



GOBIERNO DE
MÉXICO



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

**Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina
División de Estudios de Posgrado e Investigación**

Curso Universitario de Especialización en Medicina Crítica

Asociación entre la relación neutrófilo-linfocito- monocito y la mortalidad en pacientes con diagnóstico de COVID-19

**Tesis de Posgrado
para obtener el Grado de:
Médico Especialista en Medicina Crítica**

**Presenta:
Dr. Miguel Martín Alejandro Guízar**

**Tutor de Tesis
Dr. Porfirio Visoso Palacios**

Ciudad de México, Octubre 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.



GOBIERNO DE
MÉXICO



Petróleos Mexicanos
Dirección Corporativa de Administración y Servicios
Subdirección de Servicios de Salud

Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina
División de Estudios de Posgrado e Investigación

Asociación entre la relación neutrófilo-linfocito- monocito y la mortalidad en pacientes con diagnóstico de COVID-19

Tesis de Posgrado

para obtener el Grado de:

Médico Especialista Medicina Crítica

Presenta:

Dr. Miguel Martín Alejandro Guízar

Tutor de Tesis:

Dr. Porfirio Visoso Palacios

Ciudad de México; Octubre 2021



**GOBIERNO DE
MÉXICO**



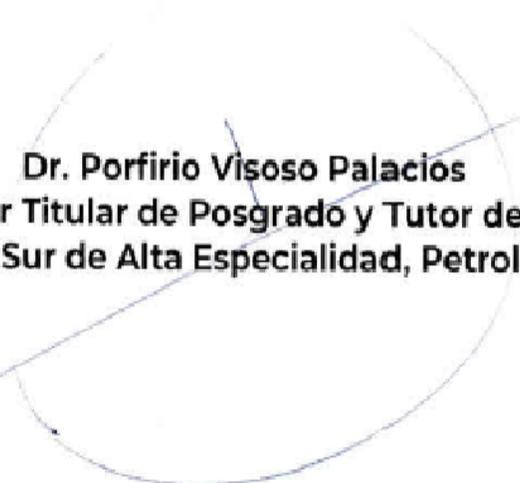

Dr. Cesar Alejandro Arce Salinas
Director

Hospital Central Sur de Alta Especialidad, Petroleos Mexicanos


Dra. Adriana Hernández Alarcon
Subdirectora Medica

Hospital Central Sur de Alta Especialidad, Petroleos Mexicanos


Dr. David Eduardo Cervantes Barragan
Jefe de Departamento de Enseñanza e Investigación
Hospital Central Sur de Alta Especialidad, Petroleos Mexicanos


Dr. Porfirio Visoso Palacios
Profesor Titular de Posgrado y Tutor de Tesis
Hospital Central Sur de Alta Especialidad, Petroleos Mexicanos



GOBIERNO DE
MÉXICO



Agradecimientos y Dedicatorias.

En primera instancia agradezco a mis formadores (principalmente al Dr. Porfirio Visoso Palacios), personas de gran sabiduría quienes se han esforzado por ayudarme a llegar al punto en el que me encuentro.

A quienes hicieron posible este sueño, aquellos que junto a mí caminaron en todo momento y siempre fueron inspiración, apoyo y fortaleza. En especial a Dios, mis padres, hermanos y mi esposa. Muchas gracias a ustedes por demostrarme que “el verdadero amor no es otra cosa que el deseo inevitable de ayudar al otro para que este se supere”.



GOBIERNO DE
MÉXICO



Pensamiento:

“En la vida tienes que estar bien con Dios, con el Diablo y con el intermediario”.

Dr. Porfirio Visoso Palacios
2020



Tabla de Contenido

	Tema/Subtema	Página
	Portada	1
A1	Agradecimientos/Dedicatorias	4
	Pensamientos	5
A2	Tabla de Contenidos	6
	Resumen	8
A3	Abstract	9
	Introducción	10
A4	Planteamiento del Problema	10
	Marco Teórico	10
A5	Marco Conceptual	10
	Antecedentes Investigativos	14
	Objetivo general	16
A6	Hipótesis	16
	Pregunta de Investigación	17
	Justificación	17
	Material y Métodos	17
	Diseño y Escenario	17
	Tipo de Estudio	17
	Definición de Población	17
	Criterios elegibilidad	17
A7	Métodos de Selección	18
	Operacionalización de Variables	18
	Descripción del procedimiento	19
	Análisis estadístico	19
	Recursos y logística	20
	Consideraciones Ética	20
A8	Resultados	21
	Discusión	22
A8	Conclusiones	22
A9	Anexos	23
A10	Referencias	31



**GOBIERNO DE
MÉXICO**



Asociación entre la relación neutrófilo-linfocito- monocito y la mortalidad en pacientes con diagnóstico de COVID-19



Resumen

Introducción: La mortalidad en pacientes con COVID-19 críticos ingresados a las unidades de terapia intensiva varía del 15 a 75%, pero en paciente con COVID-19 crítico y SIRA grave ha llegado al 75%; ha habido múltiples alteraciones en la biometría hemática asociado al efecto del SARS-CoV-2 sobre el sistema/aparato hematológico, específicamente la relación linfocito/neutrófilo y linfocito/monocito.

Objetivo: Analizar la asociación entre la relación neutrófilo- monocito y la mortalidad en pacientes con diagnóstico de COVID 19 grave en la unidad de cuidados intensivos.

Material y Métodos: Se realizó un estudio observacional, analítico, retrospectivo, y transversal en la terapia intensiva del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos de enero 1 a diciembre 31 de 2020.

Resultados: Durante el período de estudio ingresaron a la UTI 128 pacientes, 122 pacientes cumplieron los criterios de inclusión, se excluyeron 10, quedaron 112 casos confirmados, se eliminaron 6, y para el análisis final nos quedaron 106 casos. De los 106 pacientes la edad fue de 62.4 (± 11.7) años; hubo 72 (67.3 %) hombres; de los exámenes de laboratorio, los linfocitos 1.14 (± 1.17) $10^3/\mu\text{l}$, monocitos 0.50 (± 0.41) $10^3/\mu\text{l}$, para el propósito del estudio categorizamos linfocitos como < 0.5 : 15 (14%), ≥ 0.5 : 92 (92%); monocitos < 0.2 : 22 (20.6%), ≥ 0.2 : 84 (78.5%), linfocitos/neutrófilos < 0.4 : 100 (93.5%), ≥ 0.4 : 6 (6.5%), y linfocitos/monocitos < 0.86 : 17 (15.9%), ≥ 0.86 : 89 (83.2%); En la comparación entre grupos entre vivos y muertos la edad fue de 59.2 (12.7) vs 64.6 (10.5), con p valor de 0.020; el SAPS 3 fue de 75 (62) vs 78 (81.5) con p valor de 0.030 y SOFA de 10.44 (4.15) vs 12.71 (3.65) con p valor de 0.004; el resto de las variables no hubo diferencia estadísticamente significativa al compararlas; se realizaron tres escalas pronósticas SAPS 3, APACHE II, SOFA de los cuales se obtuvieron los siguientes resultados: SAPS 3 76 (69) puntos, APACHE II 22.44 (8.64) puntos, SOFA 11.74 (4.01) puntos; al estimar el riesgo de la relación linfocitos neutrófilos y linfocitos monocitos encontramos relación linfocitos neutrófilo 0.141 (0.181) vs 0.120 (0.127) con p valor de 0.870; linfocitos monocitos 3.941 (5.343) vs 2.858 (2.493) con p valor de 0.165; tampoco hubo diferencia al comparar los índices leucocitarios no relacionados a infecciones víricas; linfocitos/neutrófilos ≥ 0.4 fue de 3 (7%) vs 4 (6.34%) con p valor de 0.923. linfocitos-monocitos: ≥ 0.86 39 (88.64%) vs 50 (80.65%) con p valor de 0.269. linfocitos: < 0.5 : 44 (90%) vs 52 (82.6%) con p valor de 0.220, monocitos: < 0.2 11 (25%) vs 11 (17.7) con p valor de 0.364.

Conclusiones: No existe asociación entre la relación linfocitos-neutrófilos y linfocitos-monocitos con mortalidad.

Palabras clave: Relación linfocito/neutrófilo, relación linfocito/monocito, COVID-19 Crítico, SIRA grave.



GOBIERNO DE
MÉXICO



Abstract

Introduction: Mortality in critically ill COVID-19 patients admitted to intensive care units ranges from 15 to 75%, but in critically ill COVID-19 patients and severe ARDS it has reached 75%; There have been multiple alterations in hematic biometry associated with the effect of SARS-CoV-2 on the hematological system / apparatus, specifically the lymphocyte / neutrophil and lymphocyte / monocyte ratio.

Objective: analyze the association between the neutrophil-monocyte relationship and mortality in patients diagnosed with severe COVID 19 in the intensive care unit.

Material y Methods: An observational, analytical, retrospective, and cross-sectional study was carried out in the intensive care unit of the Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petroleos Mexicanos from January 1 to December 31, 2020.

Results: During the study period, 128 patients were admitted to the ICU, 122 patients met the inclusion criteria, 10 were excluded, 112 confirmed cases remained, 6 were eliminated, and for the final analysis we had 106 cases. Of the 106 patients, the age was 62.4 (\pm 11.7) years; there were 72 (67.3%) men; From laboratory tests, lymphocytes 1.14 (\pm 1.17) $10^3 / \mu\text{l}$, monocytes 0.50 (\pm 0.41) $10^3 / \mu\text{l}$, for the purpose of the study we categorized lymphocytes as <0.5 : 15 (14%), ≥ 0.5 : 92 (92 %); monocytes <0.2 : 22 (20.6%), ≥ 2 : 84 (78.5%), lymphocytes / neutrophils <0.4 : 100 (93.5%), ≥ 7 (6.5%), and lymphocytes / monocytes <0.86 : 17 (15.9%) , ≥ 0.86 : 89 (83.2%); In the comparison between groups between living and dead, age was 59.2 (12.7) vs 64.6 (10.5), with a p value of 0.020; SAPS 3 was 75 (62) vs 78 (81.5) with p value of 0.030 and SOFA of 10.44 (4.15) vs 12.71 (3.65) with p value of 0.004; There was no statistically significant difference for the rest of the variables when compared; Three prognostic scales were performed SAPS 3, APACHE II, SOFA from which the following results were obtained: SAPS 3 76 (69) points, APACHE II 22.44 (8.64) points, SOFA 11.74 (4.01) points; When estimating the risk of the neutrophil lymphocyte and monocyte lymphocyte ratio, we found a neutrophil lymphocyte ratio 0.141 (0.181) vs 0.120 (0.127) with p value of 0.870; monocyte lymphocytes 3,941 (5,343) vs 2,858 (2,493) with p value of 0.165; there was no difference when comparing leukocyte indices not related to viral infections; lymphocytes / neutrophils ≥ 0.4 was 3 (7%) vs 4 (6.34%) with p value of 0.923. lymphocytes-monocytes: ≥ 0.86 39 (88.64%) vs 50 (80.65%) with p value of 0.269. lymphocytes: <0.5 : 44 (90%) vs 52 (82.6%) with p value of 0.220, monocytes: <0.2 11 (25%) vs 11 (17.7) with p value of 0.364.

Conclusions: There is no association between the lymphocyte-neutrophil and lymphocyte-monocyte relationship with mortality.

Key Word: Lymphocyte/neutrophil ratio, lymphocyte/monocyte ratio, COVID-19 Critical, severe ARDS



GOBIERNO DE
MÉXICO



Introducción.

En el mes de diciembre del 2019, por primera vez se reportó la aparición de una nueva neumonía que tenía como característica un alto potencial de transmisibilidad entre humanos, por lo que de forma inicial y dado que varios de los casos identificados compartían como característica el haber visitado un gran mercado de mariscos y animales vivos, por lo que algunos investigadores tuvieron la sospecha no confirmada de que esta podría ser la fuente inicial de infección, por lo que el Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades identificaron rápidamente al patógeno como un nuevo tipo de coronavirus logrando la primera secuencia viral el 26 de diciembre de 2019.^{1,2}

Para el 30 de diciembre del 2019 la Organización Mundial de la Salud (OMS) lanzó alertas epidemiológicas que obligaban al incremento en el seguimiento y vigilancia del número de casos y para el 30 de enero de 2020, se declaró esta infección viral como una emergencia de salud pública de importancia mundial y se desarrollaron los primeros códigos de atención para el paciente con SARS CoV². El 11 de febrero de 2020, el Comité Internacional de Taxonomía de Virus nombró a este virus “Síndrome Respiratorio Agudo Severo” (SARS) Coronavirus-2 (CoV-2) por la relación filogenética del coronavirus que causó el brote de SARS en 2003.³

Planteamiento del Problema.

En diciembre de 2019, China anunció el brote de un nuevo coronavirus, denominado SARS-CoV-2. La presentación clínica de la enfermedad, denominada COVID-19, varía desde una forma leve y auto limitada de la enfermedad hasta insuficiencia orgánica múltiple y la muerte. Las poblaciones de glóbulos blancos (monocitos, linfocitos y neutrófilos) desempeñan un papel crucial en la respuesta inflamatoria sistémica a infecciones graves, lesiones, politraumatismos y shock. Los recuentos diferenciales de glóbulos blancos se pueden medir fácilmente, están disponibles, son rentables y fiables y, por lo tanto, se pueden utilizar como índice de gravedad de la respuesta inmunitaria adaptándola principalmente a la enfermedad por COVID 19. La mayoría de los casos graves de COVID-19 presentan recuentos de linfocitos bajos, recuentos de leucocitos polimorfonucleares más altos, así como porcentajes más bajos de monocitos, eosinófilos y basófilos. La evidencia acumulada sugiere que en un subgrupo de pacientes que presentan COVID-19 grave puede presentarse una respuesta hiperinflamatoria subyacente que impulsa una tormenta de liberación de citocinas que resulta en falla multiorgánica y muerte. Esta nueva forma de síndrome tromboinflamatorio obstructivo microvascular se ha propuesto como la fisiopatología subyacente a esta respuesta hiperinflamatoria. Este síndrome tromboinflamatorio endotelial progresivo también puede afectar el lecho microvascular de otros órganos vitales, lo que lleva a insuficiencia orgánica múltiple y muerte. Por lo anterior se considera que el índice neutrófilo/linfocito pueda desempeñar un papel pronóstico en la mortalidad en los pacientes con COVID 19.

Marco Teórico.

Marco Conceptual.

Epidemiología.

El continente europeo fue el primero fuertemente afectado por la pandemia de SARS-CoV-2 después de haber sido declarado emergencia mundial por la OMS, al 6 de diciembre de 2020, el total de casos en el continente europeo era cerca de 20.296.503 y las muertes alcanzando cifras de 449.793, de los cuales, el 56% pertenecían al género masculino y en donde el 89% tenían una edad mayor a los 65 años. Algo de llamar la atención en el continente europeo, es que el 96% de las muertes por COVID-19 padecían al menos otra condición patológica, principalmente se reportó que el 82% de los sujetos fallecidos tenían una enfermedad cardiovascular. Los países con mayor número de casos son: Rusia, Francia, Italia, Reino Unido, España, Alemania y Polonia, con 12%, 11%, 8%, 8%, 8%, 6% y 5% de los casos, en cuanto a las defunciones, el Reino Unido ocupa el primer lugar



(14% del total de defunciones), seguido de Italia, Francia, España y Rusia con el 13%, 12%, 10% y 10%, respectivamente.⁴

A la fecha del 17 de abril del 2021 se han reportado cerca de 140.092.906 de casos en el mundo en donde los Estados Unidos de Norteamérica ocupan el primer lugar de casos en el mundo con 31.573.791, seguido por la India con 14.526.609. En cuanto al número de muertes en el mundo se reporta la defunción de 3.002.292 en donde estados Unidos de Norteamérica ocupa el primer lugar con 566.359 muertes México a la fecha del 17 de abril del 2021 ocupa el lugar número 14 con 2.299.939 casos confirmados y ocupa al momento cerca de 211.693 muertes, en el que la Ciudad de México se reportan 627.000 casos confirmados y 31.882 muertes.^{5,6}

En el caso del servicio de salud de Petróleos Mexicanos el cual cuenta con una población de 750 mil derechohabientes entre trabajadores, jubilados y familiares en el que se han reportado 20.099 casos confirmados de COVID 19, de los cuales 1405 han sido muertes dentro de este sistema.⁷

Clasificación de los coronavirus.

Los coronavirus son virus de ARN monocatenarios que se caracterizan por tener proyecciones en forma de corona en su superficie, pertenecen al orden de los *Nidovirales*, a la familia *Coronaviridae* y se clasifican de acuerdo con sus características preponderantes. El nombre de *Nidovirales* se deriva de los ácidos ribonucleicos en su tamaño, número y tipo de proteínas estructurales, lo que permite clasificar a los coronavirus en 4 géneros: *alfacoronavirus*, *betacoronavirus*, *gammacoronavirus* y *deltacoronavirus*. Dentro del género *betacoronavirus* hay 4 linajes (A, B, C, D). (Figura 1).⁸

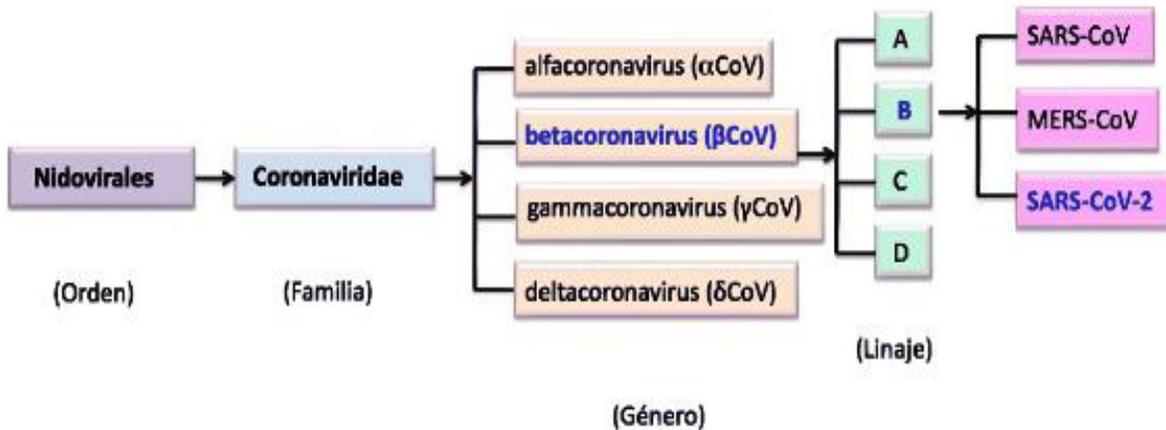


Figura 1. Clasificación taxonómica de los coronavirus.

Los viriones de coronavirus se encuentran conformados por cuatro proteínas estructurales principales: la proteína de espiga (S) la cual se encuentra fuertemente relacionada con el mecanismo de invasión de la célula huésped, membrana (M), envoltura (E) y nucleocápside (N)⁹. (Tabla 1). El ciclo de vida del virus tiene cinco etapas, la unión, penetración, biosíntesis, maduración y liberación.¹⁰



Tabla 1. Estructuras básicas de coronavirus.

Estructura (simbología)	Función principal	Tamaño (kDa)	Observaciones
Espiga (S)	Determinante para la infección viral por el reconocimiento de los receptores y para la entrada del virus al citoplasma de la célula hospedera.	150	Localizada en la membrana, es una proteína distintiva del virus. El dominio S1 (~700 aminoácidos) es necesario para el reconocimiento y el enlazamiento con el receptor, contiene dos subdominios: N-terminal (NTD) y C-terminal (CTD). El dominio S2 (~600 aminoácidos) alberga la maquinaria de fusión con la célula hospedera ¹³⁻¹⁵ .
Membrana (M)	Proteína estructural, necesaria para el ensamblaje del virus, está relacionada con la forma y el tamaño del virus.	25 a 30	Es la proteína más abundante de la envoltura viral y contiene tres dominios transmembrana ^{16,17} .
Envoltura (E)	Facilita el ensamblaje y la liberación del virus.	8 a 12	Es la proteína menos abundante de la envoltura viral, es una proteína transmembrana ^{18,19} .
Proteína N (N)	Proteína involucrada en la replicación, transcripción y empaque del genoma viral, obstaculiza el ciclo reproductivo de la célula hospedera.	50	Es la proteína más abundante en el coronavirus y la única presente en la nucleopáside, se expresa copiosamente durante la infección. Contiene dos dominios, NTD) y otro CTD ^{20,21} .

kDa: kilodalton.
NTD: dominio N-terminal.
CTD: dominio C-terminal.

Fisiopatología.

Reconocimiento viral y respuestas inmunes innatas.

La etapa infecciosa del SARS-CoV-2 se puede dividir en tres partes: 1) período de incubación sin síntomas; 2) período sintomático no grave; 3) período sintomático severo con complicaciones como el Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA), arritmia y muerte. Durante la incubación y las situaciones de enfermedad no grave, se requiere una respuesta inmune rápida y bien coordinada para eliminar el virus, evitar el deterioro de la enfermedad y promover la recuperación. Sin embargo, la respuesta inmunitaria protectora se ve seriamente afectada en pacientes en estadios severos, provocando una inflamación excesiva que contribuye a la aparición de complicaciones fatales y de mal pronóstico.¹²

En la infección por SARS-CoV2 como primer evento, el virus se une a las células a través del receptor asociado en la entrada viral, ACE 2; esta expresión del receptor ha sido reportada en datos de secuenciación de ARN mensajero en células epiteliales en la mucosa oral, hígado, riñón, intestino y corazón, y a nivel proteico en células epiteliales alveolares.¹¹ Una vez que el virus es reconocido por los receptores de reconocimiento de patrones (receptores tipo TOLL 3, 7, 8 y 9) induce una respuesta de reconocimiento viral tipo I el cual se caracteriza por la producción y expresión de receptores sensibles al interferón (IFN). En la respuesta del TLR3 se desencadena la transcripción del dominio pirina, que junto con otras respuestas celulares a la infección viral, como la formación de especies reactivas de oxígeno, el flujo de calcio de los depósitos citoplasmáticos, la agregación de proteínas y la liberación de patrones asociados al peligro, contribuye a la activación del inflammasoma e induce la escisión dependiente de caspasa-1 y la liberación de citocinas proinflamatorias principalmente la interleucina-1 β (IL-1 β) e IL-18, y desencadena la muerte de las células. Como resultado de la muerte de las células, se libera la enzima lactato deshidrogenasa (LDH). Se han observado niveles elevados de LDH en la sangre de pacientes con COVID-19, y los niveles de esta enzima se correlacionan con la gravedad de la enfermedad. (Figura 2).

En la infección por SARS-CoV-2, así como en otras enfermedades virales respiratorias (influenza) se lleva a cabo una disminución significativa de la población de linfocitos lo que trae consigo una disminución significativa de la respuesta inmunológica. Durante la infección se ve alterada la linfopoyesis lo que perpetua la linfopenia, lo que genera una respuesta inadecuada ante el proceso infeccioso viral. Se ha observado que, en etapas más avanzadas de infección se ve comprometida de manera importante la integridad de la barrera epitelial-endotelial, lo que facilita el paso de diferentes grupos celulares, específicamente de neutrófilos y monocitos lo que trae consigo la presencia de engrosamiento difuso de la pared alveolar con células mononucleares y macrófagos que infiltran el espacio intersticial lo que ocasiona edema y alteración en el intercambio de oxígeno generando hipoxemia.

Los diferentes estudios inmunológicos realizados principalmente en pacientes con COVID-19 informaron que los pacientes con enfermedades graves tenían concentraciones plasmáticas incrementadas de citocinas pro inflamatorias, principalmente de interleucina (IL) -6, IL-10 como respuesta reguladora así como el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP1), proteína inflamatoria de macrófagos (MIP) 1 α y el factor de necrosis tumoral (TNF) - α , todo esto hasta alcanzar el agotamiento de esta población celular. Se ha reportado que la presencia de factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) puede iniciar el daño tisular en exceso y perpetuar la lesión pulmonar celular. Una vez progresada la enfermedad se lleva a cabo el consumo de factores de coagulación, esto explicado por la generación de micro trombos, que como ya es bien sabido, el estado de sepsis genera un estado de procoagulación lo cual incrementa el riesgo de desarrollo de trombosis y el desarrollo de complicaciones como la coagulación intravascular diseminada.¹³

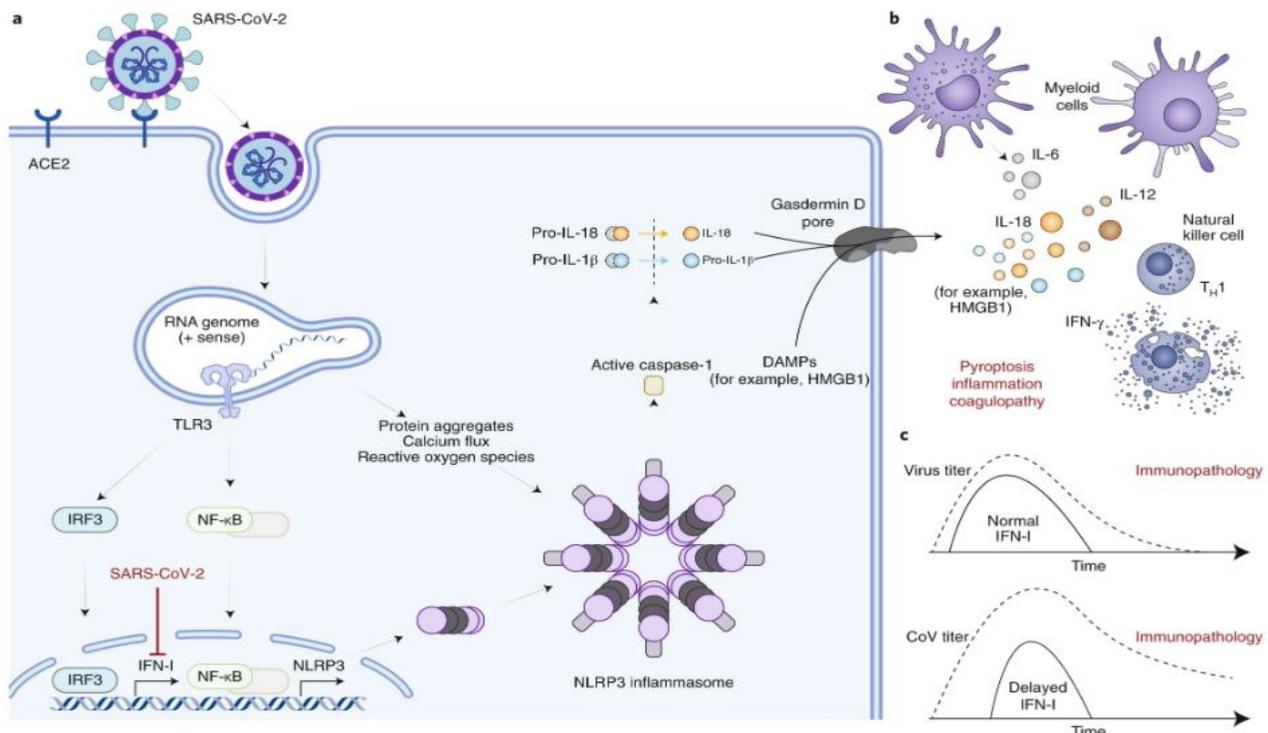


Figura 2. Reconocimiento de coronavirus y respuesta inmune



GOBIERNO DE
MÉXICO



Síndrome de Tormenta de citocinas (STC)

El SARS-CoV-2 genera respuesta inflamatoria local y sistémica desregulada al activar el sistema inmune innato y el sistema inmune adaptativo, esto resulta en la liberación de una gran cantidad de citocinas proinflamatorias.¹⁴

La tormenta de citocinas es un término en el que se engloban varios trastornos de desregulación inmunitaria caracterizados por síntomas constitucionales, inflamación sistémica y disfunción multiorgánica si se trata de forma inadecuada.¹⁵ Durante la infección por COVID 19 de manera inicial se logró observar la presencia de lesión alveolar difusa bilateral, así como, la presencia de fibroma citomixoide que de acuerdo al reporte de la citometría de flujo se encontró una disminución de las células T CD4 y CD8 pero se observó un incremento en la diferenciación de linfocitos TH17 y que de acuerdo a diferentes estudios posteriores se identificó la participación de estas en el proceso inflamatorio con la producción de IL- 6 y 23.^{16, 17}

Antecedentes.

Mehr Muhammad Imran (2020), realizó un estudio analítico, transversal y prospectivo en la unidad de cuidados intensivos de Faisalabad, Pakistán de mayo a junio del 2020, en el que el objetivo fue determinar la eficacia de la relación neutrófilos/ linfocitos como marcador de gravedad de neumonía por COVID 19 en la población del sur de Asia. Se incluyeron sesenta y tres pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, se separaron en dos grupos, en el grupo uno se incluyeron pacientes asintomáticos y leves y en el grupo dos se incluyeron pacientes con COVID 19 moderado a grave. Después de obtener el consentimiento informado de los pacientes inscritos, se extrajeron muestras dentro de las 24 horas posteriores a la admisión solicitando hemograma completo, pruebas de función hepática, pruebas de funcionamiento renal y electrolitos séricos, se ordenaron los marcadores inflamatorios como la relación neutrófilos / linfocitos (NLR) el cual se calculó empleando la fórmula número absoluto de neutrófilo/ número absoluto de linfocitos, proteína C reactiva, albúmina sérica y fibrinógeno sérico, dímero D, hemocultivo, Procalcitonina, ferritina sérica. En cuanto a las características demográficas se incluyeron el sexo, edad, comorbilidades, manifestaciones clínicas de COVID 19, toda la información se coloca en hoja de recolección de datos para su análisis a través del programa SPSS, para el análisis estadístico y la comparación de las mediciones entre los dos grupos, se utilizó la prueba t de muestras independientes para los datos que cumplieron con la distribución normal y la prueba U de Mann-Whitney, para los datos que no cumplieron con la distribución normal se utilizó la prueba de Xi cuadrado para comparar datos categóricos entre los grupos; la prueba de correlación de Pearson para el análisis de correlación lineal; se utilizó la prueba de correlación de Spearman para el análisis de correlación de rangos; la prueba Z para el área bajo la comparación de la curva de características operativas del receptor (ROC) (AUC-ROC). En cuanto a los resultados hubo diferencias significativas entre los dos grupos en la prevalencia de diabetes, NLR, proteína C reactiva y albúmina sérica. El NLR y la proteína C reactiva se correlacionaron positivamente ($p < 0.001$, $p = 0.04$, respectivamente) mientras que la albúmina sérica se correlacionó negativamente ($p = 0.009$) con el COVID - 19 grave. Se encontró que el NLR era un factor de riesgo independiente para la neumonía grave por COVID-19 en el grupo de COVID 19 grave (OR = 1.264, IC del 95%: 1.046 ~ 1.526, P = 0.015). El AUC calculado utilizando ROC para NLR fue 0.831, con un límite óptimo de 4.795, sensibilidad de 0.83 y especificidad de 0.75, lo que sugiere que NLR es un marcador para la detección temprana del deterioro de la infección grave por COVID-19. Por lo que se concluyó que la relación neutrófilo/linfocito puede usarse como marcador temprano de gravedad en los pacientes con infección por COVID 19.

Sara Jimeno (2021), realizó un estudio en el que evaluó la implicación pronóstica de la relación neutrófilos/linfocitos en pacientes con COVID 19, por lo que, a través de un estudio retrospectivo realizado en un hospital de Madrid España, en donde incluyó a 119 paciente en un



GOBIERNO DE
MÉXICO



periodo de tiempo del 1ero de marzo al 31 de marzo del 2020. Se incluyeron pacientes con prueba confirmada a través de RT- PCR. Durante el estudio, los pacientes se encontraban en protocolos de tratamiento con la administración de Lopinavir/ Ritonavir más Hidroxicloroquina, en sustitución de Lopinavir/ Ritonavir se administró azitromicina, en algunos casos en los que se presentó empeoramiento se inició la administración de Tocilizumab y metilprednisolona. Durante el período de estudio, 371 pacientes ingresaron en el Hospital Universitario por infección por COVID-19. Cuarenta y cinco (12.1%) pacientes presentaron insuficiencia respiratoria aguda grave, de los cuales 25 (6.7% del total) ingresaron en la UCI con necesidad apoyo de ventilación mecánica invasiva y 20 (5.3% del total) se inició asistencia respiratoria con cánulas nasales de alto flujo. Diecisiete (37.7%) pacientes de estos grupos fallecieron. En el momento de la presentación, 320 (86.2%) pacientes ingresados durante el período de estudio fueron dados de alta 47 (12.6%) fallecieron y cuatro pacientes seguían ingresados después del alta de la UCI. La población final para el análisis incluyó a 119 pacientes, de los cuales cuarenta y siete pacientes murieron (39.4%), sesenta y ocho pacientes fueron dados de alta (57.1%) y cuatro pacientes aún ingresaron (3.3%). En todos los pacientes se recogieron las variables: edad, sexo, fecha de inicio de los síntomas e ingreso hospitalario, presencia de comorbilidades, resultados de las pruebas de laboratorio (incluyendo hemograma completo con NLR y tasa de plaquetas-linfocitos, lactato deshidrogenasa, Proteína C reactiva y dímero D), signos vitales, duración de la terapia con O₂, día de empeoramiento clínico y radiológico (según lo definido por el día en que alcanzaron las necesidades máximas de oxígeno con condensación radiológica que resultó en asistencia respiratoria), duración de la estancia, tratamiento farmacológico y evolución (alta hospitalaria o fallecimiento). En cuanto a los resultados la mediana de edad de los pacientes fue de 67.2 y el 59.1% eran hombres. En cuanto al ingreso hospitalario tuvo lugar después de una mediana de 7 días desde el inicio de los síntomas. En el momento de la admisión, todos los pacientes recibieron el tratamiento estándar aprobado para COVID 19 como se describió anteriormente. El empeoramiento clínico y radiológico se produjo a los 9 días después del inicio de los síntomas, lo que indicó el inicio del tratamiento antiinflamatorio que incluía metilprednisolona y Tocilizumab. En el momento del ingreso hospitalario, se observaron varias diferencias clínicas entre los dados de alta y los fallecidos, incluida la edad (62 frente a 77.1 $p < 0.001$), en cuanto a la presencia de comorbilidades, incluida la hipertensión (35,3 % vs 59,6%, odds ratio [OR]: 16.95% IC: 1.1-2,5; $p = 0.01$), enfermedad cardiovascular (14.7% vs 34%, odds ratio [OR]: 2.3; 95% IC: 1.1 -4.6; $p = 0.015$), diabetes mellitus (16.5% frente a 25.5%, odds ratio [OR]: 2.4; IC del 95%: 1.05-5.8; $p = 0.031$) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (7.4% frente a 27.7% , odds ratio [OR]: 3.7; IC 95%: 1.4-9.8; $p = 0.003$). Aquellos con peores resultados tenían mayor edad ($p = 0.002$) y presentaban un NLR significativamente más alto al ingreso ($p = 0.001$), un mayor aumento en el pico NLR ($p < 0.001$) y una mayor velocidad de aumento del NLR ($p = 0.003$) en comparación con pacientes de seguimiento. En una regresión logística multivariable, la edad, la enfermedad cardiovascular y la proteína C reactiva al ingreso y el pico de NLR se asociaron significativamente con la muerte.

Zhi-Yong Zeng (2021), realizaron un estudio de cohorte prospectivo con el objetivo de evaluar el valor de la proporción de neutrófilos a linfocitos, calculada en pacientes con COVID 19 a su ingreso y de forma aislada, para realizar posteriormente la predicción de la progresión de la enfermedad y el desarrollo de estados graves. Se incluyeron pacientes con COVID-19 que recibieron tratamiento médico en el Tercer Hospital Popular de Yichang, provincia de Hubei, del 9 de enero al 26 de febrero de 2020. Todos los pacientes que fueron confirmados por pruebas de laboratorio positivos para RT-PCR, (se reclutaron para el estudio muestras de frotis nasal y faríngeo y / o ensayo de anticuerpos IgM / IgG específicos del suero) antes de la admisión. Al ingreso hospitalario se realizaron exámenes de sangre de rutina, incluidos hemogramas completos, perfiles de coagulación y pruebas bioquímicas séricas. Los pacientes con un NLR, calculado por los datos de neutrófilos y linfocitos medidos al ingreso hospitalario, igual o superior al valor de corte (2.6937) se clasificaron como el grupo expuesto; de lo contrario, se clasificaron como grupo de control. La condición de COVID-19 en el momento del ingreso hospitalario se evaluó y se clasificó en leve,



GOBIERNO DE
MÉXICO



moderada, grave y crítica de acuerdo con las guías de diagnóstico y tratamiento. Se incluyó a un total de 352 pacientes con COVID-19 en la cohorte y se les dio seguimiento hasta que se observó el resultado (tiempo de seguimiento promedio de 24.3 días, con un rango de 5 a 51 días). Entre estos sujetos, 341 pacientes (96.9%) tenían un NLR medido al ingreso hospitalario y se incluyeron en el análisis. La edad media (DE) de los pacientes de la cohorte fue de 52.1 (18.1) años; 190 pacientes (54%) eran hombres y 117 pacientes (33.2%) tenían antecedentes de al menos una comorbilidad. Al ingreso hospitalario, 301 pacientes (85.5%) se clasificaron como leves-moderados, 48 (13.6%) se clasificaron como graves y 3 (0.9%) se clasificaron como críticos. Durante el seguimiento, las condiciones de 51 (14.5%) pacientes se deterioraron, 15 pacientes (4.3%) tuvieron choque séptico complicado y 15 pacientes (4.3%) fallecieron. La mediana de NLR medida al ingreso hospitalario fue de 2.30, con un rango de 0.11 a 85.5. El NLR fue mayor en pacientes con deterioro que en aquellos sin deterioro (mediana: 5.33 frente a 2.14, $P < 0.001$), y mayor en pacientes con resultados clínicos graves que en pacientes sin resultados clínicos graves (shock frente a sin shock: 6.19 vs. .225, $P < 0.001$; muerte frente a supervivencia: 7.19 frente a 2.25, $P < 0.001$). El NLR medido al ingreso hospitalario tuvo un valor alto para predecir el deterioro de la enfermedad, el shock y la muerte, con áreas bajo la curva de 0.801, 0.830 y 0.828, respectivamente, y un valor de corte de 2.6937. La sensibilidad del límite de $NLR \geq 2.6937$ para predecir la presencia posterior de deterioro de la enfermedad, shock y muerte fue 82.0% (IC del 95%, 69.0 a 91.0), 93.3% (68.0 a 100) y 92.9% (66.0 a 100), respectivamente, y los valores predictivos negativos correspondientes fueron 95.7% (93.0 a 99.2), 99.5% (98.6 a 100) y 99.5% (98.6 a 100). En este estudio, validaron el valor de corte de 2.6937 para el NLR, calculado al ingreso hospitalario, como un predictor útil de la presencia posterior de deterioro de la enfermedad y la aparición de resultados clínicos graves, como shock y muerte. Los pacientes con COVID-19 con un $NLR < 2.6937$ tenían la posibilidad de descartar deterioro de la enfermedad (valor predictivo negativo del 95.7%) y resultados clínicos graves (valor predictivo negativo del 99.5%).

Objetivos.

Objetivo General.

Analizar la asociación entre la relación neutrófilo- monocito y la mortalidad en pacientes con diagnóstico de COVID 19 grave en la unidad de cuidados intensivos.

Objetivos específicos.

Identificar a los pacientes con COVID 19 en el servicio cuidados intensivos del Hospital Central Sur de Alta Especialidad.

Conocer el índice neutrófilo-linfocito- monocito de los pacientes con diagnóstico de COVID grave en la unidad de cuidados intensivos.

Conocer la mortalidad de los pacientes con diagnóstico de COVID 19 en la unidad de cuidados intensivos.

Hipótesis.

Hipótesis Nula (H0):

Hipótesis nula: No existe asociación entre la relación neutrófilo-linfocito-monocito y la mortalidad en pacientes con diagnóstico de COVID 19 grave en la unidad de cuidados intensivos

Hipótesis Alternativa (H1).

Hipótesis alterna: Existe asociación entre la relación neutrófilo-linfocito monocito y la mortalidad en pacientes con diagnóstico de COVID 19 grave en la unidad de cuidados intensivos.



GOBIERNO DE
MÉXICO



Pregunta de Investigación.

¿Existe asociación entre la relación neutrófilo-linfocito-monocito y la mortalidad en pacientes con diagnóstico de COVID 19 grave en la Unidad de Cuidados Intensivos?

Justificación.

La pandemia del COVID-19 ocasionada por el coronavirus (SARS-CoV-2) se ha extendido a 187 países, con 124 millones de casos confirmados a fecha de 20 de marzo del 2021, siendo México el tercer país con mayor número de muertes en el mundo. Según datos oficiales, a fecha 20 de marzo del 2021 se han registrado 2.2 millones de muestras positivas para SARS-CoV-2 en todo el país, de las cuales 598,000 corresponden a la Ciudad de México. Dada la severidad de la infección, la rápida distribución se considera que un análisis ayudaría a identificar características clínicas y evolutivas de la enfermedad así como el empleo de estimaciones pronosticas. Por lo anterior, se considera que el desarrollo de estudios son parte importante de la respuesta a la problemática de salud y poder emplear estrategias que nos permitan anticipar posibles complicaciones a los pacientes.

Material y Métodos

Escenario:

El estudio se realizó en la Terapia Intensiva del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos de enero 1 a diciembre 31 de 2020.

Diseño:

Observacional.
Analítico.
Retrospectivo.
Transversal.

Tipo de Estudio:

Diseño de Estudio: Epidemiológico.
Nivel Investigativo: Relacional.
Objetivo: Fuerza de Relación.

Definición de la Población/Muestra.

Todos los pacientes que ingresaron a la terapia intensiva del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de enero 1 a diciembre 31 de 2020 que cumplieron los Criterios de Elegibilidad.

Criterios de Elegibilidad.

Inclusión:

Mayores de 18 años y menores de 100 años.
Ambos géneros (hombre y mujer).
Caso COVID-19 SOSPECHOSO.
Síndrome de insuficiencia respiratorio agudo grave.

Exclusión:

PCR negativa para SARS COV 2.

Eliminación:

Fallecimiento antes de 24 horas.



Métodos de Selección.

Forma de asignación de los casos a los grupos de estudio.

Este fue un estudio sin intervención (observacional), los casos se obtuvieron de forma consecutiva.

Tamaño de Muestra.

El tamaño de la muestra fueron todos los pacientes que cumplan los Criterios de Elegibilidad:

De acuerdo con la Base de Datos de Terapia Intensiva 2020: 107 pacientes.

Variables.

Cuadro de Operacionalización de Variables.

	Indicadores	Valores Finales	Tipo de Variable
Variable Relacionada			
Mortalidad	Vivo, Muerto al egreso de la terapia intensiva	Vivo o Muerto	Categórica, Nominal, Dicotómica
Variable Supervisión			
Relación neutrófilo / linfocito		Mayor o menor a 0.400	Categórica, Ordinal
Relación monocito / linfocito		Mayor o menor a 0.860	Categórica, Ordinal
Linfocitos categóricos		Mayor o menor 0.5	Categórica, Ordinal
Monocitos categóricos		Mayor o menor 0.200	Categórica, Ordinal
Otro	Criterio Clínico	Si / No	
Escalas de Gravedad			
SAPS 3	Escala SAPS 3	Puntaje	Categórica, Ordinales
APACHE II	Escala APACHE II	Puntaje	Categórica, Ordinales
Morbilidad			
Motivo de Egreso de UTI		Mejoría, Defunción, Máximo Beneficio, Traslado, Alta Voluntaria	Categórica, nominal, politómica



Muerte		Vivo / Muerto	Categórica, Dicotómica
Examen de laboratorio			
Procalcitonina, ng/ml (±DE)	Procalcitonina	ng/ml (±DE)	Numéricas, continua, razón
PCR Sensibilidad Normal, mg/dL (±DE)	PCR Sensibilidad Normal	mg/dL (±DE)	Numéricas, continua, razón
Leucocitos, 10 ³ /μl (±DE)	Leucocitos	10 ³ /μl (±DE)	Numéricas, continua, razón
Linfocitos, 10 ³ /μl (±DE)	Linfocitos	10 ³ /μl (±DE)	Numéricas, continua, razón
Neutrófilos, 10 ³ /μl (±DE)	Neutrófilos	10 ³ /μl (±DE)	Numéricas, continua, razón
Hemoglobina, gr/dl (±DE)	Hemoglobina	gr/dl (±DE)	Numéricas, continua, razón
Hematocrito, % (±DE)	Hematocrito	% (±DE)	Numéricas, continua, razón
Plaquetas, 10 ³ /μl (±DE)	Plaquetas	10 ³ /μl (±DE)	Numéricas, continua, razón
RdRp, copias (±DE)	RdRp,	Copias(±DE)	Numéricas, continua, razón

Descripción del Procedimiento.

1. Paciente Ingresó a Terapia intensiva.
2. Se verificó en el expediente si CLINICAMENTE fue Caso Sospechoso COVID-19.
3. Se verificó en el expediente si MOLECULARMENTE (PCR para SARS-COV.2 POSITIVO) fue Caso Confirmado COVID-19.
4. Se realizó una Evaluación Clínica y Paraclínica en el expediente, ESPECIFICAMENTE LA RELACIÓN DE NEUTRÓFILO, LINFOCITOS Y MONOCITOS.
5. Se evaluó su estado vital al egreso de la terapia intensiva.
6. Se realizó el análisis estadístico: Estadística Descriptiva, y Estadística Inferencial (Odds Ratio).

Análisis Estadístico.

Estadística No Inferencial (Descriptiva).

Variables continuas: media y desviación estándar.

Variables categóricas: Porcentaje absoluto y relativo.

Estadística Inferencial.

Comparar:

Comparación entre variables:

Continuas: T de Student o U Mann Whitney.

Categóricas: Chi cuadrada (de homogeneidad) o examen exacto de Fisher, como corresponda (normalidad vs anormalidad).

Prueba de Hipótesis:

Chi cuadrada como prueba de hipótesis

Se considerará un p valor de menor de 0.05 como significativo.

Estimación Puntual:



GOBIERNO DE
MÉXICO



Odds Ratio.

Recursos y logística.

Humanos.

Investigador: Miguel Martín Alejandro Guízar.

Actividad asignada: Redacto, Recolecto de Datos, Análisis Estadístico y Reporte Final.

Materiales.

Los recursos que se requiere adquirieron fueron:

Paquete de hojas blancas (2).

Lápiz (2).

Software: Excel y SPSS.

Económicos.

Los recursos económicos que se requirieron para la realización del estudio fueron cubiertos en su totalidad por el investigador principal (alumno).

Consideraciones éticas.

Todos los procedimientos estuvieron de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

Título segundo, Capítulo I, Artículo 17, Sección I, investigación sin riesgo, no requiere consentimiento informado.

Título Segundo, Capítulo III De la investigación en menores de edad o incapaces, Artículos 34-39.

Título segundo, Capítulo VI De la investigación en órganos, tejidos y sus derivados, productos y cadáveres de seres humanos, Artículos 59 (obtención, conservación, utilización preparación suministro y destino final.) y 60 (además del debido respeto al cadáver humano, la observación del título decimocuarto en cuanto a la materia de control sanitario de la disposición de órganos, tejidos y cadáveres de seres humanos).

Fue un Estudio observacional, sin intervención, no experimental.

NO se solicitó consentimiento/asentimiento informado de participación en el estudio observacional; el estudio fue enviado al Comité de Etica en Investigación y fue APROBADO.

Se hizo hincapié en el resguardo de datos personales.

Confidencialidad y protección de datos.

1. Antes del estudio: La hoja de recolección de información con datos personales en base de datos (Excel) se codifico a números (de manera consecutiva) al pasar a base de datos (Excel) secundaria para mantener confidencialidad y protección de datos, manteniendo resguardo de manera electrónica con código de acceso.

2. Durante el estudio: La información fue resguardada de manera electrónica con código de acceso en Laptop personal del alumno (Miguel Martín Alejandro Guízar) en archivo .xls bajo contraseña.

3. Después del estudio: La base datos se resguardará (sin datos personales) para base de datos continua de línea de investigación de COVID-19 Críticos.

Presentación de resultados.

Flujograma. Criterios de Elegibilidad (inclusión, exclusión y eliminación).

Tabla 1. Características de todos los pacientes.

Tabla 2. Comparación entre grupos con p Valor

Table 3. p Valor Odds Ratio.

Figura1. Linfocitos categóricos

Figura 2. Relación Neutrófilo- linfocitos



Figura 3. Monocitos categóricos

Figura 4. Relación Monocitos- Linfocitos

Resultados.

Inclusión y seguimiento.

Durante el período de estudio (01 de enero al 31 de diciembre 2020), fueron ingresados en la UTI 128 pacientes, 122 pacientes cumplieron los criterios de inclusión de los cuales se excluyeron 10 (8 por PCR negativo y en 2 casos no se tomaron muestra), nos quedaron 112 casos confirmados; se eliminaron 6 (5 por defunción en menos de 24 horas y 1 por no tener biometría hemática al ingreso) para el análisis final nos quedaron 106 casos (**Flujograma**).

Características demográficas y exámenes de laboratorio.

De los 106 pacientes para el análisis final la edad fue de 62.4 (± 11.7) años; hubo 72 (67.3 %) hombres y 35 (32.7%) mujeres. (**Tabla 1**)

Características de los exámenes de laboratorio.

De los exámenes de laboratorio al ingreso sobresale procalcitonina 3.24 (± 11.70) ng/ml; PCR sensibilidad normal 18.72 (± 11.95) mg/dl, leucocitos 13.31 (± 5.62) $10^3/\mu\text{l}$, linfocitos 1.14 (± 1.17) $10^3/\mu\text{l}$, neutrófilos 11.36 (± 5.34) $10^3/\mu\text{l}$, monocitos 0.50 (± 0.41) $10^3/\mu\text{l}$, hemoglobina 14.13 (± 2.42) gr/dl, hematocrito 44.89 (± 29.49) %, plaquetas 276.65 (± 129.80) $10^3/\mu\text{l}$, RdRp 438094.82 (± 1339273.63) copias. Para el propósito del estudio categorizamos linfocitos como < 0.5 : 15 (14%), ≥ 0.5 : 92 (92%) (**Figura 1**), monocitos < 0.2 : 22 (20.6%), ≥ 0.2 : 84 (78.5%) (**Figura 2**), linfocitos/neutrófilos < 0.4 : 100 (93.5%), ≥ 0.4 : 7 (6.5%) (**Figura 3**), linfocitos/monocitos < 0.86 : 17 (15.9%), ≥ 0.86 : 89 (83.2%) (**Figura 4**). (**Tabla 1**).

Descripción de las escalas pronósticas

Se realizaron tres escalas pronósticas SAPS 3, APACHE II, SOFA de los cuales se obtuvieron los siguientes resultados: SAPS 3 76 (69) puntos, APACHE II 22.44 (8.64) puntos, SOFA 11.74 (4.01) puntos. (**Tabla 1**)

Comparación entre grupos

En la comparación entre grupos entre vivos y muertos la edad fue de 59.2 (12.7) vs 64.6 (10.5), con p valor de 0.020; el SAPS 3 fue de 75 (62) vs 78 (81.5) con p valor de 0.030 y SOFA de 10.44 (4.15) vs 12.71 (3.65) con p valor de 0.004; el resto de las variables no hubo diferencia estadísticamente significativa al compararlas, hombres 30 (68.2%) vs 42 (66.7%) y mujeres 14 (31.8%) vs 21 (33.3%) con p valor de 0.869; y APACHE II 20.60 (9.95) vs 23.79 (7.33) puntos con p valor de 0.066. En la comparación vivos y muertos con el gen RdRp se encontró: vivos 191393.02 (475980.02) vs muertos 610394.49 (1684067.40) con p valor 0.112. (**Tabla 2**)

Estimación de riesgo relativo

Al estimar el riesgo de la relación linfocitos neutrófilos y linfocitos monocitos encontramos lo siguiente; relación linfocitos neutrófilo 0.141 (0.181) vs 0.120 (0.127) con p valor de 0.870; linfocitos monocitos 3.941 (5.343) vs 2.858 (2.493) con p valor de 0.165; tampoco hubo diferencia al comparar los índices leucocitarios no relacionados a infecciones víricas; adicionalmente para obtener el odds ratio categorizamos la relación linfocitos -neutrófilos, linfocitos-monocitos obteniendo los siguientes resultados: linfocitos/neutrófilos ≥ 0.4 fue de 3 (7%) vs 4 (6.34%) con p valor de 0.923. linfocitos-monocitos: ≥ 0.86 39 (88.64%) vs 50 (80.65%) con p valor de 0.269. linfocitos: < 0.5 : 44 (90%) vs 52 (82.6%) con p valor de 0.220, monocitos: < 0.2 11 (25%) vs 11 (17.7) con p valor de 0.364. (**Tabla 3**)

Desenlaces.



GOBIERNO DE
MÉXICO



En la comparación entre vivos y muertos los días de estancia fueron 18.2 (12.8) vs 15.7 (10.0) con p valor de 0.260, y el estado vital al egreso de la UTI vivos 44(41.1%) vs muertos 63 (58.9%). (**Tabla 2**)

Discusión.

En nuestro estudio no se encontró odds ratio significativamente significativo para las dos variables de estudio, relación linfocitos-neutrófilo y linfocitos- monocitos, ni tampoco para los valores absolutos de linfocitos y monocitos, esto podría deberse al tamaño muestral ; otra consideración es que se está analizando una población muy específica, pacientes COVID 19 críticos con SIRA grave, la tercera explicación es que esta enfermedad tiene múltiples factores que contribuyen a la mortalidad como lo son los asociados al huésped (edad, enfermedades crónicas degenerativos), y los asociados al patógeno, especialmente su capacidad mutagénica.

Conclusiones.

No existe asociación entre la relación linfocitos-neutrófilos y linfocitos-monocitos con mortalidad.



Anexos.

Flujograma. Criterios de Elegibilidad (inclusión, exclusión y eliminación).

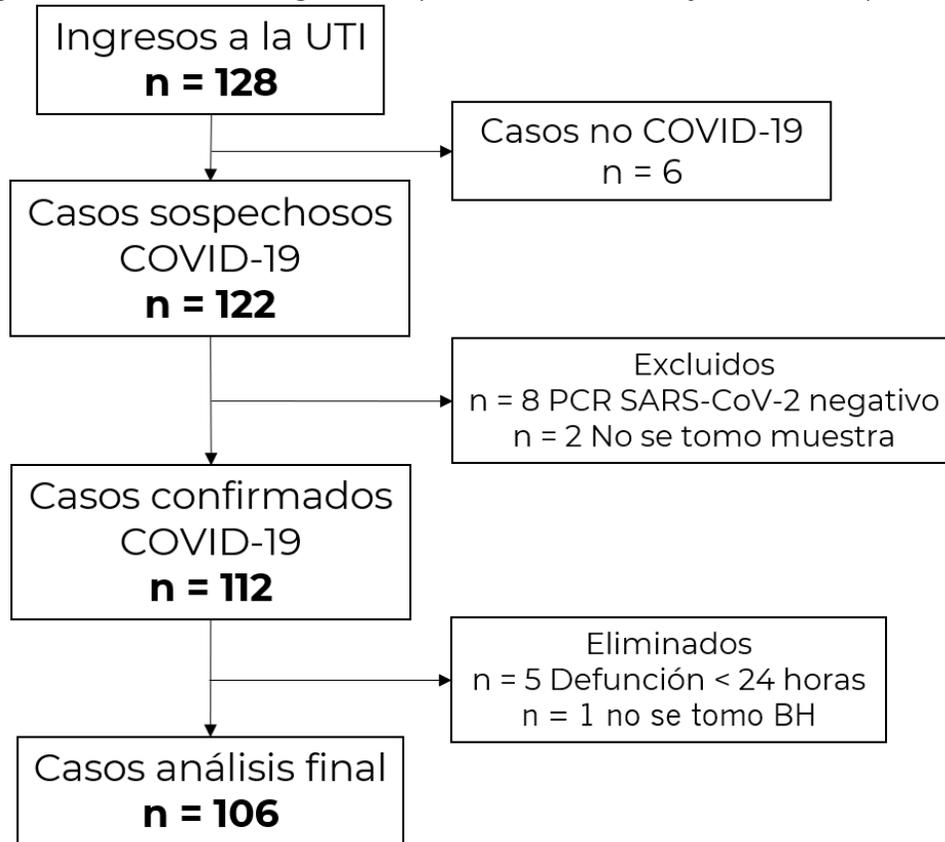




Tabla 1. Características de todos los pacientes.

Tabla 1. Características de Todos los Pacientes

Variable	Todos
Demográficas	
Edad, años \bar{x} (\pm DE)	62.4 (11.7)
Género	
Hombre, n (%)	72 (67.3)
Mujer, n (%)	35 (32.7)
Escalas Pronosticas	
SAPS 3, pts Me (RM)	76 (69)
APACHE II, pts (\pm DE)	22.44 (8.64)
SOFA, pts (\pm DE)	11.74 (4.01)
Desenlaces	
Días de Estancia UTI, días (\pm DE)	16.7 (11.2)
Estado vital al egreso de UTI	
Vivo, n (%)	44 (41.1)
Muerto, n (%)	63 (58.9)
Exámenes de Laboratorio	
Procalcitonina, ng/ml (\pm DE)	3.24 (11.70)
PCR Sensibilidad Normal, mg/dL (\pm DE)	18.72 (11.95)
Leucocitos, $10^3/\mu\text{l}$ (\pm DE)	13.31 (5.62)
Linfocitos, $10^3/\mu\text{l}$ (\pm DE)	1.14 (1.17)
<0.5	15 (14)
\geq 0.5	92 (92)
Neutrófilos, $10^3/\mu\text{l}$ (\pm DE)	11.36 (5.34)
LIN-NEU	0.128 (0.151)
<0.4	100 (93.5)
\geq 0.4	7 (6.5)
Monocitos, $10^3/\mu\text{l}$ (\pm DE)	0.50 (0.41)
<0.2	22 (20.6)
\geq 0.2	84(78.5)



GOBIERNO DE
MÉXICO



LIN-MON	3.307 (3.948)
<0.86	17 (15.9)
≥0.86	89 (83.2)
Hemoglobina, gr/dl (±DE)	14.13 (2.42)
Hematocrito, % (±DE)	44.89 (29.49)
Plaquetas, 10 ³ /μl (±DE)	276.65 (129.80)
RdRp, copias (±DE)	438094.82 (1339273.63)



Tabla 2. Comparación entre grupos con p Valor

Tabla 2. Comparación entre Grupos con p Valor

Variable	Vivos	Muertos	p valor
Demográficas			
Edad, años \bar{x} (\pm DE)	59.2 (12.7)	64.6 (10.5)	0.020
Género			
Hombre, n (%)	30 (68.2)	42 (66.7)	0.869
Mujer, n (%)	14 (31.8)	21 (33.3)	
Escalas Pronosticas			
SAPS 3, pts Me (RM)	75 (62)	78 (81.5)	0.030
APACHE II, pts (\pm DE)	20.60 (9.95)	23.79 (7.33)	0.066
SOFA, pts (\pm DE)	10.44 (4.15)	12.71 (3.65)	0.004
Desenlaces			
Días de Estancia UTI, días (\pm DE)	18.2 (12.8)	15.7 (10.0)	0.260
Estado vital al egreso de UTI			
Vivo, n (%)			
Muerto, n (%)			
Exámenes de Laboratorio			
Procalcitonina, ng/ml (\pm DE)	2.23 (6.58)	4.04 (14.56)	0.452
PCR Sensibilidad Normal, mg/dL (\pm DE)	17.83 (12.83)	19.38 (11.34)	0.546
Leucocitos, $10^3/\mu\text{l}$ (\pm DE)	13.38 (4.78)	13.26 (6.17)	0.916
Linfocitos, $10^3/\mu\text{l}$ (\pm DE)	1.25 (1.34)	1.06 (1.03)	0.409
<0.5	4 (9)	11 (17.4)	0.220
\geq 0.5	44 (90)	52 (82.6)	
Neutrófilos, $10^3/\mu\text{l}$ (\pm DE)	11.43 (4.78)	11.32 (5.74)	0.920
LIN-NEU	0.141 (0.181)	0.120 (0.127)	0.87
<0.4	41 (93)	59 (93.6)	0.923
\geq 0.4	3 (7)	4 (6.34)	
Monocitos, $10^3/\mu\text{l}$ (\pm DE)	0.46 (0.29)	0.53 (0.48)	0.408
<0.2	11 (25)	11 (17.7)	0.364
\geq 0.2	33 (75)	51 (82.3)	



LIN-MON	3.941 (5.343)	2.858 (2.493)	0.165
<0.86	5 (11.36)	12 (19.35)	0.269
≥0.86	39 (88.64)	50 (80.65)	
Hemoglobina, gr/dl (±DE)	13.92 (2.53)	14.28 (2.34)	0.446
Hematocrito, % (±DE)	41.74 (7.28)	47.09 (37.93)	0.358
Plaquetas, 10 ³ /μl (±DE)	304.98 (134.74)	256.87 (123.48)	0.059
RdRp, copias (±DE)	191393.02 (475980.02)	610394.49 (1684067.40)	0.112



Table 3. p Valor y Odds Ratio.

Tabla 3. p Valor y Odds Ratio.

Variables Asociadas	p valor	Odds Ratio (IC 95%)
Linfocitos, $10^3/\mu\text{l}$ ($\pm\text{DE}$)		
<0.5	0.220	2.32 (0.692-7.825)
Relación Linfocitos-Neutrófilos		
≥ 0.4	0.923	1.079 (0.229-5.080)
Monocitos, $10^3/\mu\text{l}$ ($\pm\text{DE}$)		
<0.2	0.364	0.647 (0.251-1.662)
Relación Linfocitos-Monocitos		
≥ 0.86	0.269	1.87 (0.608-5.761)



Figura 1. Linfocitos Categóricos

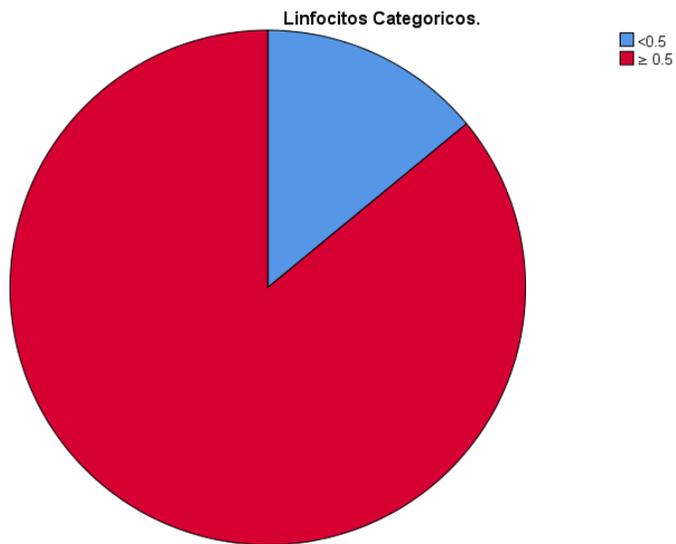


Figura 2. Relación Linfocitos- Neutrófilos.

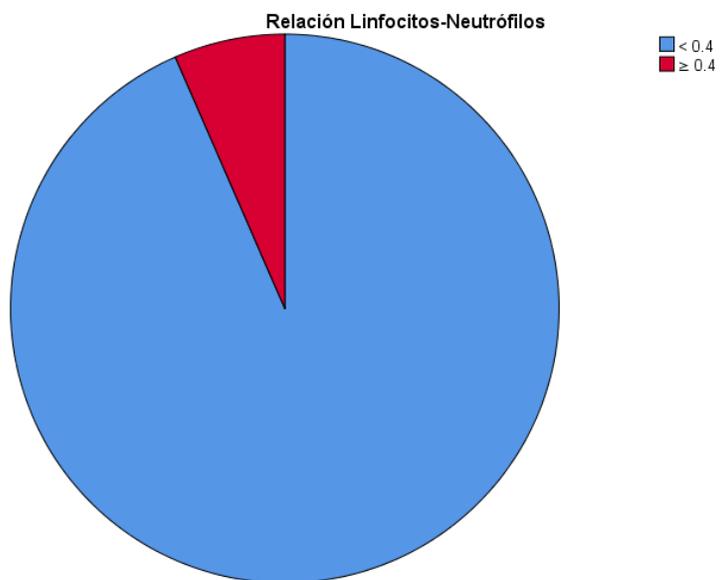




Figura 3. Monocitos Categóricos

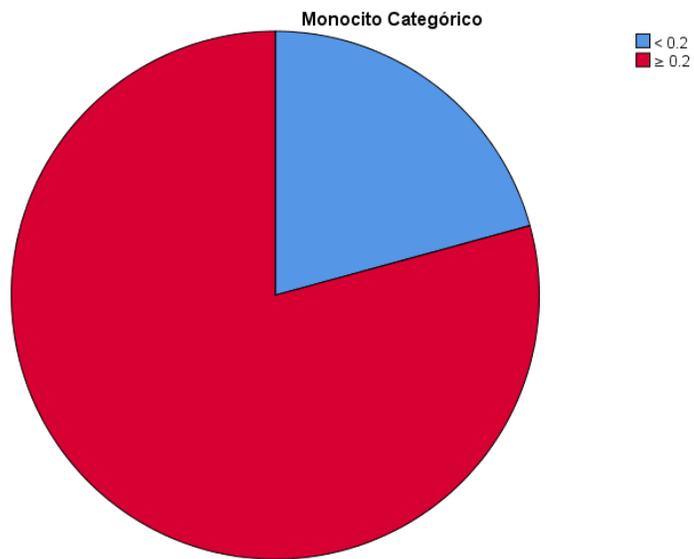
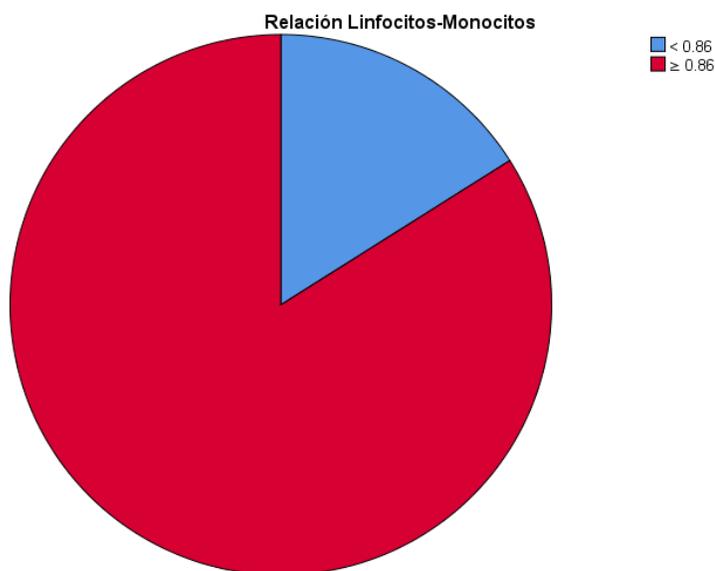


Figura 4. Relación Linfocitos-Monocitos.





GOBIERNO DE
MÉXICO



Referencias

1. Huang, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395, 497–506 (2020).
2. Zhou, F. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 395, 1054–1062 (2020).
3. <https://www.who.int/es/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19>
4. T. P. Velavan, C. G. Meyer. The COVID-19 epidemic. *Trop. Med. Int. Heal.*, 25 (2020), pp. 278–280, 10.1111/tmi.13383.
5. WHO Regional Office for Europe COVID-19 Weekly Surveillance Report. Data For The Week of 30 November–6 December (Epi Week 49)
6. http://cvoed.imss.gob.mx/mapa_coronavirus/
7. Comunicado no. 115. Reporte de estado de salud de trabajadores y derechohabientes de PEMEX afectados por CoVID 19. 16 de abril 2021.
8. Chengdi Wang, Zhoufeng Wang, Guangyu Wang, Johnson Yiu-Nam Lau, Kang Zhang Weimin Li. COVID-19 in early 2021: current status and looking forward
9. Godeke GJ, de Haan CA, Rossen JW, Vennema H, Rottier PJ. Assembly of spikes into coronavirus particles is mediated by the carboxy-terminal domain of the spike protein. *J Virol.* 2000 Feb;74(3):1566–71.
10. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol.* 2020 Apr 20:108427. doi: 10.1016/j.clim.2020.108427.
11. Hoffmann, M. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 181, 271–280 (2020).
12. Shi Y, Wang Y, Shao C, Huang J, Gan J, Huang X, et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ.* 2020;27(5):1451–4.
13. Mathew, D. et al. Deep immune profiling of COVID-19 patients reveals distinct immunotypes with implications for therapeutic interventions. *Science* 369, eabc8511 (2020).
14. Morty RE, Ziebuhr J. Call for Papers: The pathophysiology of COVID-19 and SARS-CoV-2 infection. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2020 Apr 8. doi: 10.1152/ajplung.00136.2020.
15. Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, Wang GQ. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Mar 29:105954. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105954.
16. Miossec P., Kolls J.K. Targeting IL-17 and TH17 cells in chronic inflammation. *Nat Rev Drug Discov* 2012;11:763–776
17. Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020 Feb 18 doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X. [Epub ahead of print]Erratum in: *Lancet Respir Med* 2020 Feb 25
18. Mehr Muhammad Imran, Umair Ahmad, Umer Usman, Majid Ali, Aamir Shaukat, Noor Gul. Neutrophil/lymphocyte ratio-A marker of COVID-19 pneumonia severity. *Int J Clin Pract* 2021 Apr;75(4): e13698. doi: 10.1111/ijcp.13698. Epub 2021 Jan 12.
19. Sara Jimeno, Paula S Ventura, Jose M Castellano, Salvador I García Adasme, Mario Miranda, Paula Touza. Prognostic implications of neutrophil- lymphocyte ratio in COVID 19. *EUR J Clin Invest.* 2021, Jan; 51(1).
20. Zhi Yong Zeng et al. Predictive value of the neutrophil to lymphocyte ratio for disease deterioration and serious adverse outcomes in patients with COVID 19: a prospective cohort study. *BMC Infectious Diseases* (2021) 21:80