreo y estrategia de reclutamiento	20
8.5 Variables.....	20
8.6 Definiciones operacionales	21
8.7 Criterios	25
IX. Implicaciones éticas	26
X. Procedimiento	28
XI. Análisis	29
11.1 Análisis estadístico	29
XII. Resultados	30
XIII. Discusión	33
XIV. Conclusiones	36
XV. Bibliografía	37
XVI. Índice de tablas	41
Tabla 1. Características demográficas y antropométricas de los pacientes ..	41
Tabla 2. Comorbilidades de los pacientes con COVID-19.....	41
Tabla 3. Comparación del INL y parámetros hematológicos entre pacientes fallecidos y sobrevivientes	42
Tabla 4. Resultados de la regresión de Cox para identificar variables asociadas al tiempo que tarda en ocurrir la mortalidad	42
XVII. Índice de figuras	44
Figura 1. Mortalidad por COVID-19 entre los pacientes incluidos.	44

Figura 2. Estancia hospitalaria de los pacientes con COVID-19 incluidos.....	44
Figura 3. Curva ROC del INL para predecir COVID-19 crítico.....	45
Figura 4. Curva ROC del INL para predecir mortalidad.....	45
Figura 5. Curva ROC del INL para predecir mortalidad por sexo. Sexo femenino línea roja; sexo masculino línea azul.	46
XVIII. Abreviaturas, siglas, y acrónimos	47

Resumen

Introducción: La neumonía por SARS-COV-2 es una de las principales causas de ingreso hospitalario, es necesario mayor conocimiento sobre los factores de riesgo y factores pronósticos. El índice neutrófilo/linfocito es un marcador inflamatorio usado en diversas patologías médicas. Ha tomado interés como biomarcador sérico de gravedad en neumonía adquirida en la comunidad y se ha reportado la relación entre éste índice con desenlaces adversos, por ejemplo, bacteriemia y mortalidad a corto plazo.

Objetivo general: Demarcar la utilidad clínica y la relación del índice neutrófilo linfocito como biomarcador de mortalidad en pacientes mexicanos con diagnóstico de infección por SARS COV 2.

Hipótesis: El índice neutrófilo/linfocito tiene una correlación con la mortalidad en pacientes con COVID 19.

Metodología: El diseño del estudio fue de cohorte, realizado de forma retrospectiva, se incluyeron 77 pacientes que estuvieron hospitalizados en el servicio de medicina interna del Hospital de Especialidades Dr. Belisario Domínguez en el periodo comprendido de marzo de 2020 a marzo de 2021 con diagnóstico confirmado de infección por SARS COV-2.

Resultados: En Urgencias, la media de INL en fallecidos fue 16.93 ± 16.41 y en sobrevivientes 9.39 ± 7.18 ($p=0.017$), la media de neutrófilos fue 11.36 ± 11.4 cel/mL y de 8.23 ± 8.2 en Medicina Interna. Los niveles de procalcitonina fueron 0.60 ± 0.5 en fallecidos y en sobrevivientes de 0.25 ± 0.44 y la media de proteína C reactiva fueron 21.31 ± 10.9 en fallecidos y de 15.41 ± 9.4 en sobrevivientes. En Medicina Interna, también se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los mismos parámetros entre fallecidos y sobrevivientes.

Conclusiones: En el presente estudio encontramos que, el INL al ingreso es un factor significativo e independiente asociado a COVID-19 crítico y a mortalidad.

I. Introducción.

Actualmente nos encontramos bajo alerta epidemiológica por un nuevo tipo de coronavirus, el cual ocasiona la enfermedad COVID 19, se originó en Wuhan, China y se ha diseminado a otros 140 países, incluido Japón, Corea e Italia. La Organización Mundial de la Salud, declaró que el COVID 19 se ha convertido en un problema de salud global, causando infecciones severas en las vías respiratorias en humanos. La evidencia actual indica que el SARS COV 2 se diseminó a los humanos por transmisión en un mercado de mariscos en donde también se comerciaba con animales salvajes^{1,2}. El análisis filogenético muestra que el SARS COV 2 es un nuevo miembro de la familia coronavirus pero distinto de SARS COV (idéntico en aproximadamente 79%) y del MERS COV (idéntico en aproximadamente el 50%)².

El primer caso de COVID 19 en México fue detectado el 27 de febrero del 2020. El 30 de abril, 64 días después del primer caso confirmado de COVID 19 en México, existían 19 224 casos confirmados y 1 859 defunciones. De acuerdo con la estadística nacional, se ha observado que el COVID 19 afecta en mayor proporción a hombres que a mujeres (58.18% de casos confirmados en hombres, 41.82% casos confirmados en mujeres), lo que va de acuerdo con lo reportado en la literatura internacional³. Hasta el 11 de enero de 2021 en México se han reportado 1,541,633 casos totales acumulados y 134,368 defunciones totales por SARS-COV-2 a 11 meses del inicio de la pandemia²⁸. La neumonía por SARS-COV-2 se ha convertido en una de las principales causas de ingreso hospitalario por lo cual es necesario mayor conocimiento sobre los factores de riesgo y factores pronósticos determinados mediante escalas o biomarcadores, con la finalidad de detectar de manera precoz a los pacientes potencialmente complicables y combatir anticipadamente el requerimiento de ventilación mecánica, soporte hemodinámico y desarrollo de síndrome de insuficiencia respiratoria aguda.

Se han descrito biomarcadores como la procalcitonina, proteína C reactiva e IL-6 como pronósticos en esta y otras infecciones de vías respiratorias, sin embargo, presentan un elevado costo lo cual los vuelve poco accesibles para todos los medios hospitalarios. El índice neutrófilo/linfocito es un biomarcador asequible y fácilmente calculable por medio de una biometría hemática, su uso aún no se ha evaluado como pronóstico en infección

por SARS COV 2 en la población mexicana, aunque ha sido validado como predictor en otras patologías infecciosas y no infecciosas^{24, 25, 26, 27}.

El propósito del presente protocolo es mostrar la relevancia del índice neutrófilo/linfocítico como biomarcador para determinar la mortalidad de los pacientes con infección por SARS-COV-2.

II. Marco teórico

En diciembre del 2019 varios casos de una nueva enfermedad respiratoria fueron descritos en la provincia de Hubei, en Wuhan, China. Para enero del 2020 se confirmó que estas infecciones fueron causadas por un nuevo coronavirus, el cual fue denominado subsecuentemente como Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV-2), mientras que la enfermedad ocasionada por este virus se denominó COVID 19⁴. Este nuevo coronavirus esta cercanamente relacionado al anteriormente descrito SARS CoV identificado durante el brote de 2002-2003⁵. El primer caso de COVID 19 ocurrió en forma de transmisión zoonótica en China, en diciembre del 2019, fue relacionado a un mercado de mariscos en donde también se comerciaba con animales salvajes ⁶. El 30 de enero de 2020, el director de la OMS declaró que el brote que la Enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19), constituye una Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional. El 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud declaro el brote de SARS-CoV-2 como una pandemia, hasta esa fecha a nivel mundial se habían notificado 27,324 muertes y 595,800 casos confirmados²⁰. Para contener el virus, en estos momentos se están llevando a cabo medidas de protección sin precedentes en los tiempos modernos. Ciudades y naciones enteras se han puesto en aislamiento, con restricciones en los viajes y reuniones, cerrando escuelas y negocios⁴. Estas medidas en conjunto con los cierres de las fronteras tienen un impacto económico significativo, teniendo como resultado disminución en los índices financieros, así como temor a una recesión global⁴.

Hasta la primera semana de enero de 2021 los países miembros de la OMS reportaron 88,383,769 casos acumulados de COVID-19, incluidas 1,919,126 defunciones a nivel global en 222 países, territorios y áreas. En México hasta esa fecha se notificaron 1,541,633 casos totales acumulados y 134,368 defunciones totales por SARS-COV-2. La Ciudad de México continúa, desde el inicio de esta epidemia en el país, como la entidad con mayor número de casos activos, seguida del Estado de México, Nuevo León, Guanajuato, Jalisco, Tabasco, Coahuila, Querétaro, Puebla, Hidalgo, Baja California Sur, Sonora, Veracruz y Zacatecas. Estas nueve entidades concentran 86% de los casos activos por lo que son los estados en donde hay mayor transmisión para COVID-19 ²⁸.

Los coronavirus son causantes conocidos de enfermedades en el ser humano y los animales. Entre estos, cuatro (coronavirus humano 229 E, NL 63, OC 43 y HKU1) típicamente infectan solo las vías respiratorias superiores y causan síntomas menores. Sin embargo, existen 3 coronavirus (síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus SARS CoV, Coronavirus del síndrome respiratorio de oriente medio MERS CoV y SARS CoV 2) que se pueden replicar en las vías respiratorias bajas, ocasionando neumonía, la cual puede ser fatal³. SARS CoV 2 está muy cercanamente relacionado a otros coronavirus humanos, compartiendo genética similar en el 79% con el SARS CoV, sin embargo, entre todas las secuencias de coronavirus que se conocen, se encontró muy similar genéticamente al coronavirus del murciélago RaTG13, con una genética 98% semejante⁶.

Cuando se inhala el virus SARS COV 2, se une al receptor de enzima convertidora de angiotensina tipo 2, es el principal receptor de los virus SARS CoV 2 y SARS CoV, se ha observado que las principales células blanco del virus son las células epiteliales respiratorias, células epiteliales alveolares, células endoteliales vasculares y macrófagos pulmonares⁶. In vitro, los datos con SARS CoV, indican que las células ciliadas en la vía aérea son las células primariamente infectadas. En esta etapa existe una replicación local del virus, así como una respuesta inmune innata. El ARN viral puede ser detectado mediante el hisopado nasal, analizando la muestra con la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real⁷.

Conforme el virus se propaga y se disemina a través de las vías respiratorias, se dispara una respuesta inmune más fuerte. En este punto, la enfermedad COVID 19 es clínicamente manifiesta. En esta etapa, el virus alcanza, las unidades de intercambio gaseoso a nivel pulmonar e infecta los neumocitos tipo 2. El virus SARS CoV 2 se propaga a través de los neumocitos tipo 2, multiplicándose y expandiéndose, una vez que el neumocito se encuentra infectado, eventualmente entra en apoptosis y la célula muere. El resultado fisiopatológico del SARS CoV 2 es un daño alveolar difuso, además de membranas hialinas ricas en fibrina con algunas células gigantes multinucleadas⁷.

La proteína spike (S) se expresa en la superficie del virus, dándole su característica apariencia de corona. La proteína S comprende 2 subunidades: S1 y S2. La subunidad

S1 consiste en un dominio amino terminal y en un dominio de unión a receptor, que el SARS CoV extiende desde el residuo aminoácido 318 al residuo 510. El dominio de unión al receptor se une al receptor de angiotensina tipo 2 en la célula hospedera, lo que comienza el proceso infeccioso⁸. Esta unión dispara el proceso de endocitosis del virion SARS CoV 2 y expone sus proteasas endosomales. La subunidad S2 consiste en una región de péptido de fusión y 2 regiones de repetición HEPTAD: HR1 y HR2⁶. Dentro del endosoma, la subunidad S1 se escinde, exponiendo al péptido de fusión, que se inserta en la membrana del hospedero. Entonces la subunidad S2 se pliega sobre sí misma, para exponer a las regiones HR1 y HR2 juntas, esto da como resultado la fusión a la membrana celular y la liberación del paquete viral en el citoplasma de la célula hospedero⁶.

La destrucción de las células pulmonares ocasionada por la infección del SARS CoV 2 dispara una respuesta inmune local, reclutando macrófagos y monocitos que responden a la infección, libera citocinas y una respuesta inmune primaria adaptativa con células T y B⁶. En la mayoría de los casos este proceso es capaz de resolver la infección, sin embargo, en algunos casos ocurre una respuesta inmune disfuncional, que ocasiona daño severo pulmonar e incluso patología sistémica⁶.

La piroptosis es una forma inflamatoria de apoptosis desencadenada por virus citopáticos, como el SARS CoV 2. A su vez, es un disparador importante para la subsecuente respuesta inflamatoria. La interleucina 1 beta, es una importante citocina en la piroptosis, esta es liberada y se mantiene elevada durante la infección por SARS CoV 2⁶. Usando una variedad de receptores de reconocimiento de patrones, las células alveolares epiteliales y los macrófagos alveolares detectan los patrones moleculares asociados a patógenos como el RNA viral y los patrones moleculares asociados a daño como adenosin trifosfato, ácido desoxiribonucleico entre otros⁶.

Una ola de inflamación local sobreviene, involucrando aumento en la secreción de citocinas proinflamatorias y quimiocinas como IL 6, interferón gamma, entre otras. Estas citocinas son inductores de la activación de los linfocitos T ayudadores tipo 1. La secreción de estas citocinas y quimiocinas atraen células inmunes, mayormente

monocitos y linfocitos T, pero no neutrófilos, desde el torrente sanguíneo, al sitio de infección⁶.

En la mayoría de los individuos, las células reclutadas limpian la infección en los pulmones y la respuesta inmune precede a la recuperación del paciente. En algunos casos, sin embargo, ocurre una respuesta inmune disfuncional, que dispara una tormenta de citocinas, diseminando la inflamación pulmonar. Se ha observado que los pacientes con COVID 19 severa, quienes requieren cuidados intensivos en los hospitales, exhiben niveles elevados en plasma de interleucinas IL 2, IL 7, IL 10, así como elevación en plasma de factor estimulante de colonias de macrófagos, proteína inflamatoria de los macrófagos 1 alfa y factor de necrosis tumoral alfa. En estos pacientes los niveles de IL 6 continúan incrementándose con el tiempo y se encuentran relativamente más elevados en los no sobrevivientes que en los sobrevivientes. Se ha observado un importante aumento de monocitos inflamatorios, derivados del factor de crecimiento nervioso 1 (FCN 1) en el lavado broncoalveolar de los pacientes con enfermedad severa, pero no en los pacientes con enfermedad leve⁷. Los pacientes con enfermedad severa también muestran un porcentaje significativamente más alto de CD14⁺ y CD16⁺ de monocitos inflamatorios en la sangre periférica que aquellos con enfermedad leve⁶.

Los mecanismos por los que el SARS CoV 2 subvierte la respuesta innata viral, aún están por ser estudiados, pero las investigaciones en el SARS CoV muestran que múltiples de las proteínas estructurales y no estructurales del virus, antagonizan el mecanismo del interferón. Este antagonismo ocurre en varias etapas de la señalización del interferón, incluyendo que previene el reconocimiento por parte de los receptores para reconocimiento de patrones del ARN viral. El antagonismo al interferón ayuda a la replicación viral lo que resulta en mayor liberación de productos de piroptosis que aumentan e inducen las respuestas inmunes aberrantes⁶.

La respuesta inflamatoria desmedida, así como el infiltrado celular median el daño pulmonar a través de la excesiva secreción de proteasas y producción de especies reactivas de oxígeno, en adición al daño directo producido por el virus, resultando en

daño alveolar difuso, formación de membranas hialinas en los alveolos y edema pulmonar⁶.

En la infección, el periodo medio de incubación es de 4-5 días antes del inicio de los síntomas, con un 97.5% de los pacientes desarrollando síntomas a los 11.5 días. Al momento de la admisión hospitalaria, los pacientes presentan típicamente tos seca y fiebre, también se presentan con disnea, mialgias, artralgias, cefalea, mareo, diarrea, náusea y hemoptisis. Después de 5-6 días del inicio de los síntomas, la carga viral del SARS CoV 2 alcanza su pico máximo, es significativamente más temprano que el SARS CoV, el cual alcanza su pico máximo de carga viral a los 10 días del inicio de los síntomas. Los casos severos de COVID 19 progresan a síndrome de distrés respiratorio agudo en un promedio de 8-9 días después del inicio de los síntomas⁶.

Los pacientes con infección por SARS-COV-2 tienen un espectro de síntomas que va desde pacientes asintomáticos hasta pacientes con Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo. Por tal motivo, los adultos con infección por SARS-CoV-2 pueden agruparse en las siguientes 5 categorías, grados o estadios de gravedad. El grado 0 representa a los pacientes asintomáticos; el grado I o leve involucra a los pacientes que presentan cualquiera de los diversos signos y síntomas de COVID-19 (por ejemplo, fiebre, tos, odinofagia, malestar general, cefalea, mialgias, artralgias, náusea, vómito, diarrea, anosmia y ageusia) pero ausencia de dificultad respiratoria, disnea o imágenes torácicas anormales; en el grado II o moderado se encuentran los pacientes con evidencia de neumonía pero que mantienen saturación de oxígeno (SpO₂) ≥ 94% al aire ambiente; en el grado III o severo se encuentran los pacientes que tienen SpO₂ < 94% al aire ambiente, frecuencia respiratoria >30 respiraciones/min, infiltrados pulmonares en >50% y requieren oxígeno suplementario; el grado IV o críticamente enfermo involucra pacientes con falla respiratoria que ameritan apoyo mecánico ventilatorio, apoyo vasopresor y que presentan falla orgánica múltiple con requerimiento de atención en la unidad de cuidados intensivos^{29,30}.

El Covid-19 severo puede conducir a lesión renal y hepática, además de arritmias cardíacas, rabdomiólisis, coagulopatía y choque. Estas fallas orgánicas pueden estar asociadas con signos de inflamación como fiebres altas, o alteraciones bioquímicas como trombocitopenia, hiperferritinemia y elevaciones de proteína C reactiva e interleucina-6^{6,18,21}.

El síndrome de distrés respiratorio agudo que se observa en los casos severos de COVID 19 se caracteriza por dificultad para respirar y niveles bajos de oxígeno en sangre. Como resultado, algunos pacientes sucumben a las infecciones bacterianas y fúngicas secundarias. El síndrome de distrés respiratorio agudo resulta directamente en insuficiencia respiratoria, que es la causa de muerte en cerca del 70% de los casos fatales de COVID 19⁶. En adición a la vasta cantidad de citocinas liberadas por el sistema inmune en respuesta a la infección viral y/o infecciones secundarias, puede terminar en una tormenta de citocinas y síntomas de sepsis, que son la causa del 28% de las defunciones en los casos severos de COVID 19. En estos casos, la respuesta inflamatoria descontrolada ocasiona daño multiorgánico que termina en disfunción multiorgánica, especialmente en el corazón, hígado y sistema renal⁶.

El curso de la enfermedad COVID 19 es heterogéneo e impredecible. Cerca del 70% de las personas infectadas desarrollan una enfermedad leve y autolimitada a las vías aéreas superiores, sin embargo, cerca del 30% desarrollan una enfermedad con infiltrados pulmonares, algunos de ellos progresan a la forma severa de la enfermedad requiriendo hospitalización, hasta el 17% requerirán cuidados intensivos para la atención de síndrome de dificultad respiratoria aguda, tormenta de citocinas y falla multiorgánica²¹.

FACTORES DE SEVERIDAD EN PACIENTES HOSPITALIZADOS

A la fecha actual existe muy poca información acerca de los factores que influyen el progreso de la enfermedad COVID 19⁹. En un estudio con 17 pacientes confirmados para SARS-CoV-2 que desarrollaron COVID 19 en un hospital de China, se encontró que los síntomas y signos clínicos tales como fiebre, disnea y tos seca no se relacionaron de ningún modo con la progresión de la enfermedad, así como tampoco lo hicieron los signos radiológicos. En este estudio se reporta que el conteo total de linfocitos en los pacientes graves se encontró disminuido, así también se usó un modelo de regresión binario para factores de riesgo asociados a la progresión de la enfermedad, encontrándose que un número bajo de linfocitos se asocia a progresión de la enfermedad mientras que un número elevado de linfocitos se asocia con mejores pronósticos⁹.

En otro estudio se evaluó si la diabetes mellitus es un factor de progresión de la enfermedad en pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID 19. Fue un estudio retrospectivo realizado en 174 pacientes en donde se observó que en pacientes diabéticos tanto el conteo de neutrófilos como los niveles de Dimero D estaban más elevados que en aquellos que no padecían diabetes. Así también en pacientes diabéticos se observó mayor progresión de las lesiones pulmonares por tomografía computada¹⁰.

De acuerdo con una revisión, se encontró que las comorbilidades más frecuentes en los pacientes con COVID 19 severo fueron la hipertensión y la diabetes, en otro grupo de pacientes de COVID 19 que ingresaron a unidad de cuidados intensivos, las comorbilidades más prevalentes fueron la hipertensión y la enfermedad cardiovascular. La disnea es el único síntoma que se asoció significativamente con la severidad de la enfermedad. En otro estudio se encontró que el género masculino fue un predictor para ingreso a unidad de cuidados intensivos, pero no para severidad de la enfermedad¹⁶.

Resultados similares en cuestión a la presencia de diabetes como un factor de progresión y de severidad en pacientes enfermos con COVID 19 se encontró en un metaanálisis, en donde se evaluaron cerca de 60 variables para identificar factores de riesgo relacionados con la severidad de la enfermedad, entre los factores que se identificaron como de alto riesgo para progreso de la enfermedad fueron: valores elevados en cuanto a edad, Dimero D, Proteína C reactiva, puntaje en la escala SOFA, temperatura corporal, así como también se encontró que una disminución en la albumina sérica y la presencia de diabetes mellitus, fueron los 7 factores que se relacionaron con mayor riesgo de progresión de la enfermedad COVID 19¹¹. Se encontraron otros factores de riesgo que se denominaron como de riesgo medio para la progresión de la enfermedad, entre los cuales son: valores elevados de células blancas, procalcitonina, deshidrogenasa láctica, troponinas cardiacas, tiempo de protrombina, interleucina 6, ferritina sérica, conteo de neutrófilos, creatinina cinasa fracción MB, disminución en el conteo de linfocitos, puntaje CURB 65 y la presencia de disnea¹¹.

Se han realizado estudios para evaluar el valor pronóstico de la IL 6, la proteína C reactiva y la procalcitonina en pacientes con COVID 19, en su rol para predecir progresión de la enfermedad, en un estudio se encontró que los pacientes con niveles

de IL 6 > 32.1pg/ml, proteína C reactiva > 41.8mg/L desarrollaron más complicaciones, se encontró también un nivel de procalcitonina >0.07ng/ml se asoció a mayores complicaciones, sin embargo, los valores normales de la procalcitonina están entre 0-0.5ng/ml, este resultado puede deberse a que la muestra fue pequeña¹².

En una cohorte realizada en Wuhan se demostró que los pacientes con enfermedad severa presentaron una tormenta de citocinas, con elevación de IL-2, IL7, IL-10, factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), TNF alfa, proteína quimioatrayente de monocitos 1(MCP1), proteína inflamatoria de macrófagos 1 alfa (MIP1A). Estudios posteriores han implicado a IL-6 como un importante predictor de resultados clínicos adversos y un posible objetivo terapéutico²¹.

En un estudio realizado en 663 pacientes con el diagnóstico de COVID 19 se reportó la edad >60 años como un factor de mal pronóstico y progresión de COVID 19, se asoció también la presencia de comorbilidades preexistentes como enfermedad cardiovascular, enfermedades del sistema endocrino y enfermedades inflamatorias como factores de progresión de la enfermedad. En este estudio cabe destacar que la presencia de síntomas como disnea, sensación de opresión torácica, mareo, mialgias y el estado mental alterado fueron hallados en mayor proporción en los casos severos de COVID 19¹³. Así también otros factores que se encontraron asociados a condiciones de severidad en COVID 19 como: incremento en el conteo de células blancas, incremento en el conteo de neutrófilos, disminución en el conteo de linfocitos, disminución en el nivel de hemoglobina, incremento en los niveles de aspartato aminotransferasa y alanino amino transferasa, incremento en la creatinina sérica y/o disminución de la tasa de filtrado glomerular, incremento de la proteína C reactiva, disminución de la albumina e incremento de la deshidrogenasa lática¹⁰.

En Noruega evaluaron los niveles de proteína C reactiva y de linfocitos en 43 pacientes hospitalizados por COVID 19, encontrándose que niveles séricos a la admisión hospitalaria de proteína C reactiva fueron de 64mg/dl, así como bajo de conteo de linfocitos, en estos pacientes se realizaron las escalas de CURB 65 y NEWS 2, correlacionando puntajes altos en estas escalas con niveles elevados de proteína C reactiva, bajo conteo de linfocitos y progresión hacia la forma severa de la enfermedad¹⁴.

La elevación del conteo total de leucocitos se ha asociado a enfermedad severa y mayor mortalidad en pacientes con COVID 19. Se ha propuesto que la elevación de los leucocitos en pacientes con enfermedad severa sugiere empeoramiento clínico, así como un pobre pronóstico. Se ha observado que pacientes con enfermedad severa, tienen un número total de linfocitos disminuido. Dentro de los parámetros bioquímicos que se encuentran alterados en los pacientes con COVID 19 severo están: troponinas cardíacas al ingreso elevadas (37.2ng/ml), elevación de enzimas hepáticas como alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa, elevación de azoados como creatinina, urea y BUN. Con respecto a marcadores inmunológicos se ha encontrado elevada la interleucina 6 así como la ferritina sérica en pacientes que fallecieron por COVID 19 con respecto a quienes no fallecieron (IL 6 4.6pg/ml y ferritina sérica 760.2ng/ml en pacientes fallecidos por COVID 19), estos mismos marcadores se encontraron elevados en pacientes con enfermedad severa por COVID 19, en este estudio se sugiere que estos dos marcadores pueden ser utilizados en pacientes hospitalizados por COVID 19 para pronóstico y monitorización¹⁵.

Desde que inicio la pandemia por SARS COV 2, numerosos estudios han sido publicados en un intento por identificar factores predictores del curso de la enfermedad. Se ha observado que, en etapas tempranas de la enfermedad, algunos biomarcadores pueden brindar información útil acerca del curso de la enfermedad. Entre los factores que se han identificado en estudios previos la linfopenia, la disminución de la albumina sérica, los niveles incrementados de interleucina 6, proteína C reactiva, deshidrogenasa láctica y elevación de Dimer D, se han observado como indicadores de pobre pronóstico en las etapas tempranas de la enfermedad¹⁷.

En un estudio retrospectivo en china se observó que 21 pacientes hospitalizados por COVID 19, clasificados como moderado a severo, 12 de estos pacientes tenían niveles de ferritina sérica >800mcg/L, de estos, 9 pacientes fueron clasificados como severos y 3 pacientes como moderados, los valores medios de la ferritina sérica en los pacientes clasificados como graves fueron 4.7 veces más altos que en los no graves. También se encontró que los pacientes con niveles elevados de ferritina sérica también tendían a tener elevación de proteína C reactiva, interleucina 6 y procalcitonina¹⁷. Se encontró también en otro estudio con 54 pacientes con COVID 19 en donde se clasificó a los pacientes como enfermedad severa y crítica, que los niveles de ferritina se encontraron

por arriba del límite superior de referencia en 49 pacientes, de estos 4 pacientes fueron seleccionados para monitorización continua de proteína C reactiva y de ferritina por un periodo de 10-15 días, encontrándose que la ferritina fue el último biomarcador en volver a la normalidad, mientras que la proteína C reactiva volvió a la normalidad por lo menos 5 días antes de que la ferritina lo hiciera. Estos resultados sugieren que la ferritina podría usarse como un marcador inicial de severidad de la enfermedad, pero no para su posterior progresión o monitoreo¹⁷.

En otro estudio realizado en 64 pacientes, en donde se clasifico a los pacientes infectados por COVID 19 en 2 grupos de acuerdo a su puntuación en SOFA, primer grupo con puntuación de SOFA >2 se clasifico como COVID 19 severo y por lo tanto fueron ingresados a hospitalización y el otro grupo con SOFA <2 puntos se consideró como COVID 19 leve y fueron tratados de forma ambulatoria, se realizaron mediciones de laboratorio entre los dos grupos encontrando que los niveles de proteína C reactiva, ferritina, deshidrogenasa láctica, índice neutrófilo-linfocítico, Dimero D y fibrinógeno se mostraron con niveles altos en todos los pacientes del grupo 1 con respecto del grupo 2, lo que sugiere que podrían ser utilizados como factores de severidad en COVID 19¹⁸.

De acuerdo con los resultados de un estudio realizado en Londres que evaluó la asociación entre la severidad de la enfermedad con la elevación de biomarcadores, demostró que la IL-6 y la proteína c reactiva (PCR) se correlacionan positivamente con el requerimiento de fracción inspirado de oxígeno. Se reporto que el punto de corte de 3.27 pg/ml para IL-6 posee una sensibilidad de 0.87 y especificidad de 0.64 para requerimiento de intubación mecánica invasiva, mientras que el punto de corte de 37 mg/dl para la PCR tiene una sensibilidad de 0.91 y especificidad de 0.66. El TNF-alfa también se correlacionó con la gravedad de la enfermedad y el nivel de soporte respiratorio, pero en menor grado que la IL-6 y la PCR. Por otro lado, el requerimiento de terapia sustitutiva de la función renal se determinó por niveles más elevados de TNF-alfa, PCR e IL-10. El dimero D, la ferritina y la linfopenia también fueron evaluados y se correlacionaron con niveles de citocinas elevados indicativo de COVID 19 severo²¹.

La relación entre saturación por oximetría de pulso y fracción inspirada de oxígeno ha mostrado buena relación entre la presión parcial de oxígeno y la fracción inspirada de

oxígeno para detectar pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo. Valores entre la relación saturación por oximetría de pulso/fracción de oxígeno inspirada <315 es un buen sustituto de la relación presión parcial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno <300 para el diagnóstico de síndrome de distrés respiratorio agudo, por lo tanto, pudiera ser utilizado como un factor de severidad en pacientes con enfermedad por COVID 19¹⁹.

INDICE NEUTROFILO/LINFOCITO

El índice neutrófilo/linfocito es un marcador inflamatorio, marcador de estrés y predictor de bacteremia, usado en diversas patologías médicas. Ha tomado interés como biomarcador sérico para definir la gravedad de padecimientos como la neumonía adquirida en la comunidad y se ha reportado la relación entre este índice con la gravedad y algunos desenlaces adversos, por ejemplo, bacteriemia y mortalidad a corto plazo. Se ha utilizado como marcador subclínico de inflamación, que correlaciona fuertemente con niveles plasmáticos de citocinas proinflamatorias²².

Pese a que la procalcitonina es un marcador relevante y muy usado en pacientes sépticos, presenta limitaciones importantes, como por ejemplo, se eleva cuando el paciente se encuentra en un proceso inflamatorio severo, además su concentración sérica se ve modificada por el descenso de la tasa de filtrado glomerular, también es poco específico ya que las concentraciones de dicho biomarcador se elevan en muchos entornos clínicos en ausencia de infección, incluso después de cirugías mayores, trasplante, traumatismos y quemaduras graves, shock cardiogénico prolongado o grave, anomalías graves de perfusión de órganos, trastornos autoinmunes, neoplasias malignas y metástasis e inflamación sistémica no infecciosa²³.

En el IMSS se realizó un estudio observacional y retrospectivo en un hospital de segundo nivel de atención, observaron 94 casos a los cuales, con base en el índice de severidad de la neumonía, se contrastó el índice neutrófilo/linfocito en dos grupos, uno de bajo riesgo de complicaciones y otro de alto riesgo. Entre las variables paraclínicas, la neutrofilia, linfopenia y el índice neutrófilo linfocito fueron una constante en el grupo de alto riesgo. El análisis demostró que el porcentaje de neutrófilos y un índice neutrófilo

linfocito ≥ 7.2 pueden ser indicadores de una clase III del índice de severidad de la neumonía²².

Se publicó un artículo realizado en Hubei, China en el cual se incluyeron a 289 pacientes con diagnóstico de infección por COVID-19²⁴. Este estudio tuvo como objetivo detectar los factores de riesgo asociados a mayor mortalidad y a la severidad del cuadro en los pacientes con diagnóstico de infección por COVID-19²⁴. Se identificaron a los pacientes de edad avanzada, con mayor número de infiltrados alveolares, que presentaban disnea y antecedente de tabaquismo como pacientes con factores de riesgo para mortalidad. Además, concluyeron que los hallazgos de laboratorio, como el índice neutrófilo/linfocito, pueden ser útiles para predecir la progresión de la enfermedad y el resultado clínico. El valor de corte del índice neutrófilo/linfocito (INL = 7.726) se calculó mediante el análisis de características de funcionamiento del receptor (curvas ROC), con un área bajo la curva (AUC) de 0,6614, y se analizó como variables categóricas para el análisis de regresión logística²⁴.

Se han estudiado otros empleos para este índice, como, por ejemplo, en un estudio realizado en China en el 2019 donde se concluyó que el índice neutrófilo linfocito tiene cierto valor clínico para el diagnóstico de la Influenza, se demostró que con un valor de 0.42, la sensibilidad, especificidad y área curvada fueron del 86,1% y 0,594 respectivamente, lo que indica que el valor es estadísticamente significativo en el diagnóstico de la Influenza²⁵.

Cornelis P C de Jager y col. realizaron un estudio prospectivo en pacientes con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad en el cual cotejaron el índice neutrófilo linfocito, la gravedad de la neumonía (puntuación CURB-65), las características clínicas, las complicaciones y se compararon con la proteína C reactiva, el recuento de neutrófilos y el recuento de glóbulos blancos. La cohorte del estudio consistió en 395 pacientes. El índice neutrófilo linfocito se incrementó en todos los pacientes, predijo resultados médicos adversos y aumentó constantemente a medida que avanzaba la puntuación CURB-65. Los niveles de dicho índice fueron significativamente más altos en los no supervivientes que en los supervivientes. Este estudio concluyó que el índice neutrófilo linfocito es el mejor predictor de gravedad y da

un pronóstico con mayor precisión en comparación con marcadores de infección tradicionales²⁶.

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo realizado en el Hospital Zhongnan de la Universidad de Wuhan, China, llevado a cabo en pacientes con diagnóstico de COVID 19 ingresados del 1 de enero al 29 de febrero de 2020. Cuyo objetivo fue evaluar la relación independiente entre la medida del índice neutrófilo linfocito y la mortalidad. El análisis estadístico demostró que había un 8% más de riesgo de mortalidad hospitalaria por cada aumento de unidad en NLR (OR: 1,08; IC del 95%: de 1,01 a 1,14; *P*: 0,0147). Concluyeron que el índice neutrófilo linfocito es un factor de riesgo independiente en la mortalidad hospitalaria de los pacientes con COVID-19 y su evaluación puede ayudar a identificar individuos de alto riesgo con COVID-19²⁷.

III. Planteamiento del problema y Pregunta de investigación

La infección por SARS COV 2 es una enfermedad con alta prevalencia a nivel mundial en el último año, presenta una morbimortalidad elevada por lo que se ha convertido en una prioridad sanitaria. A pesar de contar con mayor entendimiento sobre su etiología, transmisión, factores de riesgo, fisiopatología y pronóstico estimado por escalas y biomarcadores, no se ha combatido satisfactoriamente la morbimortalidad de esta patología. Actualmente no se ha descrito un biomarcador de bajo costo y accesible que nos ayude a pronosticar una evolución clínica desfavorable como la mortalidad en los pacientes con infección por SARS COV. Debido a que el Hospital de Especialidades Dr. Belisario Domínguez se encuentra atendiendo a pacientes con esta patología, es imprescindible demostrar la relevancia de un biomarcador fácilmente calculable que ayude a los médicos a predecir una evolución tórpida en los pacientes con esta infección. El índice neutrófilo/linfocito es un biomarcador fácilmente calculable por medio de una biometría hemática cuya aplicación ha sido evaluada como predictor de mal pronóstico en sepsis, patologías cardíacas, oncológicas, nefrológicas, neurológicas y ginecobstétricas. Por lo anterior dicho índice puede ser utilizado en todos los niveles hospitalarios como predictor de mortalidad si se comprueba su correlación.

¿Cuál es la correlación entre el índice neutrófilo/linfocito y la mortalidad en pacientes con COVID 19?

IV. Justificación

La infección por SARS-COV-2 que ocasiona la enfermedad COVID-19, actualmente es un problema de salud mundial que genera gastos importantes en los sistemas de salud. Por tal motivo es necesario contar con biomarcadores que permitan identificar a los pacientes que potencialmente requieran recursos especializados ya que esto podría desarrollar estrategias terapéuticas que probablemente permitan disminuir los costos en su atención, así como disminuir la morbimortalidad generada por esta patología.

Se han identificado diversos factores, entre los cuales se incluyen parámetros de laboratorio, epidemiológicos y clínicos, que de manera aislada se asocian con una progresión hacia la forma severa de la enfermedad y están acorde a lo reportado con la literatura mexicana hasta la fecha actual. Sin embargo, no hay biomarcadores validados en la población mexicana que nos permitan identificar a los pacientes con COVID-19 que cursen con la forma severa de la enfermedad.

El presente estudio pretendió evaluar en los pacientes incluidos en la muestra si uno o más biomarcadores clínicos y de laboratorio, ya descritos en la literatura, pueden permitir la identificación temprana de casos de alto riesgo, ayudando a la estratificación de la enfermedad, a la toma de decisiones y como consecuencia al uso eficaz de los recursos especializados limitados.

V. Hipótesis de trabajo

HIPÓTESIS ALTERNATIVA

El índice neutrófilo/ linfocito tiene una correlación con la mortalidad en pacientes con COVID 19.

HIPOTESIS NULA

El índice neutrófilo/linfocito no tiene correlación con la mortalidad en pacientes con COVID 19.

VI. Objetivo general

Demarcar la utilidad clínica y la relación del índice neutrófilo linfocito como biomarcador de mortalidad en pacientes mexicanos con diagnóstico de infección por SARS COV 2.

VII. Objetivos específicos

Comparar la diferencia entre los valores del índice neutrófilo linfocítico al momento de su ingreso de los pacientes que murieron y de los pacientes que no murieron.

Determinar un valor de referencia en la medida del índice neutrófilo linfocito que se correlacione con la severidad de la enfermedad.

Demostrar si existe superioridad en la medición del índice neutrófilo/linfocito en comparación con otros marcadores de inflamación como la procalcitonina y la Proteína C Reactiva en la determinación de la severidad y mortalidad de la infección por SARS COV 2.

VIII. Metodología

8.1 Tipo de estudio

-Retrospectivo

-Observacional

-Analítico

-Cohorte

8.2 Población de estudio

Pacientes mayores de 18 años, hospitalizados en el servicio de medicina interna del Hospital de Especialidades Dr. Belisario Domínguez con diagnóstico confirmado de infección por SARS COV 2 por prueba PCR o prueba rápida, en el periodo comprendido de marzo de 2020 a marzo de 2021.

8.3 Muestra

Se calculo el tamaño de la muestra usando el programa Epidat y los resultados reportados en la literatura, así como los datos revisados del censo de medicina interna en el periodo comprendido de marzo de 2020 a marzo de 2021 de la siguiente forma:

Tamaño de muestra. Estudio de cohorte

Riesgo en expuestos: 68%

Riesgo en no expuestos: 32%

Razón no expuestos/ expuestos: 1

Nivel de confianza: 95%

Número de expuestos: 30

Número de no expuestos: 30

Total: 60

8.4 Tipo de muestreo y estrategia de reclutamiento

Para la recolección de la muestra se realizó muestreo por conveniencia.

8.5 Variables

Variable dependiente:

-Mortalidad en pacientes con infección por COVID 19

Variable independiente:

-Índice neutrófilo/ linfocito

8.6 Definiciones operacionales

Variable	Tipo	Definición operacional	Escala de medición	Calificación	Análisis/control
Edad	Independiente Cuantitativa Discreta	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.	Ordinal	Años	Media y DE
Género	Independiente Cualitativa Nominal Dicotómica	Condición orgánica que distingue a los femeninos de los masculinos	Nominal Dicotómica	Femenino/Masculino	Prevalencia
Diabetes Mellitus	Independiente Cualitativa Nominal Dicotómica	Conjunto de trastornos metabólicos, cuya característica común es la presencia de niveles elevados de glucosa en sangre de forma crónica	Nominal Dicotómica	Si / No	Prevalencia
Hipertensión Arterial Sistémica	Independiente Cualitativa Nominal Dicotómica	Elevación sostenida de las cifras de <i>presión arterial</i> por arriba de los niveles considerados como normales.	Nominal Dicotómica	Si / No	Prevalencia
Obesidad	Independiente Cualitativa Nominal Dicotómica	Presencia de índice de masa corporal mayor o igual a 30 kg/m ²	Nominal Dicotómica	Si/No	Prevalencia

Enfermedad Renal Crónica	Independiente Cualitativa Nominal Dicotómica	Disminución de la función renal, expresada por una TFG < 60 mL/ min/1.73m ² SC durante más de 3 meses.	Nominal Dicotómica	Si/No	Prevalencia
Linfocito	Independiente Cuantitativa Continua	Es un tipo de glóbulo blanco que forma parte del sistema inmunológico. Hay dos tipos principales de linfocitos: células T y células B. Las células B producen anticuerpos y las células T son productoras de citoquinas	Ordinal	Células por milímetro cúbico	Media y DE
Neutrófilo	Independiente Cuantitativa Continua	Son leucocitos de tipo granulocito, también denominados polimorfonucleares. Es el tipo de leucocito más abundante de la sangre en el ser humano, representando en torno al 60-70 % de los mismos.	Ordinal	Células por milímetro cúbico	Media y DE
Índice neutrófilo/linfocito	Independiente Cuantitativa Continua	Relación obtenida a partir de la división del número total de neutrófilos entre el número total de linfocitos	Ordinal	Células por milímetro cúbico	Media y DE
Procalcitonina	Independiente Cuantitativa	Es un biomarcador de infección severa, se produce en las	Ordinal	Nanogramos sobre mililitro	Media y DE

	Continua	células C de la tiroides. En situaciones normales en el humano, los niveles sistémicos son indetectables o menores a 0.1 ng/mL. Durante infecciones graves se produce procalcitonina en otros tejidos distintos de la tiroides.			
Proteína C Reactiva	Independiente Cuantitativa Continua	Es una proteína plasmática circulante, que aumenta sus niveles en respuesta a la inflamación (proteína de fase aguda).	Ordinal	Miligramos sobre decilitro	Media y DE
Infección por SARS COV 2	Independiente Cualitativa Nominal	Conjunto de síntomas ocasionados por un virus de la familia Coronaviridae	Nominal Dicotómica	Si / No	Prevalencia
COVID-19 no crítico	Independiente Cualitativa Nominal	Presencia de disnea, frecuencia respiratoria de 30 o más respiraciones por minuto, saturación de oxígeno en la sangre de 93% o menos, PaO2/FiO2 menor de 300 mmHg, o infiltrados	Nominal Dicotómica	Si/ No	Prevalencia

		radiográficos en más del 50% del campo pulmonar			
COVID-19 crítico	Independiente Cualitativa Nominal	Pacientes con insuficiencia respiratoria y necesidad de ventilación mecánica y/o choque y/o otra falla orgánica que requiere atención en la unidad de cuidados intensivos	Nominal Dicotómica	Si/No	Prevalencia
Mortalidad por COVID 19	Dependiente Cualitativa Nominal Dicotómica	Muerte causada por infección por el virus SARS COV 2.	Nominal Dicotómica	Si / No	Prevalencia
Apoyo Mecánico Ventilatorio	Dependiente Cualitativa Nominal Dicotómica	Procedimiento de respiración artificial que sustituye o ayuda temporalmente a la función ventilatoria de los músculos inspiratorios.	Nominal Dicotómica	Si / No	Prevalencia
Choque séptico	Dependiente Cualitativa Nominal Dicotómica	Estado de hipoperfusión tisular grave desencadenado por una respuesta inflamatoria sistémica de origen infeccioso.	Nominal Dicotómica	Si / No	Prevalencia

8.7 Criterios

Criterios de inclusión

- Paciente que ingreso al servicio de medicina interna del Hospital de Especialidades Dr. Belisario Domínguez en el periodo comprendido de marzo de 2020 a marzo de 2021.
- Mayor de 18 años
- Que cuente con prueba PCR o prueba rápida para COVID-19 positiva.

Criterios de exclusión

- Paciente que no contaba con biometría hemática
- Paciente que a su ingreso al servicio de medicina interna cuente con otra infección además de la respiratoria por SARS COV 2.

Criterios de eliminación

- Prueba negativa o inválida para COVID-19.

IX. Implicaciones éticas

- A. Normatividad: Esta investigación se rige con los principios éticos básicos (autonomía, beneficencia, justicia y no maleficencia), por la declaración de Helsinski, por el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, en las guías de buena práctica médica y en las siguientes normas oficiales: Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012, del expediente clínico y Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.
- B. Riesgo: De acuerdo con el Título segundo, De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, Capítulo I, Artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, esta investigación se considera sin riesgo.
- C. Proceso de consentimiento informado: Para la obtención de la información médica requerida en este protocolo, se solicitará una carta de autorización para revisión de expedientes clínicos en protocolos de investigación, dirigida al subdirector médico.
- D. Bioseguridad: no aplica
- E. Manejo de datos personales y proceso de revisión de expedientes: Se solicitará autorización por escrito a la subdirección médica con copia al jefe de servicio de medicina interna para aprobar la revisión de expedientes clínicos. Posteriormente se revisarán los censos del servicio de medicina interna en el periodo comprendido de marzo de 2020 a marzo de 2021 para recabar el número de expediente o NHC de los pacientes con diagnóstico confirmatorio de infección por SARS COV 2. Se omitirá el nombre de los pacientes los cuales serán identificados únicamente con su número de expediente o NHC. Cualquier información que haga que el participante sea identificable no será guardada. Después se realizará la revisión de los expedientes clínicos y se recolectará la información requerida para propósito del estudio, dicha información será resguardada en la computadora del investigador principal y se realizará una copia en una unidad de almacenamiento extraíble para su respaldo. La base de datos

será cerrada, pudiendo acceder a ella únicamente con autorización del investigador principal. Con las acciones anteriores se sigue lo normado de acuerdo con la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares o Ley de Protección de Datos.

Una vez terminado por completo el protocolo, y habiendo llegado a resultados y conclusiones, se darán a conocer los resultados a las autoridades académicas correspondientes con el fin de obtener el grado de especialista en medicina interna. La información recabada permanecerá resguardada en la computadora del investigador principal, así como en la unidad de almacenamiento extraíble, por 5 años de acuerdo con la NOM-004-SSA3-2012, posteriormente a ese periodo de tiempo se borrarán los datos de la computadora del investigador principal, así como de la unidad de almacenamiento extraíble.

- F. Conflicto de intereses: Declaro que mi conflicto de intereses es tener la aprobación de mi protocolo de tesis por el comité de investigación y el comité de ética con la finalidad de obtener el grado académico de medico especialista en medicina interna, sin embargo, no existe otro conflicto de interés.

X. Procedimiento

Mediante la revisión de expedientes clínicos, se recolectarán 60 expedientes de pacientes que estuvieron hospitalizados en el servicio de medicina interna del Hospital de Especialidades Dr. Belisario Domínguez, en el periodo comprendido de marzo de 2020 a marzo de 2021, con diagnóstico de infección por SARS COV 2 confirmado, de los cuales se incluirán 30 pacientes con índice neutrófilo/linfocito por encima de 3.13 como el grupo expuesto y 30 pacientes con índice neutrófilo/linfocito por debajo de 3.13 como el grupo no expuesto. Para la recolección de la muestra se realizó muestreo por conveniencia.

XI. Análisis

11.1 Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva que incluye medidas de tendencia central y de dispersión, las variables categóricas se representan como medidas de frecuencia y porcentaje, y las variables numéricas se describieron mediante el uso de la media y desviación estándar (DE). Se utilizaron las pruebas exacta de Fisher y Chi Cuadrada de Pearson para encontrar diferencia estadísticamente significativa en las variables según correspondía. Posteriormente se analizaron las variables de interés mediante el modelo de regresión logística bivariado para evaluar la asociación entre las variables independientes (Edad, sexo, Diabetes Mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica, sobrepeso y obesidad, aminas, Apoyo mecánico ventilatorio, índice neutrófilo linfocítico en urgencias y en MI, PCR en urgencias y en medicina interna, Procalcitonina en urgencias y en Medicina interna) y la variable dependiente.

Seguido a este análisis se desarrolló la curva ROC para determinar el punto de corte óptimo para la medición del índice neutrófilo/linfocito en urgencias que permitió predecir el resultado de mortalidad en los pacientes con diagnóstico de casos confirmados de COVID-19. De acuerdo con el punto de corte obtenido se calcularon los siguientes estimadores de la utilidad diagnóstica: sensibilidad y especificidad. El resultado de la estimación de estos parámetros fue presentado con el intervalo de confianza de 95%. Con todas las pruebas estadísticas el valor de P menor que 0.05 fue establecido como el valor crítico para reconocer la significancia estadística. Finalmente, las variables de interés fueron incluidas en la construcción de modelos de supervivencia mediante la regresión multivariada de Cox y la sobrevida comparada de forma gráfica mediante la estimación de Kaplan-Meier. Todos los cálculos del análisis estadístico se realizaron con el programa SPSS en su versión 16.

XII. Resultados

Características demográficas y antropométricas de los pacientes

En el presente estudio se incluyeron un total de 77 pacientes que fueron atendidos en el Hospital de Especialidades “Dr. Belisario Domínguez” con diagnóstico confirmado de infección por SARS COV-2 en el periodo de estudio (PCR positiva y/o prueba rápida). La edad media de los pacientes fue 54.6 ± 10.4 años (rango 27-77 años), el 37.7% de los pacientes eran femeninos y el 62.3% masculinos [Tabla 1]. Las características antropométricas de los pacientes se presentan en la Tabla 1.

Comorbilidades de los pacientes y severidad del COVID-19

En cuanto a las comorbilidades presentes en los pacientes, el 35.1% tenían diabetes mellitus, el 31.2% hipertensión arterial, el 41.6% obesidad, el 35.1% sobrepeso, y el 19.5% otra comorbilidad [Tabla 2]. En la distribución por comorbilidades, el 6.5% no presentaba comorbilidades, el 46.8% tenían una comorbilidad, el 24.7% dos comorbilidades, el 16.9% 3 comorbilidades y el 5.2% cuatro comorbilidades [Tabla 2].

El 51.9% de los pacientes presentaban COVID-19 crítico y el 48.1% COVID-19 no crítico [Tabla 2].

Mortalidad por COVID-19

También, se determinó la mortalidad por COVID-19 entre los pacientes incluidos, encontrando que el 58.4% fallecieron y el 41.6% eran sobrevivientes [Figura 1]. La mortalidad tiene una tendencia a ser mayor entre hombres (71.1%) que entre mujeres (44.8%) [$p=0.060$, Chi-cuadrada], sin embargo, no es estadísticamente significativo. Entre los pacientes con COVID-19 crítico, la mortalidad fue de 95% y en pacientes con COVID-19 no crítico fue de 18.9% ($p<0.001$, exacta de Fisher) [Figura 1].

Sobrevida de los pacientes con COVID-19

Al evaluar la supervivencia de los pacientes con COVID-19, mediante la función de supervivencia y curvas Kaplan-Meier, encontramos que la supervivencia media fue de 20.1 días (IC95% 10.5- 49.6 días) [Figura 2]. Entre los pacientes con COVID crítico la media de supervivencia fue 13.5 días (IC95% 6.5- 13.5) y en pacientes con COVID-19 no crítico la media de

seguimiento fue de 22.1 (IC95% 19.9- 28.1 días); el valor de p de la prueba de Log-Rank fue <0.001 [Figura 2].

Valor del INL para predecir severidad de la enfermedad

Para determinar si algún valor del INL predecía mortalidad, se realizaron curvas ROC y se calcularon sensibilidad y especificidad para ese valor. Encontramos que, al AUC del INL en urgencias tuvo una AUC para predecir COVID-19 crítico de 0.750; el valor del INL al ingreso a Medicina Interna para identificar COVID-19 crítico fue de 0.740 [Figura 3]. Un punto de corte de 7 del INL, mostró una sensibilidad de 82.5% y una especificidad de 60% para predecir COVID-19 crítico.

Comparación del INL y parámetros hematológicos entre pacientes fallecidos y sobrevivientes

Enseguida, se compararon el INL y los parámetros hematológicos entre pacientes fallecidos y sobrevivientes tanto en urgencias como en Medicina Interna. En Urgencias, la media de INL en fallecidos fue 16.93 ± 16.41 y en sobrevivientes 9.39 ± 7.18 ($p=0.017$), la media de neutrófilos fue 11.36 ± 11.4 cel/mL y de 8.23 ± 8.2 en Medicina Interna. Los niveles de procalcitonina fueron 0.60 ± 0.5 en fallecidos y en sobrevivientes de 0.25 ± 0.44 y la media de proteína C reactiva de alta sensibilidad fueron 21.31 ± 10.9 en fallecidos y de 15.41 ± 9.4 en sobrevivientes. En Medicina Interna, también se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los mismos parámetros entre fallecidos y sobrevivientes [Tabla 3].

Curvas ROC del INL en urgencias y en Medicina Interna para predecir mortalidad

Al estimar las curvas ROC del INL para predecir mortalidad, encontramos que el valor de INL en urgencias mostró un área bajo la curva (AUC) de 0.680 para predecir mortalidad [Figura 4]. Al separar el análisis por sexo, el AUC en masculinos fue de 0.561 y en hombres fue de 0.880 [Figura 5].

Regresión de Cox para predecir tiempo hasta muerte

Para investigar el efecto de diversas variables sobre el tiempo que tardaba en ocurrir la mortalidad, se utilizó el modelo de riesgo proporcionales de Cox, introduciendo al modelo

el INL, el sexo, la edad, la presencia de diabetes mellitus, hipertensión, el IMC, el número de comorbilidades, los niveles de procalcitonina, los niveles de proteína C reactiva, el uso de aminas, en diferentes etapas. En un modelo compuesto por el INL en urgencias, edad, diabetes mellitus, hipertensión, IMC, procalcitonina y PCR en urgencias, solo el INL se asoció significativamente con mayor probabilidad de mortalidad (ORa= 1.034, IC95% 1.008- 1.060, p=0.009) [Tabla 4].

XIII. Discusión

La infección por SARS-CoV2 (COVID-19) es la enfermedad infecciosa de mayor importancia en el último año, que ha causado hasta el momento 4.5 millones de muertes alrededor del mundo y alrededor de 272,000 en México³¹. Al ser una enfermedad emergente, aún falta mucho por conocer en especial los marcadores pronósticos que permitan predecir la mortalidad de estos pacientes³². Por ello, en este estudio evaluamos la utilidad del índice neutrófilo linfocito para predecir mortalidad en pacientes mexicanos con diagnóstico de infección por SARS-CoV2. A continuación, se analizan los principales hallazgos.

Primero, la edad de los pacientes osciló entre 27 y 77 años y hubo una mayor proporción de hombres que de mujeres. A diferencia de lo reportado a principios de la pandemia en donde la mayoría de afectados eran mayores de edad, actualmente esta infección se ha extendido a edades más jóvenes, siendo la media entre nuestros pacientes de 55 años³³. Ahora bien, aunque en México el COVID-19 ha afectado por igual a hombres y mujeres, la mortalidad es mayor entre hombres que entre mujeres como lo encontramos en nuestro estudio³³.

Segundo, en cuanto a las comorbilidades encontradas entre nuestros pacientes, las más frecuentes fueron obesidad, sobrepeso, diabetes mellitus e hipertensión arterial sistémica, todas las cuales estuvieron presentes en alrededor de una tercera parte de los pacientes. Lo que coincide con lo reportado en la literatura ya que estas condiciones crónicas se han asociado como importantes factores de riesgo que incrementan la severidad por COVID-19 ya que hacen vulnerable al individuo por diversos mecanismos^{34,35}. Además, en la población mexicana las enfermedades crónicas como estas contribuyen a la morbilidad y mortalidad de manera importante³⁶. De hecho, en cuanto al número de comorbilidades más del 90% presentaban alguna comorbilidad y casi la mitad tenían 2 o más comorbilidades, lo que refleja posiblemente el por qué las tasas de mortalidad y letalidad entre pacientes mexicanos con COVID-19 son altas, y está de acuerdo con un reporte reciente en el cual, la probabilidad de desenlaces

adversos está relacionada con las comorbilidades del paciente, de acuerdo con un estudio nacional reciente³⁷.

Tercero, la letalidad-mortalidad entre nuestros pacientes fue de 58.4%, fue significativamente mayor en paciente críticos en los que alcanzó 95% y en hombres (71.1%). Lo cual es esperado ya que como previamente se mencionó en hombres mexicanos la mortalidad es mayor que en mujeres y a mayor severidad mayor es la mortalidad³⁶⁻³⁷. De hecho, en diversos estudios como el de Mahendra y cols. la mortalidad entre pacientes con COVID-19 grave fue del 54.64% y de solo 5% en los casos leves a moderados³⁸. De hecho, la sobrevida entre nuestros pacientes con COVID-19 grave apenas alcanzó 5% y en pacientes con COVID-19 no crítico superó el 80%, lo que demuestra que a mayor severidad de la enfermedad es mayor la mortalidad y menor la sobrevida.

Cuarto, al comparar los parámetros hematológicos y de inflamación entre pacientes fallecidos y sobrevivientes, encontramos que los pacientes fallecidos tuvieron mayor número de neutrófilos, mayor INL y mayores niveles de procalcitonina y PCR, que indican una mayor respuesta inflamatoria ante la infección y por tanto, con la gravedad de la enfermedad. Estas diferencias se presentaron para los valores al ingreso a urgencias y en Medicina Interna. Esto está de acuerdo con lo reportado por otros autores como Liu y Du, y cols. quienes encontraron mayores niveles de INL y neutrófilos en pacientes fallecidos que sobrevivientes³⁹. Sin embargo, los niveles de linfocitos no fueron significativamente distintos entre fallecidos y sobrevivientes lo que, está de acuerdo con otros estudios en los cuales se ha sugerido que la infección por SARS-CoV2 podría afectar la sobrevida de linfocitos, o que la respuesta ante la infección por parte de los linfocitos es deficiente en pacientes con enfermedad grave⁴⁰.

Quinto, al evaluar la capacidad del INL en urgencias y en Medicina Interna para predecir severidad de COVID-19, encontramos que las áreas bajo la curva (AUC) fueron de 0.750 y 0.740, respectivamente; con una sensibilidad de 82.5% y una especificidad de 60% para predecir COVID-19 crítico. Lo cual está de acuerdo con lo reportado por Imram y cols. quienes encontraron que el INL tuvo una AUC de 0.831 para infección severa por COVID-19, con una sensibilidad y especificidad de 83% y 75%, respectivamente⁴¹. Por

lo que, el desempeño del INL encontrado en nuestro estudio para predecir COVID-19 crítico es ligeramente inferior al reportado en el estudio y el punto de corte de Imram y cols. fue menor (4.795) que el propuesto por nosotros de 7⁴¹. Además, en una revisión sistemática y metanálisis recientes se reportó una sensibilidad de 0.78, una especificidad de 78% y una AUC de 0.850. Por lo que nuestros hallazgos coinciden con lo reportado en la literatura⁴².

Finalmente, al evaluar la capacidad del INL para predecir mortalidad el AUC global fue de 0.680, pero en mujeres fue superior que en hombres (0.880 versus 0.561), por lo que, de acuerdo con nuestros hallazgos el INL tiene un excelente desempeño en mujeres, pero en hombres es pobre. Sin embargo, los reportes previos consultados no han reportado que hubiese diferencias importantes por sexo en el desempeño del INL en pacientes con COVID-19. Por ejemplo, ni Liu & Du, ni Liu & Liu reportaron diferencias por sexo en el desempeño del INL^{39,40}. Aunque, otros estudios han reportado que las mujeres tienen mayores niveles de INL que los hombres; ello podría explicar las diferencias en el desempeño del INL entre sexos⁴³.

Por otro lado, al identificar qué características influían en el tiempo hasta el fallecimiento de los pacientes con el modelo de riesgo proporcionales de Cox, encontramos que el único factor independientemente asociado con el tiempo hasta la muerte fue el INL. Otros estudios, han reportado también que el INL es un marcador independiente de mortalidad y enfermedad grave^{29,30}. Lo que refuerza la hipótesis de que el INL es capaz de predecir significativa e independientemente severidad de COVID-19 y mortalidad entre los pacientes^{39,42}, y por tanto, se recomienda su uso por ser simple y de fácil estimación.

XIV. Conclusiones

En el presente estudio encontramos que, el INL al ingreso es un factor significativo e independiente asociado a COVID-19 crítico y a mortalidad. Aunque, su desempeño para predecir mortalidad es mejor en mujeres que en hombres.

Dado que se trata de un marcador simple, fácil y accesible de obtener al ingreso al hospital, se recomienda su uso con un punto de corte de 7 para COVID-19 grave.

El INL fue mejor que la procalcitonina y la proteína C reactiva como predictores de gravedad.

XV. Bibliografía

- 1.- ZhuN,ZhangD,WangW,LiX,YangB,SongJ,etal. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China 2019. *N EnglJMed*2020;382:727–33.
- 2.- LuR,ZhaoX,LiJ,NiuP,YangB,WuH,etal. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*2020;395:565–74.
- 3.- Suarez V et al. Epidemiología del COVID 19 en México: 27 de febrero al 30 de abril del 2020. *Rev clin Esp.* 2020.
- 4.- Mohammed Uddin, Farah Mustafa, Tahir A. Rizvi, Tom Ioney, et al. SARS-CoV-2/COVID-19: Viral Genomics, Epidemiology, Vaccines, and Therapeutic Interventions. *Viruses*, 2020. 12, 526.
- 5.- Zhou, Y.; Hou, Y.; Shen, J.; Huang, Y.; Martin, W.; Cheng, F. Network-based drug repurposing for novel coronavirus 2019-nCoV/SARS-CoV-2. *Cell Discov.*2020,6, 1–18.
- 6.- Matthew Zirui Tay, Chek meng poh, Laurent renia, Paul A. MacAry, Lisa F.P. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nature Reviews Immunology.* Vol 20. Junio 2020
- 7.- Robert. J Mason. Pathogenesis of COVID 19 from a cell biology perspective. *Eur Respir J* 2020;55: 2000607. [<https://doi.org/10.1183/13993003.00607-2020>]
- 8.- Zhou, P. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* **579**, 270–273 (2020).
- 9.- Zhou et al. Risk factors and disease progression of 2019-nCoV infection. *Ann Palliat Med* 2020;9(2):428-436
- 10.- Weina guo, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID 19. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020
- 11.- J.E.Rod, Oscar Oviedo tres palacios, Javier cortes ramirez. A brief review of the risk factors for COVID 19 severity. *Rev Saude Publica.* 2020;54:60
- 12.- Fang liu, et al. Prognostic value of interleukin 6, C reactive protein and procalcitonin in patients with COVID 19. *Journal of Clinical Virology* 127 (2020)
- 13.- J. Zhang, X. Wang. Risk factors for disease severity, unimprovement and mortality in COVID 19 patients in Wuhan, china. *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* 2020.

- 14.- Håkon ihle-hansen, trygveberge, Anderstveita, et al. COVID-19: Symptoms, course of illness and use of clinical scoring systems for the first 42 patients admitted to a Norwegian local hospital. *The Journal of the Norwegian Medical Association* 2020.
- 15.- Brandon Michael Henry, Maria elena santos de Oliveira, stefanie Benoit, Mario plebani, Guisepe Lippi. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2020; 58(7): 1021–1028.
- 16.- Vageesh jain, Jin Min. Predictive symptoms and comorbidities for severe COVID-19 and intensive care unit admission: a systematic review and metaanalysis. *International Journal of Public Health*. 2020.
- 17.- Kai Kappert, Amir Jahic, Rudolf Tauber. Assessment of serum ferritin as a biomarker in COVID-19: bystander or participant? Insights by comparison with other infectious and non-infectious diseases. *Biomarkers*. 1366-5804 (online). 2020.
- 18.- Maria Lagadinu, et al. Prognosis of COVID 19: changes in laboratory parameters. *Le Infezioni in Medicina*, Suppl. 1, 89-95, 2020.
- 19.- Rice, T. W., Wheeler, A. P., Bernard, G. R., Hayden, D. L., Schoenfeld, D. A., Ware, L. B., & National Institutes of Health. (2007). Comparison of the SpO₂/FIO₂ ratio and the PaO₂/FIO₂ ratio in patients with acute lung injury or ARDS. *Chest*, 132(2), 410-417.
20. Muniyappa, R. (2020). Perspective: COVID-19 pandemic, corona viruses, and diabetes mellitus. Muniyappa and sriram gubbi clinical endocrine section, diabetes, endocrinology, and obesity branch, national institute of diabetes and digestive and kidney diseases. *National Institute Diabetes Digestive Kidney Diseases*.
21. Keddie, S., Ziff, O., Chou, M. K., Taylor, R. L., Heslegrave, A., Garr, E., ... & Lunn, M. P. (2020). Laboratory biomarkers associated with COVID-19 severity and management. *Clinical Immunology*, 221, 108614.
22. Che-Morales, J. L., & Cortes-Telles, A. (2018). Índice neutrófilo/linfocito como biomarcador sérico asociado con neumonía adquirida en comunidad. *Revista medica del instituto mexicano de seguridad social*, 56(6), 537-43.
23. Ayesha Farooq, Jessica M Colón-Franco, Procalcitonin and Its Limitations: Why a Biomarker's Best Isn't Good Enough, *The Journal of Applied Laboratory Medicine*, Volumen 3, Número 4, 1 de enero de 2019, Páginas 716–719.

24. Zhang, J. J., Cao, Y. Y., Tan, G., Dong, X., Wang, B. C., Lin, J., ... & Gao, Y. D. (2021). Clinical, radiological, and laboratory characteristics and risk factors for severity and mortality of 289 hospitalized COVID-19 patients. *Allergy*, 76(2), 533-550.
25. Xiaohong, Y., Peng, L., & Yuwei, L. (2019). Application of Neutrophil-lymphocyte Ratio in the Diagnosis of Influenza in Preschool Children. *American Journal of Health Research*, 7(6), 100-103.
26. de Jager, C. P., Wever, P. C., Gemen, E. F., Kusters, R., van Gageldonk-Lafeber, A. B., van der Poll, T., & Laheij, R. J. (2012). The neutrophil-lymphocyte count ratio in patients with community-acquired pneumonia. *PloS one*, 7(10), e46561.
27. Liu, Y., Du, X., Chen, J., Jin, Y., Peng, L., Wang, H. H., ... & Zhao, Y. (2020). Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *Journal of Infection*, 81(1), e6-e12.
28. Conacyt, Centro GEO – GeoInt - DataLab. (13/ 02/ 2021). COVID-19 México. México: COVID-19 Tablero México. Recuperado de: <https://datos.covid-19.conacyt.mx>
29. He, Y. (2020). Translation: Diagnosis and treatment protocol for novel coronavirus pneumonia (trial version 7): National Health Commission, National Administration of Traditional Chinese Medicine. *Infectious Microbes & Diseases*.
30. National Institutes of Health. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. *NIH: Bethesda, MD, USA*.
31. John Hopkins University. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at John Hopkins University. Coronavirus Resource Center.
32. Abbasi J. Researchers Home in on COVID-19 Severity Biomarkers. *JAMA*. 2020;324(2):128.
33. Secretaría de Salud. Coronavirus 19 México. Información General Nacional. Secretaría de Salud. Ciudad de México: 2021.
34. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062.
35. Scheen AJ. Obesity and risk of severe COVID-19. *Rev Med Suisse*. 2020;16(695):1115-1119.
36. Figueroa-Lara A, Gonzalez-Block MA, Alarcon-Irigoyen J. Medical Expenditure for Chronic Diseases in Mexico: The Case of Selected Diagnoses Treated by the Largest Care Providers. *PLoS One*. 2016;11(1):e0145177.

37. Calixto-Calderón B, Vázquez-González MF, Martínez-Peláez R, Bermeo-Escalona JR, García Vicente ML. Pre-existing comorbidity, the highest risk factor for poor prognosis of COVID-19 among the Mexican population. *Nova Scientia*. 2021; 13.
38. Mahendra M, Nuchin A, Kumar R, Shreedhar S, Mahesh PA. Predictors of mortality in patients with severe COVID-19 pneumonia - a retrospective study. *Adv Respir Med*. 2021;89(2):135–44.
39. Liu Y, Du X, Chen J, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Infect*. 2020;81(1):e6-e12.
40. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, Xie C, Ma K, Shang K, Wang W, Tian DS. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020; 71(15):762-768.
41. Imran MM, Ahmad U, Usman U, Ali M, Shaukat A, Gul N. Neutrophil/lymphocyte ratio- A marker of COVID-19 pneumonia severity. *Int J Clin Pract*. 2021;75(4):e13698.
42. Li X, Liu C, Mao Z, Xiao M, Wang L, Qi S, Zhou F. Predictive values of neutrophil-to-lymphocyte ratio on disease severity and mortality in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2020;24(1):647.
43. Haitao T, Vermunt JV, Abeykoon J, Ghamrawi R, Gunaratne M, Jayachandran M, Narang K, Parashuram S, Suvakov S, Garovic VD. COVID-19 and Sex Differences: Mechanisms and Biomarkers. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(10):2189-2203.

XVI. Índice de tablas

Tabla 1. Características demográficas y antropométricas de los pacientes

<i>Característica</i>	<i>Valores</i>
Edad (años)	54.6 ± 10.4
Sexo	
Masculinos	62.3(48)
Femeninos	37.7(49)
Peso (Kg)	81.4 ± 17.4
Talla (cm)	165.4 ± 8.8
IMC (Kg/m ²)	29.6 ± 28.8

Tabla 2. Comorbilidades de los pacientes con COVID-19

<i>Comorbilidad</i>	<i>Valores</i>
Comorbilidades	
Diabetes mellitus	35.1(27)
Hipertensión arterial	31.2(24)
Obesidad	41.6(32)
Sobrepeso	35.1(27)
Otra	19.5(15)
Número de comorbilidades	
Ninguna	6.5(5)
Una	46.8(36)
Dos	24.7(2)
Tres	16.9(13)
Cuatro	5.2(4)
COVID-19	
Crítico	51.9(40)
No crítico	48.1(37)

Tabla 3. Comparación del INL y parámetros hematológicos entre pacientes fallecidos y sobrevivientes

	<i>Fallecidos (n=45)</i>	<i>Sobrevivientes (n=32)</i>	<i>Valor de p</i>
Urgencias			
INL	16.93±16.41	9.39±7.18	0.017
Neutrófilos	11.36±11.4	8.23±8.2	0.006
Linfocitos	1.01± 0.6	1.08± 0.4	0.570
Procalcitonina	0.60±0.50	0.25±0.44	0.002
hsPCR	21.31±10.9	15.41±9.4	0.016
Medicina Interna			
INL	15.60±12.5	8.31±9.5	0.007
Neutrófilos	9.94±3.9	6.72±3.8	<0.001
Linfocitos	0.94±0.9	1.27±0.9	0.103
Procalcitonina	0.56±0.5	0.22±0.4	0.003
hsPCR	19.79±12.3	11.03±9.7	0.001

INL: Índice neutrófilo/linfocito, hsPCR: Proteína C Reactiva de alta sensibilidad

Tabla 4. Resultados de la regresión de Cox para identificar variables asociadas al tiempo que tarda en ocurrir la mortalidad

<i>Variable</i>	<i>B</i>	<i>ORa</i>	<i>IC95%</i>		<i>Valor de p</i>
			<i>Límite inferior</i>	<i>Límite superior</i>	
INL	0.033	1.034	1.008	1.06	0.009
Edad (años)	0.005	1.005	0.962	1.049	0.833
Diabetes mellitus 2	0.073	1.076	0.49	2.36	0.856
Hipertensión arterial	-0.18	0.835	0.371	1.877	0.662

IMC (Kg/m2)	0.045	1.046	0.991	1.105	0.103
Procalcitonina en urgencias	0.645	1.906	0.901	4.03	0.091
PCR en urgencias	0.012	1.012	0.982	1.042	0.439

INL: Índice neutrófilo/linfocito

XVII. Índice de figuras

Figura 1. Mortalidad por COVID-19 entre los pacientes incluidos.

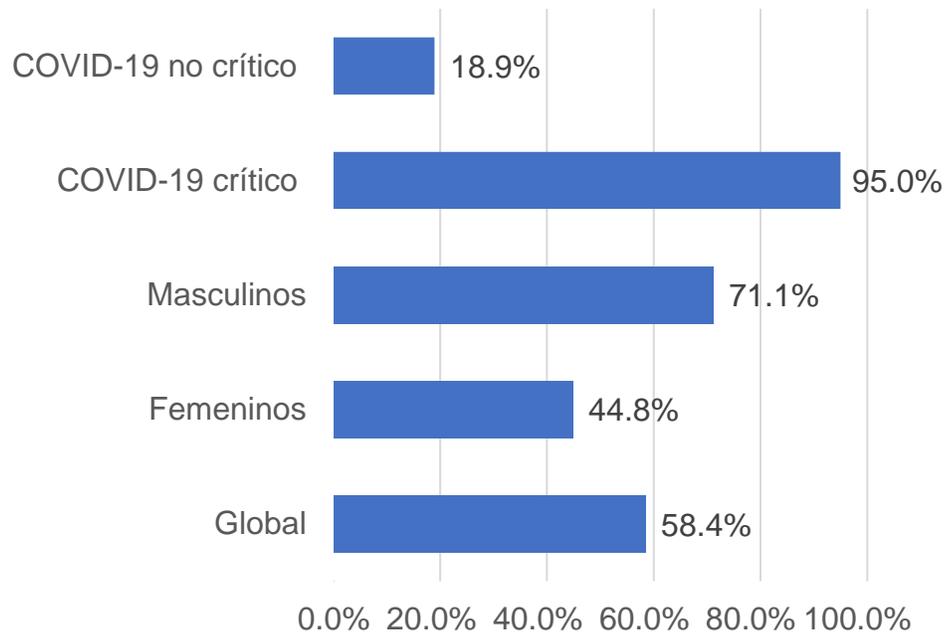


Figura 2. Estancia hospitalaria de los pacientes con COVID-19 incluidos.

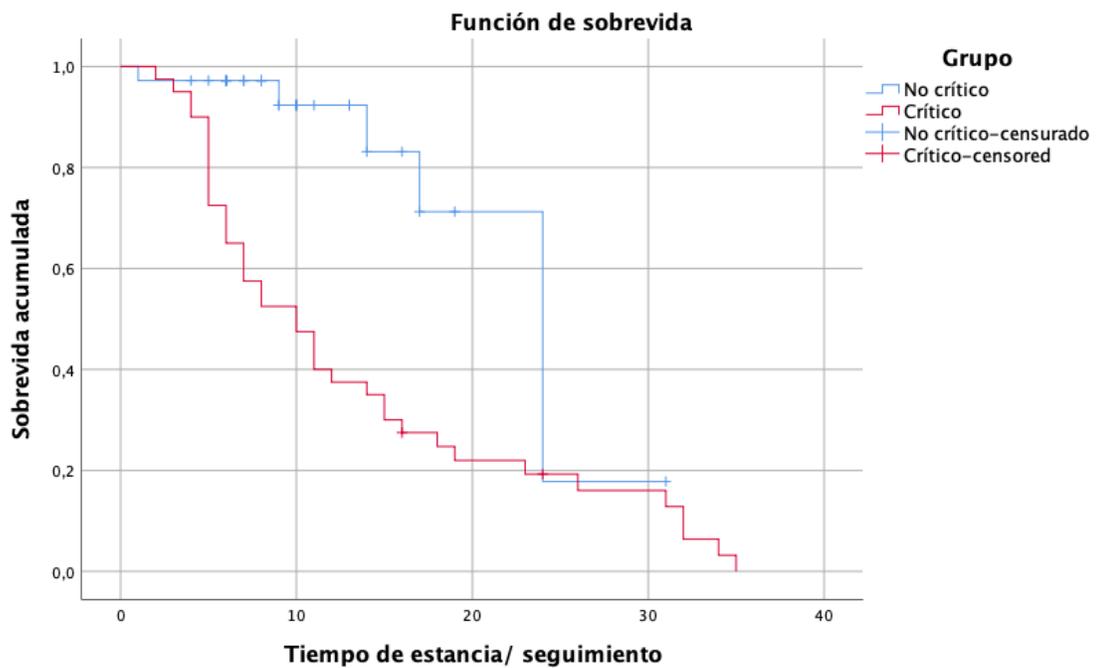


Figura 3. Curva ROC del INL para predecir COVID-19 crítico.

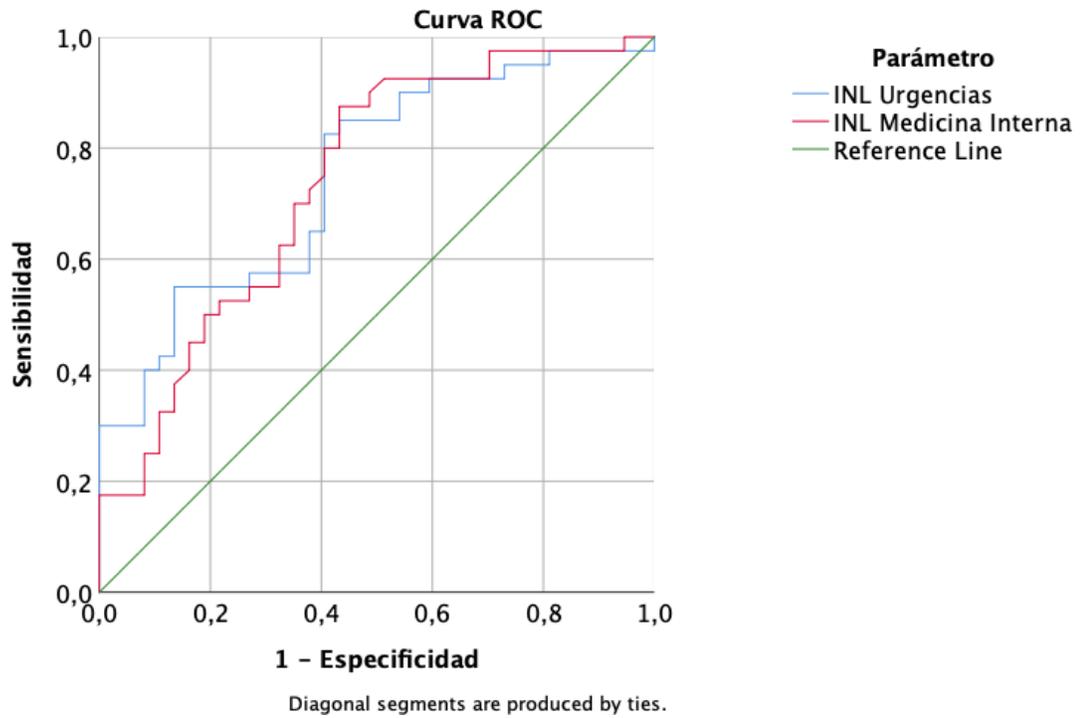


Figura 4. Curva ROC del INL para predecir mortalidad.

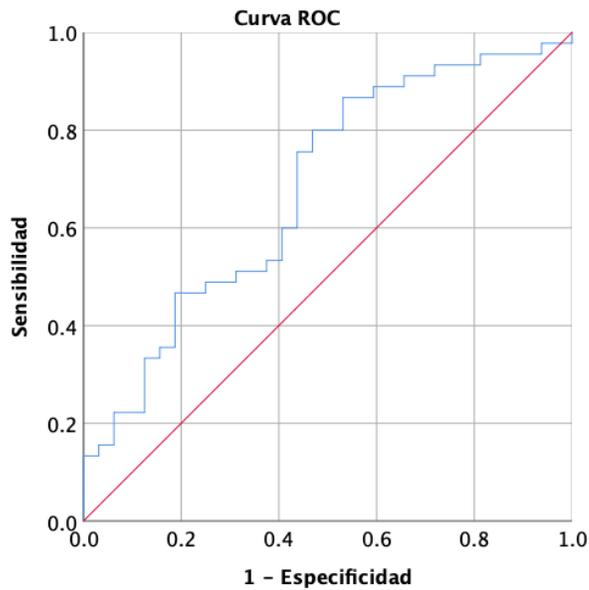
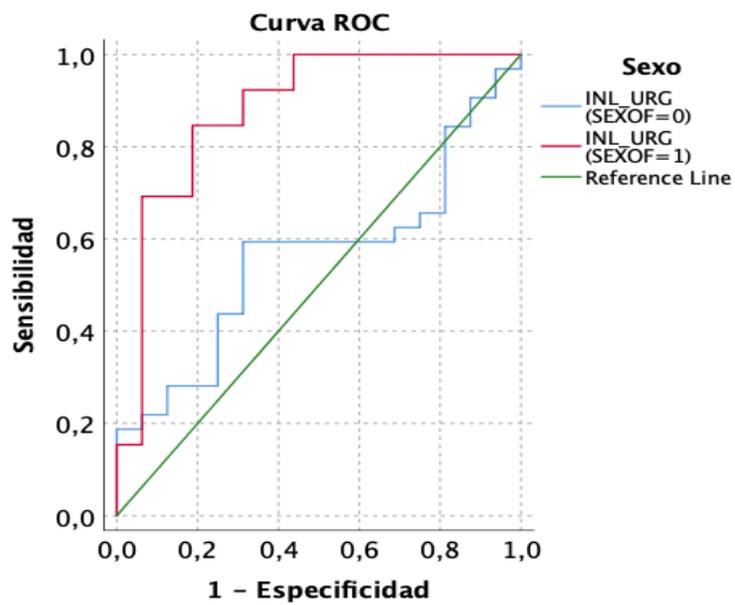


Figura 5. Curva ROC del INL para predecir mortalidad por sexo. Sexo femenino línea roja; sexo masculino línea azul.



XVIII. Abreviaturas, siglas, y acrónimos

Siglas	Descripción
INL	Índice neutrófilo/linfocito
AUC	Área Bajo la Curva
FCN 1	Factor de Crecimiento Nervioso 1
G-CSF	Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos
OMS	Organización Mundial de la Salud
PCR	Proteína C Reactiva
SARS-CoV-2	Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Severo
SpO2	Saturación de Oxígeno