



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO
CIUDAD INNOVADORA Y DE DERECHOS



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

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

**SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MEXICO DIRECCION DE
FORMACION, ACTUALIZACION MEDICA E INVESTIGACION**

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN MEDICINA DE
URGENCIAS**

**“USO DE INDICE NEUTROFILOS - LINFOCITOS COMO MARCADOR DE
SEVERIDAD EN PACIENTES CON CASO PROBABLE DE NEUMONIA POR
SARS-COV- 2 EN EL SERVICIO DE URGENCIAS DEL HOSPITAL GENERAL
TLAHUAC.”**

**TRABAJO DE INVESTIGACION CLINICO
PRESENTADO POR:**

DR. BLADIMIR JIMENEZ ANICA

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:
MEDICINA DE URGENCIAS**

**DIRECTOR DE TESIS:
DR. ANGEL TLACUILO MORALES
CIUDAD DE MEXICO**

2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO
CIUDAD INNOVADORA Y DE DERECHOS



**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 DE
URGENCIAS**

**“USO DE ÍNDICE NEUTRÓFILOS - LINFOCITOS COMO MARCADOR DE
SEVERIDAD EN PACIENTES CON CASO PROBABLE DE NEUMONÍA POR
SARS-COV- 2 EN EL SERVICIO DE URGENCIAS DEL HOSPITAL GENERAL
TLÁHUAC.”**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICO

PRESENTADO POR:

DR. BLADIMIR JIMENEZ ANICA

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:

MEDICINA DE URGENCIAS

DIRECTOR DE TESIS:

DR. ANGEL TLACUILO MORALES

CIUDAD DE MÉXICO

2021

**“USO DE ÍNDICE NEUTRÓFILOS - LINFOCITOS COMO MARCADOR DE SEVERIDAD EN
PACIENTES CON CASO PROBABLE DE NEUMONIA POR SARS-COV- 2 EN EL SERVICIO DE
URGENCIAS DEL HOSPITAL GENERAL TLAHUAC.”**

Autor: Dr. Bladimir Jimenez Anica

Vo. Bo.



Dra. Adriana Clemente Herrera

**Profesor Titular del Curso de
Especialización en Medicina de urgencias
Hospital Dr. Enrique Cabrera**

Vo. Bo.



SECRETARÍA DE SALUD DE LA
CIUDAD DE MÉXICO

DIRECCIÓN DE FORMACIÓN
ACTUALIZACIÓN MÉDICA
E INVESTIGACIÓN

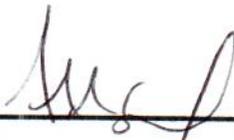
Dra. Lilia Elena Monroy Ramírez de Arellano

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

**“USO DE ÍNDICE NEUTRÓFILOS - LINFOCITOS COMO MARCADOR DE SEVERIDAD EN
PACIENTES CON CASO PROBABLE DE NEUMONIA POR SARS-COV- 2 EN EL SERVICIO DE
URGENCIAS DEL HOSPITAL GENERAL TLAHUAC.”**

Autor: Dr. Bladimir Jimenez Anica

Vo. Bo.



Dr. Ángel Tlacuilo Morales

**Especialista en Medicina de Urgencias, Medical toxicology PG DIP
Adscrito del Área de Urgencias del Hospital General de Tláhuac**

Agradecimientos.

A mis padres y hermanos quienes desde que inicie mi carrera han estado en cada paso a los cuales les debo todo lo que soy ya que me forjaron valores y respeto por mis semejantes y me impulsaron esa calidad humana y de ahí mis deseos de estudiar medicina.

A mi hermosa esposa y mi adorable hijo los cuales han estado a mi lado realizando un esfuerzo extraordinario como equipo y familia que somos, por el amor y paciencia de entender mi trabajo y amarme como yo los amo.

A mis compañeros que más que mis compañeras son mis hermanos los cuales nunca nos dejamos de apoyar y por lo cual seguimos este camino tan hermoso de urgencias con quien camine estos tres años tan desafiantes.

A mi asesor de tesis que nos inyecta esta nueva etapa de la investigación, así como a mi hospital que nos sigue apoyando en esta etapa hermosa educativa en urgencias mil gracias.

INDICE

	<i>Pag.</i>
TÍTULO	7
INTRODUCCIÓN	7
MARCO TEORICO Y ANTECEDENTES	30
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	38
JUSTIFICACIÓN	39
HIPÓTESIS	40
OBJETIVOS	40
METODOLOGÍA	41
IMPLICACIONES ÉTICAS	44
CRONOGRAMA	46
RESULTADOS	47
DISCUSIÓN	52
CONCLUSIONES	53
RECOMENDACIONES	53
BIBLIOGRAFÍA	54
ANEXOS	55

1. TÍTULO

“USO DE ÍNDICE NEUTRÓFILOS - LINFOCITOS COMO MARCADOR DE SEVERIDAD EN PACIENTES CON CASO PROBABLE DE NEUMONIA POR SARS-COV- 2 EN EL SERVICIO DE URGENCIAS DEL HOSPITAL GENERAL TLAHUAC.”

2. INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas, un gran número de personas ha sido afectado con las 3 epidemias causadas por coronavirus familia (SARS-2003, MERS-2012 y COVID-2019) en el mundo, actualmente existen aumento de caso de COVID-19 como lo sugiere la evidencia epidemiológica en China , comenzó este brote de un centro comercial de mariscos y animales vivos en Wuhan, Provincia de Hubei el 12 de diciembre de 2019, sin embargo, similar a dos epidemias anteriores, la epidemia actual también cambió a la transmisión de humano a humano de inmediato y barrió en la mayoría de las regiones de China, incluso más rápido que las pandemias anteriores, epidemias recientes de enfermedades respiratorias virales en el mundo han comenzado desde China (excepto MERS que se originó en Arabia Saudita) y hay varias razones posibles para esto, desde una perspectiva económica, China se ha convertido en uno de los países líderes en la producción de diversos productos, especialmente en la última década, y dado el enorme volumen de transacciones comerciales, turísticas y militares con otros países, no había duda que el virus se extendería a otras

partes del mundo). China ya ha reconocido la posibilidad de una nueva epidemia de virus en el futuro y en consecuencia ha subrayado la importancia de formular una política para mejorar sistema de salud y preparación después de las dos anteriores epidemias este país reorganizó su plan de salud en el tras la epidemia de MERS en 2012, establezca una nueva web servicio de alarma rápida en caso de una enfermedad emergente con origen desconocido a través del sistema de vigilancia común, En la estela de las condiciones que siguen la epidemia de SARS y severa Las críticas formuladas por las instituciones internacionales sobre el retraso en el suministro y el intercambio de datos por parte del gobierno de China (1)

Este país ha comenzado amplias colaboraciones con instituciones internacionales desde los primeros días de la reciente epidemia, y ha establecido una base de datos de línea disponible públicamente lista de casos a través de la coordinación con la Universidad Johns Hopkins . Además, China amplió las medidas de salud pública y puso en cuarentena a muchas ciudades, con las graves consecuencias económicas de esta acción para prevenir la propagación de la enfermedad a otras partes del mundo, aunque China ha estado luchando con condiciones difíciles , la reducción en el número de casos de incidencia y la interrupción de la transmisión indican sus medidas exitosas para controlar el reciente epidemia y resaltar la importancia de tomar decisiones oportunas y apropiadas mediante la activación de recursos humanos y materiales para abordar una amenaza global grave .

El número de casos de COVID-19 ha aumentado sustancialmente en el mundo en comparación con el SARS y MERS, y probablemente tomar más tiempo para reducir a la mitad los casos de enfermedad; lo que significa que las medidas de control tendrían que estar vigentes por un período de tiempo más largo, la OMS ha anunciado que la epidemia de coronavirus está aumentando progresivamente en tres países, incluidos Italia, Corea del Sur e Irán, La cadena compartida que enlaza estos tres países es la pandemia de MERS en 2013, que se transmitió a través de contactos cercanos de persona a persona Este estudio se realizó para revisar diferentes aspectos epidemiológicos y clínicos de la nueva enfermedad emergente a lo largo de con medidas específicas por países a nivel comunitario.(1)

Desde diciembre de 2019, un número creciente de atípicos casos de neumonía causados por una enfermedad respiratoria aguda grave Síndrome de coronavirus 2 (SARS-CoV-2) han sido reportados en Wuhan, una ciudad en la provincia china de Hubei. A partir de 17 de febrero de 2020, 72436 casos de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), incluyendo 1868 muertes, habían sido reportadas en China continental, el brote ahora se ha extendido a 198 países, áreas o territorios más allá de China, el 30 de enero de 2020, la OMS declaró que el brote de COVID-19 emergencia de salud pública de interés internacional, un informe temprano sobre la epidemiología del COVID-19 brote incluido el análisis de los primeros 425 casos confirmados detectado en Wuhan hasta el 22 de enero de 2020, desde entonces, el dinámica temporal y diseminación espacial de COVID-19 ha cambiado, con un 17% de casos

reportados fuera de Hubei en China continental a partir del 17 de febrero, en provincias fuera Hubei, la epidemia de COVID-19 se caracteriza por un mezcla de transmisión local e importación de casos de Hubei, Un informe basado en el 44672 confirmado los casos detectados en China continental hasta el 11 de febrero dieron un Descripción de las características de los casos COVID-19 para China continental y en Hubei. Hasta ahora, hay ha habido poca información sobre las características epidemiológicas y dinámica de transmisión del brote de COVID-19 más allá de Hubei, Esta información será crucial para informar política de intervención en tiempo real, no solo para China, sino también para otros países con transmisión COVID-19, el objetivo fue describir las características epidemiológicas, 50 días después de ser reconocido en provincias chinas fuera de Hubei. También estimamos cambios en los intervalos clave de tiempo hasta el evento y reproducción números para evaluar si las estrictas medidas de control implementado en China han tenido éxito en desacelerar transmisión. (2)

Como podemos identificar de acuerdo a la epidemiología mundial podemos observar el nivel con el cual incrementaron los caso a pesar de que ya se contaba con previa experiencia de casos previos de familia (SARS-2003 y MERS-2012) lo cual le dio pauta a estos países realizar una breve revisión de manera de contagio así como ciertas medidas las cuales pudieron implementar al darse a conocer los primeros casos de COVID-2019 por lo cual realizaron medidas gubernamentales estrictas para poder contener este contagio como cerrar ciertas localidades así como al identificar casos

probables inmediatamente darle atención hospitalaria y de no ameritarlo aislamiento social así como medidas de protección estrictas en cada una de estas ciudades ya que identifican al vector humano como el principal contacto con dicho virus por lo cual se inician prospectos de investigación con respecto a diagnóstico , así como escalas las cuales aún continuamos en investigación por ser un padecimiento relativamente nuevo con las cuales podemos identificar el pronóstico de este padecimiento así como tratamientos así como identificar datos de severidad para contener dicho padecimiento y tener éxito con este mismo sin embargo aún continuamos en este protocolo de estudio para identificar factores epidemiológicos para mejorar la atención de este padecimiento.(2)

2.1.2 Socioeconómico

Etiquetado como un evento de cisne negro y comparado con el económico escena de la Segunda Guerra Mundial , el brote de COVID-19 (la enfermedad causado por el Síndrome Respiratorio Agudo Severo Coronavirus 2 (SARSCOV-2) ha tenido un efecto perjudicial en los sistemas de salud globales con Un efecto dominó en todos los aspectos de la vida humana tal como la conocemos. Sohrabi et al. destacó el alcance del brote con la Salud Mundial Organización (OMS) declarando el brote de COVID-19 como global emergencia el 30 de enero de 2020. En respuesta a "aplanar la curva" , los gobiernos han impuesto cierres de fronteras, restricciones de viaje y cuarentena en los países que constituyen el mayor del mundo economías, provocando temores de una

crisis económica inminente y recesión, en un intento por comprender el efecto de confusión en la economía, resumimos el efecto de COVID-19 en aspectos individuales del mundo economía, centrándose en sectores primarios que incluyen industrias involucradas en la extracción de materias primas, sectores secundarios involucrados en la producción de productos terminados y sectores terciarios, incluidos todos prestación de servicios industriales**(3)**

Con el temor de una nueva recesión y colapso financiero, tiempos como estos Llamamos a un liderazgo fuerte y resistente en salud, negocios, gobierno y una sociedad más amplia. Las medidas de ayuda inmediata deben implementarse y ajustarse para aquellas que pueden pasar desapercibidas. Se necesita una planificación a mediano y largo plazo para reequilibrar y revitalizar la economía después de esta crisis. Un amplio plan de desarrollo socioeconómico que incluye planes sector por sector y un ecosistema que fomenta el emprendimiento también es necesario para que aquellos con robustez y los modelos de negocios sostenibles pueden florecer, es prudente que los gobiernos y las instituciones financieras reevalúen y reevalúen constantemente el estado de juego y asegurar que la promesa de "lo que sea necesario" es verdaderamente entregado. **(3)**

2.1.3 Geográfico

Generalmente los coronavirus se replican primordialmente en las células epiteliales del tracto respiratorio inferior y en menor medida en las células de las vías respiratorias superiores; es por eso que la transmisión ocurre

principalmente de pacientes con enfermedad reconocida y no de pacientes con signos leves e inespecíficos, es decir, que se cree que la propagación ocurre solo después de que se presentan signos de enfermedad del tracto respiratorio inferior

Sin embargo, los pacientes con infección por 2019-nCoV detectados en estado severo o fatal tienen una mayor probabilidad de transmitir este virus, ya que eliminan una mayor cantidad de partículas infectivas en comparación con los pacientes que presentan la infección de forma leve o asintomática. Identificar y poner en cuarentena a estos pacientes en instituciones de salud donde se han producido brotes, junto con la implementación de un control de infección adecuado, y los constantes informes sobre los casos en diferentes países, ha sido eficaz para reducir la transmisión y contener brotes de la enfermedad. El número promedio de casos nuevos que genera un caso de coronavirus a lo largo de su período infeccioso (R_0) oscila entre (IC 95%: 1,96-2,55) y (IC 95%: 2,89-4,39)²¹, es decir, que una persona puede llegar a infectar aproximadamente de 2 a 4 personas, lo que significa que la infección puede propagarse rápida y ampliamente entre la población, el nuevo coronavirus puede infectar a personas de todas las edades, aunque las personas mayores y aquellas con afecciones médicas preexistentes (como asma, diabetes y enfermedades cardíacas) parecen ser más vulnerables a enfermarse seriamente con el virus, reportándose así una tasa de mortalidad > 8% en personas mayores a 70 años. ~ Según informes, la mayoría de los pacientes fallecidos tenían una edad promedio de 56 años, ~ y en gran parte padecían

otras enfermedades (cardíacas, accidente cerebrovascular, diabetes, etc.) que pudieron haberlos hecho más vulnerables al virus, el Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades dijo que de 1 a 2 hombres estaban infectados por cada mujer. Se especula que la poca susceptibilidad de las mujeres a las infecciones virales puede deberse a la protección del cromosoma X con el que cuentan en comparación con los hombres. Por su parte, los niños ~ comprenden una población peculiar que posee un sistema inmune distinto al de los adultos, por lo que la transmisión del virus a través de sus madres con infección sospechada o confirmada (4)

2.1.4 Temporal

Características estructurales de los coronavirus Los coronavirus se pueden diferenciar en 4 géneros: alfa, beta, delta y gamma, de los cuales hasta el momento se sabe que los coronavirus de tipo alfa y beta infectan a los humanos, provocando enfermedades que van desde el resfriado común hasta afecciones más graves, como el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) y el síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV), que causó miles de muertes en 20026. Cuatro de los HCoV (HCoV 229E, NL63, OC43 y HKU1) son endémicos en todo el mundo y representan del 10 al 30% de las infecciones del tracto respiratorio superior en adultos, estructuralmente los coronavirus son virus esféricos o pleomórficos, cuyo diámetro varía de 80-120 nm. Diversos análisis por microscopía electrónica han identificado la superficie del virión, descubriendo que son estructuras organizadas por proyecciones que a su vez están constituidas por trímeros de la glicoproteína viral S (Spike),

Adicionalmente, se han identificado otras proyecciones cortas formadas por dímeros de las proteínas HE (Hemaglutinina-Esterasa), la cual se ha observado en algunos beta-coronavirus. Por su parte, la envoltura viral se encuentra reforzada por la glicoproteína de Membrana (M) (la más abundante en la superficie del virión), que se encuentra embebida en la membrana por 3 dominios transmembranales. Otro componente estructural del virión es la proteína de Envoltura (E), una proteína de un tamaño pequeño que es altamente hidrofóbica y que se encuentra en una proporción menor que las demás, las proteínas virales de los coronavirus se encuentran embebidas en una membrana lipídica que es originada de la célula infectada. Internamente, la partícula viral está constituida por una proteína adicional conocida como Nucleoproteína (N), la cual se une al ARN viral en una estructura helicoidal similar a una cuerda con cuentas, protegiendo así al ARN de su degradación. El genoma de los coronavirus es de ARN de hebra sencilla no segmentado y de polaridad positiva (+ssARN), que cuenta con un tamaño de 27 a 32 kilobases, el ARN genómico presenta modificaciones como poliadenilaciones en la región 3' terminal; en cambio, la región 5' terminal contiene una estructura tipo cap. Dentro de este ARN existen múltiples marcos de lectura abiertos (6-11 ORFs). El primer ORF codifica para aproximadamente 16 proteínas no estructurales, mientras que los ORF restantes codifican para proteínas accesorias y no estructurales. Los análisis de las secuencias del genoma del 2019-nCoV en comparación con SARS-CoV son bastante similares, sin embargo, existen ciertas diferencias como la falta de la región codificante para la proteína 8 a en

2019-nCoV, por lo que podría tener una implicación en una menor patogénesis en comparación con el SARS-CoV14.(4)

Se cuenta con estudios de investigación que han descrito las características clínicas de pacientes con neumonía infectada por virus coronario (SARS-CoV-2) (COVID-19), lo que indica que los pacientes graves tienden a tener mayor relación de neutrófilos a linfocitos (NLR), queda por investigar si la NLR basal podría ser un predictor independiente de muerte hospitalaria en pacientes chinos con COVID-19 este fue realizado una cohorte de pacientes con COVID-19 ingresados en el Hospital Zhongnan de la Universidad de Wuhan del 1 de enero al 29 de febrero se analizó retrospectivamente, los datos de referencia de los exámenes de laboratorio, incluyendo NLR, fueron recolectados, se desarrollaron modelos de regresión a para evaluar la relación independiente entre la NLR basal y la muerte por todas las causas en el hospital, se realizó un análisis de sensibilidad al convertir NLR de una variable continua a una variable categórica según tercil.

En este estudio se incluyeron 245 pacientes con COVID-19 en los análisis finales, y la mortalidad hospitalaria fue 13,47%, el análisis multivariado demostró que había un 8% más de riesgo de mortalidad hospitalaria para cada aumento de la unidad en NLR (Odds ratio [OR] = 1.08; intervalo de confianza del 95% [IC 95%], 1.01 a 1.14; P = 0.0147). En comparación con los pacientes en el tercil más bajo, el NLR de los pacientes en el tercil más alto tuvo un 15.04-veces mayor riesgo de muerte (OR = 16.04; IC 95%, 1.14 a 224.95; P = 0.0395)

después del ajuste por potencial confundidores. Notablemente, el OR ajustado para la mortalidad fue de 1.10 en los hombres por cada aumento unitario de NLR (OR = 1.10; IC 95%, 1.02 a 1.19; P = 0.016), Por lo que se concluye NLR es un factor de riesgo independiente de la mortalidad hospitalaria para pacientes con COVID-19 especialmente para hombres, la evaluación de NLR puede ayudar a identificar individuos de alto riesgo con COVID-19.(9)

Los estudios han informado que los linfocitos T, así como los recuentos de citocinas inflamatorias en la sangre periférica, se correlacionan con la gravedad de COVID-19, sin embargo el significado de subconjuntos de linfocitos en sangre periférica en el diagnóstico y pronóstico de COVID-19 todavía necesita ser aclarado, En este estudio investigamos los recuentos de subconjuntos de linfocitos en Pacientes con COVID-19 y evaluaron la importancia de la detección de subconjuntos de linfocitos en sangre periférica en el diagnóstico, evaluación de la enfermedad y pronóstico de COVID-19.

A los pacientes COVID-19 se inscribieron en el estudio como grupo control, el estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Primer Hospital Afiliado de Nanchang Universidad y se realizó de conformidad con la Declaración de Helsinki, Informado Se obtuvieron formularios de consentimiento de todos los participantes. Subconjuntos de linfocitos y detección de células Treg Las muestras de sangre periférica anticoagulada con EDTA se recogieron de todos los sujetos, los subconjuntos de linfocitos fueron detectados y contados por el citómetro de flujo Cytomics FC 500 (Beckman Coulter, Brea, CA, EE. UU.), Y

los subconjuntos se caracterizaron por sus correspondientes fenotipos de antígenos CD.

Este estudio evaluó la importancia de la detección de subconjuntos de linfocitos en sangre periférica en el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), nuestros resultados revelados que las células T CD3 + T, CD4 + T, CD8 + y células NK disminuyeron significativamente en COVID-19 pacientes Los pacientes con COVID-19 tuvieron una disminución relativamente leve en las células T CD4 + pero severa disminución de las células T CD8 +. La relación CD4 / CD8 significativamente elevada se observó en Pacientes con COVID-19, Los recuentos de subgrupos de células T se relacionaron con la gravedad y el pronóstico de COVID-19, Los recuentos de células T CD8 + T y CD4 + pueden usarse como marcadores de diagnóstico de COVID-19 y predictores de la gravedad de la enfermedad. (10)

Se cuenta con estudios en Relación de neutrófilos a linfocitos y resultados clínicos en EPOC: reciente evidencia y perspectivas futuras, La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una condición incapacitante que es caracterizado por limitación de flujo de aire poco reversible e inflamación, las exacerbaciones agudas que son un Causa común de hospitalización y muerte entre pacientes con EPOC, Varios marcadores bioquímicos han sido estudiado como predictores de resultados en EPOC; Sin embargo, su medición a menudo requiere mucho tiempo y recursos Biomarcadores de inflamación relativamente

simples calculados a partir del conteo sanguíneo completo de rutina. Las pruebas, como la relación de neutrófilos a linfocitos (NLR), también podrían predecir la progresión de la EPOC y resultados. Esta revisión analiza la evidencia disponible de los estudios que investigan las asociaciones entre NLR, EPOC, exacerbaciones y muerte en este grupo de pacientes.

Las exacerbaciones agudas de EPOC, definidas como el empeoramiento de la disnea basal del paciente, tos y / o el esputo son un componente esencial de la historia natural de la enfermedad. EPOC son asociado con un mayor riesgo de exacerbaciones posteriores, empeoramiento de la patología coexistente condiciones, mal estado de rendimiento y actividad física, deterioro de la función respiratoria y, finalmente, muerte. Alrededor de la mitad de EPOC se desencadena por infecciones bacterianas y virales; sin embargo, factores no infecciosos como la contaminación ambiental también pueden contribuir. Es posible que la colonización bacteriana en sí, o la exacerbación repetitiva e intermitente causada por infecciones recurrentes, pueden contribuir al estado inflamatorio crónico y la progresión de la EPOC. La inflamación abarca un red compleja de interacciones que implican varias células relacionadas con el sistema inmune, incluidos los neutrófilos y linfocitos, que pueden provocar lesiones y daños persistentes en el tejido respiratorio. Además, es probable que una respuesta inflamatoria excesiva contra las bacterias contribuye a la inflamación crónica. Eso. Se ha informado que los recuentos absolutos de poblaciones celulares clave relacionadas con el sistema inmune en la sangre

periférica, y sus proporciones, pueden reflejar adecuadamente afecciones inflamatorias crónicas.

En particular, la relación de neutrófilos a linfocitos (NLR) en sangre periférica se está estudiando cada vez más como un marcador inflamatorio sistémico, particularmente teniendo en cuenta su rapidez, amplia disponibilidad y relativamente evaluación económica a través del análisis de recuento sanguíneo de rutina, NLR ha demostrado ser un independiente factor pronóstico en varios tumores sólidos, incluidos pulmón, colorrectal, pancreático, mama, ovario y cáncer gástrico. Además, se ha asociado con la gravedad de la enfermedad, hospitalización, desnutrición, recurrencias y mortalidad en diversas enfermedades crónicas, incluidas las cardiovasculares y renales enfermedades. en los últimos años, el NLR también se ha investigado como marcador de diagnóstico y pronóstico.

La inflamación crónica en la EPOC provoca el reclutamiento tanto de los principales glóbulos blancos poblaciones, linfocitos y neutrófilos, Este último, una vez activado, libera elastasa de neutrófilos, catepsina G, proteinasa-3, metaloproteinasa de matriz (MMP) -8 y MMP-9, mieloperoxidasa (MPO) y humana lipocalina de neutrófilos, que participa activamente en los mecanismos fisiopatológicos del enfisema y EPOC Por ejemplo, la elastasa de neutrófilos puede degradar la elastina insoluble y la MPO media Efectos bactericidas de los neutrófilos, además tanto la elastasa de neutrófilos como la MPO favorecen el tejido destrucción en EPOC , por lo tanto NLR ha sido investigado como un supuesto marcador de enfermedad severidad y pronóstico, En esta revisión,

discutimos los resultados de los estudios publicados sobre la asociación, entre NLR, exacerbación de la enfermedad y mortalidad en EPOC.

La NLR fue significativamente mayor en pacientes con cáncer de pulmón con EPOC o sin EPOC en comparación con no cáncer pacientes con EPOC o individuos sanos, sin embargo, la diferencia entre pacientes con EPOC y sujetos sanos no fue estadísticamente significativo en este estudio. YASAR y col. reclutó a 140 pacientes con EPOC, de los cuales 63 tenían síndrome metabólico y 50 pacientes sexuales y controles sanos de la misma edad, entre los pacientes con EPOC, la NLR fue significativamente mayor en pacientes con síndrome metabólico que aquellos sin (3.40 ± 0.93 versus 2.07 ± 0.43). ARISOU y col. estudió el relación de NLR con el tiempo de conducción auricular en un estudio de casos y controles que incluye 40 pacientes con EPOC estable y 40 controles, los autores evidenciaron que el tiempo de conducción auricular tricúspide fue significativamente mayor en Pacientes con EPOC que en los controles (26.4 ± 11.4 ms versus 17.7 ± 7.7 ms), y una correlación positiva significativa se identificó entre el tiempo de conducción auricular tricúspide y NLR ($r = 0.38$, $p < 0.001$). Estos hallazgos, como opuesto a los de LEE et al. , lo que sugiere que las comorbilidades específicas pueden influir en la cinética de NLR.(11)

La relación neutrófilos-linfocitos (NLR) es un marcador de pronóstico adverso para muchas condiciones cardiovasculares y ciertos tipos de cánceres y sepsis. Nosotros Hipotetizar que una NLR elevada se asocia con malos resultados,

incluyendo mortalidad al alta en pacientes con IHCA. Para determinar la importancia pronóstica de NLR en pacientes que sufren IHCA que logran ROSC.

Se realizó un estudio retrospectivo en todos los pacientes que tenían IHCA con protocolo avanzado de soporte vital cardíaco administrado en una gran comunidad urbana Hospital de los Estados Unidos durante un período de un año, los pacientes fueron divididos en dos grupos basados en su valor NLR (NLR <4.5 o NLR \geq 4.5). Este punto de corte fue derivado del análisis de curva característica del operador receptor (área bajo la curva = 0,66) y proporcionó 73% de valor predictivo positivo, 82% de sensibilidad y Especificidad del 42% para predecir la muerte en el hospital después de IHCA, el resultado primario fue muerte o alta a los 30 días, lo que ocurriera primero.

Revisamos 153 pacientes con una edad media de 66.1 ± 16.3 años; 48% eran mujeres, la mortalidad hospitalaria se produjo en el 65%. La mediana de NLR en los sobrevivientes fue de 4.9 (rango 0.6-46.5) comparado con 8.9 (0.28-96) en no sobrevivientes (P = 0.001). El modelo de regresión logística multivariable demostró que un NLR superior a 4.55 [odds ratio (OR) = 5.20, intervalo de confianza (IC): 1.5-18.3, P = 0.01], edad avanzada (OR = 1.03, IC: 1.00-1.07, P = 0.05), y nivel elevado de lactato sérico (OR = 1.20, IC: 1.03-1.40, P = 0.02) fueron predictores independientes de muerte.

Un NLR \geq 4.5 puede ser un marcador útil de mayor riesgo de muerte en pacientes con IHCA Palabras clave: relación neutrófilos-linfocitos; Paro cardíaco en el hospital; Pronóstico; Lactato; Asistolia; La fibrilación ventricular; Alternadores eléctricos sin pulso; Ventricular sin pulso taquicardia

En conclusión Marcadores que son baratos y fácil de usar que puede proporcionar cierta información pronóstica después de un evento IHCA necesario, Una relación de neutrófilos-linfocitos mayor a 4.5 puede ser una herramienta de pronóstico útil y marcador de mayor riesgo de muerte en pacientes con IHCA, Además la edad avanzada, el nivel elevado de lactato en suero también fueron predictores independientes de muerte.(12)

La sepsis sigue siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad en los países desarrollados y en desarrollo, a pesar de los avances en el tratamiento de la sepsis y las modalidades de cuidados críticos en las últimas décadas, la tasa de mortalidad en pacientes con sepsis, especialmente shock séptico pacientes, sigue siendo alta en aproximadamente 30%. Esta alta tasa de mortalidad puede atribuirse en parte a la baja conciencia, identificación tardía y manejo inadecuado de la enfermedad Temprano y identificación precisa de pacientes con sepsis con alta mortalidad el riesgo es crítico para el manejo adecuado de estos pacientes.

Aunque se han investigado muchos biomarcadores clínicos, actualmente se aplican pocos en la práctica clínica debido a la complejidad y heterogeneidad de la sepsis, por lo tanto, la identificación de biomarcadores útiles es imprescindible para proporcionar oportuna y adecuada intervenciones a pacientes con sepsis, la relación de neutrófilos a linfocitos (NLR) es un indicador de inflamación sistémica basada en valores completos de recuento sanguíneo. En general, el recuento de neutrófilos en sangre aumenta con el

progreso de enfermedad inflamatoria; Sin embargo, en ciertas condiciones como la caquexia, el recuento de neutrófilos no aumenta, lo que resulta en “ falso negativo ”condición al evaluar la progresión de la enfermedad, recuento de linfocitos refleja el estado inmune de un paciente y generalmente disminuye a medida que la enfermedad inflamatoria progresa; sin embargo, esta disminución se retrasa relativamente y puede no reflejar bien la progresión de la enfermedad, recientemente los estudios han informado que el NLR es más confiable cuando predecir la supervivencia del paciente más que el recuento de neutrófilos o el recuento de linfocitos solo, la NLR aumenta con la progresión de la enfermedad, especialmente en la enfermedad inflamatoria, y este aumento es consistente con el desarrollo de algunas enfermedades, además, NLR es simple, económico y fácil de obtener, conforme Para Forget et al., la NLR media en adultos belgas que no eran geriátricos y que gozaban de buena salud era de 1,65 del mismo modo, los datos de un población sana de Corea del Sur (n = 12,160) mostró que el el NLR promedio en todas las edades fue de 1.65, y el NLR promedio de los hombres y las mujeres fueron 1,63 y 1,66, respectivamente, estos resultados demostrar que el NLR puede ser similar entre diferentes etnias, y un NLR de 1.65 podría proponerse como un valor de referencia para pacientes sanos

Este metaanálisis tuvo como objetivo aclarar el valor pronóstico de NLR en pacientes con sepsis, se realizó una búsqueda exhaustiva en la literatura de estudios relevantes, publicada antes de marzo de 2019 realizado con PubMed, Web of Science y China National Knowledge, Base de datos de infraestructura,

las diferencias de medias estándar (DME) con intervalos de confianza (IC) del 95% fueron utilizado para evaluar la NLR de pacientes con sepsis retrospectivamente. Las razones de riesgo (HR) con IC del 95% fueron utilizado para evaluar el valor pronóstico de NLR en pacientes con sepsis, los pacientes de 14 estudios (n = 11,564) fueron seleccionados para evaluación, nueve estudios (1371 pacientes) analizó la NLR en estos pacientes, los resultados agrupados mostraron una NLR significativamente mayor en los no sobrevivientes que en los sobrevivientes (modelo de efectos aleatorios: SMD = 1.18, IC 95%; 0.42–1.94). Nueve estudios (10.685 pacientes) evaluó el valor pronóstico de NLR para sepsis; los resultados agrupados mostraron que una NLR más alta se asoció con un mal pronóstico en pacientes con sepsis (modelo de efectos fijos: HR = 1.75, IC 95%; 1.56-1.97).

El análisis de subgrupos reveló que el diseño del estudio, el corte de NLR o el resultado primario no afectaron el valor pronóstico de NLR en pacientes con sepsis, por lo cual se llegó a la conclusión que este metaanálisis indica que la NLR puede ser un biomarcador pronóstico útil de pacientes con sepsis y que valores más altos de NLR pueden indicar pronósticos desfavorables en estos pacientes.(13)

Este estudio muestra que mientras que la mayoría de los pacientes con COVID-19 tiene una enfermedad leve similar a la gripe y puede ser asintomática, una minoría de pacientes desarrollará neumonía severa,

síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), multiorgánico fracaso (MOF) y muerte y que los biomarcadores clínicos y de laboratorio para predecir la mortalidad y la gravedad de COVID-19 son esenciales en esta situación de pandemia de qué asignación de recursos debe prepararse urgentemente, especialmente en el contexto de la preparación del soporte respiratorio, desde el primer estudio descriptivo en China sobre el Infección por COVID-19 , el recuento de linfocitos ha sido un Marcador de interés, se ha asociado con graves COVID-19 , y los no sobrevivientes de COVID-19 tuvieron un recuento de linfocitos significativamente más bajo que sobrevivientes , si el recuento de linfocitos más bajo y la linfopenia realmente podrían predecir la gravedad de COVID-19 era nuestro principal interés, ya que las herramientas de este laboratorio son fácilmente disponible incluso en las zonas remotas. Por lo tanto, en el presente estudio, realizamos una revisión sistemática y metaanálisis para investigar la asociación del recuento de linfocitos al ingreso y la gravedad de COVID-19, lo haríamos También me gusta analizar si las características del paciente, como la edad y las comorbilidades afectan la relación entre recuento de linfocitos y COVID-19

Para este estudio se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva y sistemática, artículos de investigación en pacientes adultos diagnosticados con COVID-19 con información sobre el recuento de linfocitos y varios resultados de interés, incluida la mortalidad aguda el síndrome de dificultad respiratoria (SDRA), la atención de la unidad de cuidados intensivos (UCI) y el COVID-19 se incluyeron en el análisis, se utilizó el método de varianza inversa para

obtener las diferencias de medias y sus desviaciones estándar, la fórmula de MaentelHaenszel se usó para calcular variables dicotómicas para obtener odds ratios (OR) junto con su 95% intervalos de confianza, Se utilizaron modelos de efectos aleatorios para el metaanálisis, independientemente de la heterogeneidad, se realizó una meta regresión de efectos aleatorios de probabilidad máxima restringida por edad, sexo, comorbilidad cardíaca, hipertensión, diabetes mellitus, EPOC y tabaquismo, hubo un total de 3099 pacientes de 24 estudios, el metaanálisis mostró que los pacientes con pobre el resultado tiene un recuento de linfocitos más bajo (diferencia media - 361.06 μ L [- 439.18, - 282.95], $p < 0.001$; I² 84%) en comparación con aquellos con buen resultado, el análisis de subgrupos mostró un recuento de linfocitos más bajo en pacientes que murieron, la meta-regresión mostró que la asociación entre el recuento de linfocitos y el mal resultado compuesto se vio afectada por la edad ($p = 0,034$), en conclusión este metaanálisis mostró que la linfopenia al ingreso se asoció con un mal pronóstico en pacientes con COVID-19.(14)

La asociación entre la relación neutrófilos a linfocitos y la mortalidad en pacientes con enfermedad aguda síndrome de dificultad respiratoria: un estudio de cohorte retrospectiva, la inflamación sistémica se relaciona con el inicio y la progresión de la enfermedad respiratoria aguda síndrome de angustia (SDRA). Como se ha demostrado que la relación neutrófilos a linfocitos (NLR) es un biomarcador inflamatorio pronóstico en diversas enfermedades, en este estudio,

buscamos explorar si la NLR es un factor pronóstico en pacientes con SDRA, se realizó un estudio retrospectivo en pacientes diagnosticados de SDRA ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI), calculamos el NLR dividiendo el recuento de neutrófilos por el recuento de linfocitos y categorizó a los pacientes en cuatro grupos según el cuartil de valores de NLR.

La asociación de cuartiles NLR y la mortalidad a los 28 días se evaluó utilizando Cox multivariable regresión, los resultados secundarios incluyeron mortalidad en la UCI y mortalidad hospitalaria, se incluyeron un total de 224 pacientes en el análisis final, respectivamente, la mortalidad de 28 días para el mismo los grupos fueron los siguientes: 10.7%, 19.6%, 41.4%, 53.6% ($p < 0.001$). Análisis de regresión de Cox mostró que la NLR era un factor de riesgo significativo que predice la mortalidad a los 28 días (primer cuartil, referencia grupo; segundo cuartil, razón de riesgo ajustada (HR) = 1.674, intervalo de confianza (IC) del 95%, 0.462 a 6.063, $p = 0.432$; tercer cuartil, HR = 5.075, IC 95%, 1.554 a 16.576, $p = 0.007$; cuarto cuartil, HR = 5,815, IC del 95%, 1,824 a 18,533, $p = 0,003$). Se observaron tendencias similares para la mortalidad en la UCI y mortalidad hospitalaria, por lo cual se concluye que este estudio mostro que la NLR alta se asoció con un mal resultado en pacientes críticos con SDRA.(15)

3. MARCO TEÓRICO Y CONCEPTUAL

2.2.1 Definiciones

Los coronavirus son una extensa familia de virus que pueden causar enfermedades tanto en animales como en humanos, en los humanos, se sabe que varios coronavirus causan infecciones respiratorias que pueden ir desde el resfriado común hasta enfermedades más graves, el coronavirus que se ha descubierto más recientemente causa la enfermedad por coronavirus COVID-19.

COVID-19 es una enfermedad causada por un nuevo coronavirus que no había sido detectado en humanos anteriormente, en la mayoría de los casos, la COVID-19 produce síntomas leves como tos seca, cansancio y fiebre, aunque la fiebre puede no ser un síntoma en algunas personas mayores. Otros síntomas son: dolor, congestión nasal, rinorrea, dolor de garganta o diarrea, algunas personas que se infectan no presentan ningún síntoma ni se sienten mal, la mayoría de la gente se recupera de la enfermedad sin necesidad de ningún tratamiento especial. Aproximadamente una de cada seis personas enfermas de COVID-19 presenta síntomas graves y tiene dificultades para respirar.

Los síntomas más habituales de la COVID-19 son la fiebre, la tos seca y el cansancio. Otros síntomas menos frecuentes que afectan a algunos pacientes son los dolores y molestias, la congestión nasal, el dolor de cabeza, la

conjuntivitis, el dolor de garganta, la diarrea, la pérdida del gusto o el olfato y las erupciones cutáneas o cambios de color en los dedos de las manos o los pies, estos síntomas suelen ser leves y comienzan gradualmente. Algunas de las personas infectadas solo presentan síntomas levísimos. (5)

Neutrófilos : Son fagocitos inmaduros y de vida media corta, es conocida su capacidad de liberar enzimas proteolíticas y radicales libres de oxígeno, contribuyendo activamente en el daño producido durante los procesos inflamatorios, en el territorio vascular, los neutrófilos interaccionan con el endotelio liberando diversas proteínas de sus gránulos que generan instrucciones moleculares para reclutar y activar otras células inflamatorias, además, son parte de su arsenal, se caracterizan por poseer una importante capacidad quimiotáctica, todas estas acciones amplifican el proceso inicial y desencadenan un efecto inmunorregulador importante. (8)

Los linfocitos son elementos imprescindibles de la inmunidad adaptativa ya que además de atacar directamente células tumorales y microorganismos extraños, coordinan la respuesta inmune a través de la producción de factores solubles como las citocinas y quimiocinas, la población de linfocitos T engloba a su vez varios subgrupos de células con funciones distintas, los dos subtipos o linajes principales son los linfocitos T CD ("cluster of differentiation") 8 + o citotóxicos ("cytotoxic T lymphocytes" o CTL), especializados en matar patógenos, células infectadas y células tumorales, y los linfocitos T CD4+ ,

compuestos a su vez por linfocitos T cooperadores (Th, del inglés “T helper”) y T reguladores (Treg) y que coordinan la respuesta tisular y del sistema inmune durante una infección, también existen subtipos menos frecuentes de células T como es el caso de los linfocitos T $\gamma\delta$, las células T invariantes asociadas a mucosa (MAIT, por sus siglas en inglés: “mucosal-associated invariant T cell”) y las células T invariante de tipo NK (iNKT de “invariant Natural Killer T cells”), que participan en la respuesta inmune adaptativa como soporte a las células T convencionales (CD4+ y CD8+), o en situaciones donde éstas no pueden responder. (8)

Índice neutrófilos - linfocitos: Resultado que se muestra al realizar una operación numérica entre la cantidad de neutrófilos y linfocitos totales el cual estadifica de acuerdo al valor numérico.

Marcador de severidad: resultado de operaciones numéricas la cual nos identifica la gravedad en correlación con INL y las características clínicas como clasificación de severidad de acuerdo handbook.

Caso probable de neumonía por SARS-CoV- 2: Paciente que cumpla con cuadro clínico como tos seca, fatiga, fiebre, congestión nasal, rinorrea, dolor de garganta o diarrea y dificultades para respirar.

Relación Linfocitos/Neutrófilos: subclases de linfocitos fueron evaluadas por Chuan Qin y colaboradores en 44 pacientes COVID-19, El recuento total de linfocitos B (fundamentalmente sobre linfocitos CD4), T y Natural Killers (NK) fue significativamente menor que en pacientes no COVID-19, esta disminución se ve en mayor medida en los pacientes con cuadros severos, se han observado diferencias significativas en los recuentos tanto de leucocitos como de linfocitos en no sobrevivientes versus sobrevivientes respectivamente, Según un estudio de Jingyuan Liu y colaboradores observaron que una RLN $< 3,13$ era indicador de bajo riesgo y $\geq 3,13$ era un indicador de alto riesgo. La aplicación temprana de RLN combinada con la edad ($< o > 50$ años) es beneficiosa para el manejo de clasificación de pacientes y ayuda a aliviar la escasez de recursos médicos y materiales de cuidado crítico. (6)

Los subconjuntos de linfocitos son factores importantes para preservar la función inmune, linfocitos Los subconjuntos en sangre periférica de pacientes con enfermedades infecciosas tienden a cambiar de manera anormal, estudios anteriores han informado que una disminución significativa en las células T CD4 + T y CD8 + se observó en pacientes con SARS , las células T CD4 + son más severas dañado por el virus del SARS que las células T CD8 + , nuestros resultados revelaron importantes disminuye en los recuentos de células CD3 + T, CD4 + T, CD8 + T, NK, especialmente CD3 + T, CD8 + T, y Células NK, así como aumentos en la relación CD4 / CD8 en pacientes con COVID-19 , esto implicaba que la linfopenia T, y en una disminución particular de T CD8 +, era

más común entre los pacientes con COVID-19 que CD4 + T, que difiere del SARS-CoV infección, también se ha informado que los recuentos de linfocitos T están relacionados con la gravedad de pacientes con SARS , encontramos que los pacientes graves ingresados en la UCI mostraron una significativa disminuye en un recuento de subconjuntos de linfocitos en comparación con pacientes de leves a moderados, especialmente Células T CD3 + T, CD4 + T y CD8 +. Esto indicó que los linfocitos T estaban más suprimidos en pacientes severos en comparación con las células B y las células NK, lo cual es consistente con estudios recientes los investigadores informaron sobre dos causas de linfopenia T en el SARS: secuestro en el pulmón de linfocitos reclutados con β -quimiocinas y apoptosis inducida por IFN-g . sin embargo, el mecanismo subyacente de la disminución de los linfocitos T en pacientes con COVID-19 permanece poco claro y necesita ser aclarado por otros estudios, Las células Treg son de gran importancia para la regulación de la magnitud de la respuesta inmune, a la infección, La función de las células Treg puede proteger al huésped frente a la inflamación excesiva y manuscrito aceptado 8 daño tisular, Sin embargo, también pueden ser inducidos anormalmente por algunos virus. mantenimiento de la infección viral, como el virus de la hepatitis C, el virus de la hepatitis B y el virus de Epstein-Barr . Nuestro estudio reveló que no había una diferencia significativa en el porcentaje de Treg células entre pacientes de leves a moderados y pacientes graves. Especulamos que las células Treg podría no tener un papel crítico en la infección por SARS-CoV2, y se necesitan investigaciones multicéntricas para confirmar nuestra hipótesis (7)

Se cuenta con estudio realizados en la pandemia de la enfermedad por coronavirus (COVID-19) en el cual compararon las características clínicas, de laboratorio exámenes, imágenes de tomografía computarizada y tratamientos de pacientes con COVID-19 de tres ciudades diferentes en China, se reclutaron un total de 476 pacientes desde el 1 de enero de 2020, hasta el 15 de febrero de 2020, en tres hospitales en Wuhan, Shanghái, y Anhui Los pacientes se dividieron en cuatro grupos según la edad y en tres grupos (moderado, severo y crítico) según el quinto edición de las Directrices sobre el diagnóstico y el tratamiento de COVID19 emitidas por la Comisión Nacional de Salud de China, estos parámetros fueron utilizados para valorar criterios de severidad en nuestro estudios basados en esta bibliografía la incidencia de comorbilidades fue mayor en los grupos severos (46.3%) y críticos (67.1%) que en los grupos grupo moderado (37.8%), en este estudio se valoró más pacientes estaban tomando inhibidores de la enzima convertora de angiotensina / bloqueadores de los receptores de angiotensina II en el grupo moderado que en los grupos severos y críticos. Mas pacientes tuvo afectación múltiple del lóbulo pulmonar y derrame pleural en el crítico grupo que en el grupo moderado. Más pacientes recibieron antivirales agentes dentro de los primeros 4 días en el grupo moderado que en el severo grupo, y más pacientes recibieron antibióticos y corticosteroides en los grupos críticos y severos Los pacientes de 75 años tenían un tasa de supervivencia significativamente menor que los pacientes más jóvenes en conclusión la disfunción orgánica múltiple e inmunodeficiencia

función fueron las características típicas de los pacientes con graves o enfermedad crítica. Hubo una diferencia significativa en el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina / receptor de angiotensina II bloqueadores entre pacientes con diferentes severidades de la enfermedad, La participación de múltiples lóbulos pulmonares y derrame pleural fueron asociados con la gravedad de COVID-19, edad avanzada (> 75 años) fue un factor de riesgo de mortalidad(16)

2.2.2 Categorías

La valoración de cada una variable se realizara con respecto a pacientes con sospecha de COVID -19 nos dará pauta a valorar el índice neutrófilos linfocitos el cual de acuerdo a la base de datos se clasificara a los paciente de acuerdo a este resultado el cual identificara los rangos obtenidos en la cual tengamos una variable para determinar el destino de cada paciente en este caso sería categorizados de acuerdo a características clínicas estado de severidad en relación con el índice neutrófilos- linfocitos de acuerdo a estos parámetros así como el valor de sensibilidad y especificidad de este indicador para uso de paciente COVID-19 tomando en cuenta su destino como referencia como estado de severidad ya sea alta por mejoría o defunción.

2.2.3.metodología

Se realizara un estudio de cohorte y retrospectivo de pacientes con sospecha de COVID-19 que fueron ingresado en el Hospital general de Tláhuac del 1 de marzo de 2020 al 31 de mayo del 2020 los cuales fueron registrados como caso sospechoso de COVID-19 en este hospital receptor el cual fue adecuado para aceptar pacientes con dichas características el cual es unos de los principales de la secretaria de salud como hospital receptor por lo cual se recabara los datos clínicos de pacientes durante las fechas establecidas que cuenten con características de inclusión, todo paciente con sospecha de COVID-19 que ingresa urgencias, mayores de 18 años quien a su ingreso se tomara biometría hemática y se procesara , de igual manera fueron excluidos pacientes en estados de gestación los cuales puede alterar proceso inflamatoria ,pacientes quien no cuente con diagnóstico de sospecha de COVID-19, quien no cuente con biometría hemática a su ingreso así como se incluyeron criterios de eliminación fallecieran al ingreso sin contar con diagnostico así como estudios de biometría hemática , que se enviara a otra unidad hospitalaria o se egresara de manera voluntaria por lo cual se trabajara con los pacientes que cuenten dichas características ,se realizara recabar datos con formato Excel en el cual se agregaran datos como nombre , edad, valor número de neutrófilos totales , valor numérico de linfocitos así como índice neutrófilos /linfocitos así como el destino de cada uno de ellos con valor numérico : (0)defunción, (1)domicilio,(2)alta voluntaria,(3)referencia, así como estado e severidad basados en Handbook de COVID-19 el cual lo clasifica de acuerdo a sus características en leve ,moderado, severo(0),critico(1)

para posteriormente contando con toda la información se graficara y valorara la sensibilidad y especificidad del índice neutrófilos/linfocitos como marcador de severidad , los pacientes se mantienen anónimos, por lo cual no ameritaba de manera estricta consentimiento informado una vez contando con dichos datos de verifico el índice neutrófilos linfocitos y se valorara la severidad de acuerdo a la eventos adversos durante el curso de la enfermedad en estos pacientes.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El índice neutrófilos/linfocitos como componente inflamatorio se verá afectado en pacientes con sospecha de COVID-19, como lo hemos identificado antes en bibliografía existen ciertos padecimiento en el cual existe investigación sobre la respuesta inflamatoria pero aun no suficiente en pacientes con COVID-19 por lo cual la función de esta es realizar este estudio en México ya que se cuenta con el recurso y prácticamente es un estudio económico y accesible a una unidad hospitalaria que cuente con laboratorio asi como reactivos y realmente identificar si este componente inflamatorio se ve afectado en la población mexicana que a diferencia de otros países cuenta con otras características clínicas que pudieran modificar estos valores , sin embargo este estudio se relaciono al grado se severidad que se puede encontrar en

cada paciente así como su pronóstico, este estudio puede dar pie a los próximos estudios para identificar el destino posteriormente de un paciente severo o crítico a una unidad de cuidados intensivos así como evaluar los recursos usados en el área de urgencias.

5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿El uso del índice neutrófilos/linfocitos en urgencias nos evaluará la severidad en el paciente con sospecha de COVID-19?

6. JUSTIFICACIÓN

El índice neutrófilos /linfocitos es un valor numérico el cual ya existen estudios en el cual se ha identificado como pronóstico de mortalidad en diferentes padecimientos, de igual manera aun existen pocos estudios basados en COVID-19, sin embargo aún no tenemos estudios basados con respecto a la severidad en la población la cual pudiera ser una nueva herramienta para valorar el estado del paciente en un padecimiento relativamente nuevo el cual cuenta con una alta tasa de letalidad en México y en el mundo, será económico y el cual no requiere mucho personal o alguna herramienta fuera de una unidad de urgencias, esto nos pudiera orientar a nuevos estudios para valorar los recursos que se pudieran usar en el área de urgencias así como enviar directamente a la unidad de cuidados críticos de acuerdo a la severidad de cada paciente.

7. HIPÓTESIS

Existe correlación del índice neutrófilos/linfocitos y la severidad de los paciente con sospecha de COVID- 19 .

8. OBJETIVO GENERAL Y OBJETIVOS ESPECÍFICOS

8.1. General

Identificar la utilidad del índice neutrófilos /linfocitos como pronóstico de severidad en pacientes con probable COVID-19 en el servicio de urgencias en el periodo comprendido entre el 1ro de marzo y el 7 de junio del año 2020.

8.2. Objetivos específicos

Determinar el puntaje de índice neutrófilos/ linfocitos de todos los pacientes sospechosos de COVID 19 en del hospital general de Tláhuac en el periodo comprendido entre el 1ro de marzo y el 7 de junio del año 2020.

Realizar el análisis de los pacientes de los pacientes sospechosos de COVID 19 en del hospital general de Tláhuac en el periodo comprendido entre el 1ro de marzo y el 7 de junio del año 2020 e identificar el valor numérico NRL con la severidad de cada paciente.

Determinar las asociaciones de los valores del NRL con la severidad de cada paciente así con el porcentaje de mortalidad en pacientes con sospecha de COVID 19 dar pie a nuevos estudios para valorar envió a hospitalización o cuidados críticos desde el área de urgencias.

9. METODOLOGÍA

9.1. Tipo de estudio

Descriptivo, retrospectivo, transversal, observacional.

9.2. Población de estudio

Pacientes que ingresan al servicio de urgencias del Hospital general de Tláhuac con diagnóstico o sospecha de COVID 19.

8.3 Criterios de selección

9.3.1. Criterios de inclusión

- Pacientes que ingresan al servicio de urgencias del Hospital general de Tláhuac que cumpla con la definición operacional de COVID 19.
- Pacientes hombres y mujeres mayores de 18 años que ingresan al servicio de urgencias del Hospital general de Tláhuac con lesiones tomográficas concordantes por COVID 19.
- Pacientes quien a su ingreso se tomó biometría hemática y se procesó.

9.3.2. Criterios de exclusión

- Paciente que ingrese sin signos vitales.
- Paciente con Diagnóstico diferente a COVID 19
- Paciente en estado de gestación o desnutrición crítico con diagnóstico de COVID 19

9.3.3. Criterios de interrupción

- Pacientes con egreso voluntario.
- Pacientes trasladados a otra institución.

9.3.4. Criterios de eliminación

- Paciente quien a su ingreso fallece sin contar con biomarcadores o no contar con diagnóstico de COVID-19

9.4. Muestra

Finita

Pacientes que ingresan al servicio de urgencias del hospital general de Tláhuac con diagnóstico o sospecha de COVID 19 en el periodo comprendido entre el 1ro de marzo y el 7 de junio del año 2020.

Tipo de muestreo y estrategia de reclutamiento

9.4.1. Tipo de muestreo

No probabilístico, intencional.

9.4.2. Estrategia de reclutamiento

- Acudir a expediente electrónico
- Recolectar variantes clínicas y valores de laboratorio en archivo electrónico de paciente con definición operacional de COVID-19

Variable	Tipo	Definición operacional	Escala de medición	Calificación
SOSPECHA COVID-19	Dependiente	Paciente que cumpla con cuadro clínico como tos seca, cansancio, fiebre, congestión nasal, anosmia, rinorrea, odinofagia, diarrea o dificultad respiratoria.	Nominal	SI/NO
INDICE NEUTROFILOS /LINFOCITOS.	Dependiente	Resultado que se muestra al realizar una operación numérica entre la cantidad de neutrófilos y linfocitos totales.	intervalo	0-50
SEVERIDAD	Independiente	Conjunto de características clínicas que le confieren grado de severidad: leve moderado severo y estado crítico	Nominal	Severo (0) o crítico (1)

-Realizar el índice neutrófilos/ linfocitos de los pacientes sospechosos COVID - 19 e identificar severidad de paciente y destino.

9.5. Variables

9.6. Mediciones e instrumentos de medición

Revisión de expedientes clínicos

Ver instrumento de medición: Anexo 1

9.7. Análisis estadístico

Se realiza la recopilación de datos relacionados y expuestos anteriormente en variables en SPSS, para poder organizarlos, tabular y describir el resultado y se realizara medidas de asociación entre variables dependientes e independientes para decidir si las diferencias observadas son estadísticamente significativas o no.

Análisis descriptivo:

- Para datos generales y demográficos, se utilizará reporte de porcentajes, medias y desviación estándar.

10. IMPLICACIONES ÉTICAS

Normatividad

Se realizará la toma de información en hojas de registro de expediente clínico, en apego a la Ley General de Salud Materia de Investigación para la Salud, en su Título Segundo de los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, Capítulo 1 en sus artículos 17, 21, 22 y 23.

Según la declaración de Helsinki, el propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos). Incluso, las mejores intervenciones probadas deben ser evaluadas continuamente a través de la investigación para que sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad.

En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación. La responsabilidad de la protección de las personas que toman parte en la investigación debe recaer siempre en un médico u otro profesional de la salud y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.

Se cumplió con la relación ética-ciencia-investigación (Acuerdos de Belmont):

1. Respeto a las personas: Todo participante será respetado como agente autónomo
2. Beneficencia: A través de los resultados de esta investigación se busca identificar la mejor escala para evaluar pronóstico de mortalidad hospitalario.
3. No maleficencia: Se evitará que se dañe a los participantes mediante el respeto a la información y confidencialidad.

4. Justicia: La asignación del estudio será equitativo de acuerdo a los criterios de inclusión

5. Confidencialidad: En todo momento se protegerán los datos personales de los participantes, quienes serán completamente libres de decidir su participación o no, así como de retirarse en el momento que así lo deseen, de igual manera sus datos se mantendrán bajo resguardo.

Riesgo

No aplica

Proceso de consentimiento informado

Se realizará la toma de información en hojas de registro de expediente clínico,

Bioseguridad

Se tendrán en cuenta las medidas de bioseguridad para los pacientes objeto de estudio al igual para el personal encargado del registro de los parámetros fisiológicos de estudio como lo estipula la OMS.

11. LOGÍSTICA

11.1. Recursos

Recursos humanos: realización del protocolo de tesis por parte de la Dr. Bladimir Jimenez Anica

Dr. Ángel Tlacuilo Morales como director de Tesis.

Recursos materiales: se realizará el registro de los parámetros de estudio en hoja de registro lo cual se obtiene del archivo clínico del Hospital General Tláhuac

Recursos físicos

- Archivo clínico del Hospital General Tláhuac

11.2.Financiamiento

Se realizará con autofinanciamiento por parte del Hospital General Tláhuac.

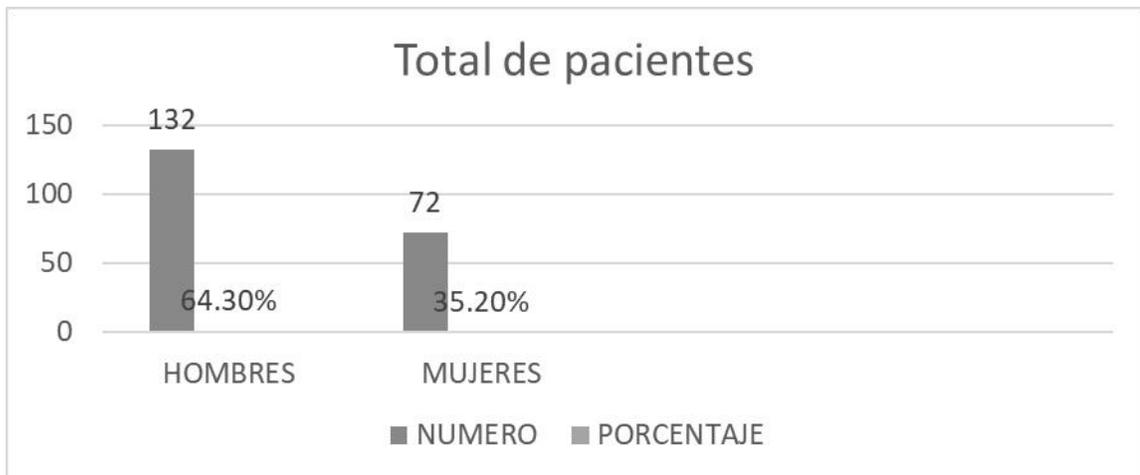
Sin aparente conflicto de intereses ya que no se recibe financiamiento de ninguna institución privada u organización.

12. CRONOGRAMA

Actividad/fecha	Junio 2020	Julio 2020		
Presentación de protocolo y aceptación	X			
Recolección de datos	X			
Análisis de datos recopilados	X			
Borrador de tesis con cálculos y tablas	X			
Presentación final de tesis		X		

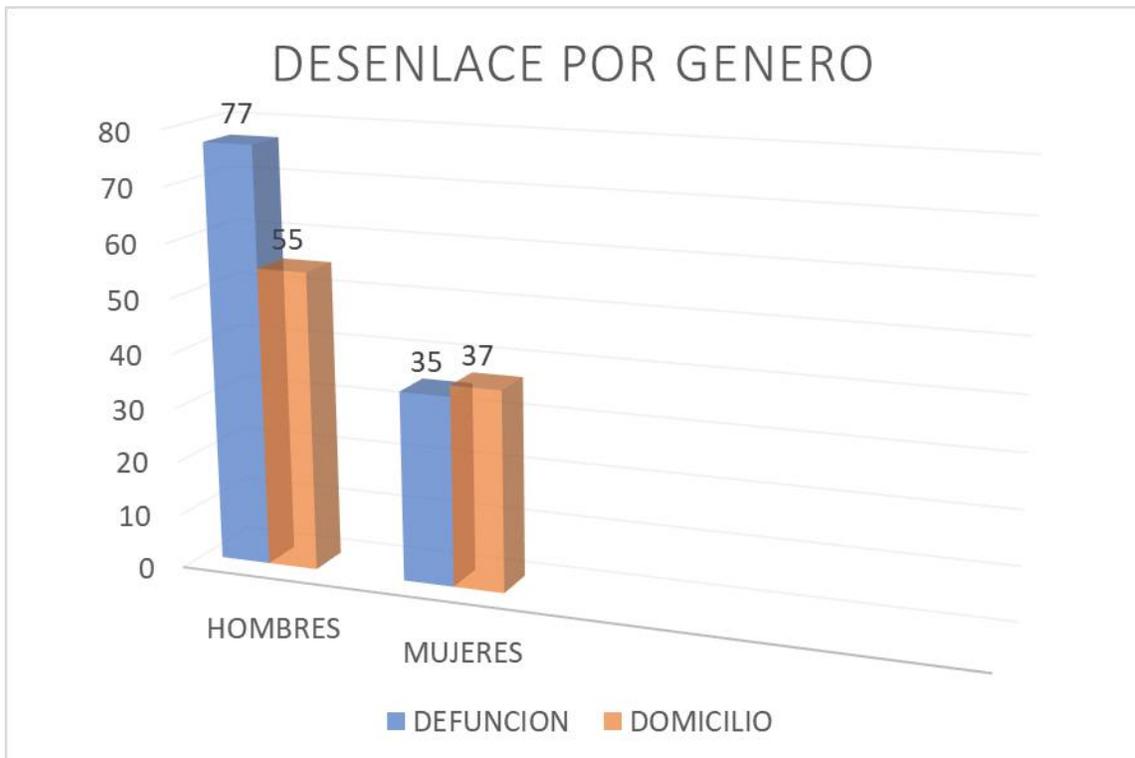
13. RESULTADOS

Se realiza estudio, descriptivo, retrospectivo, observacional, transversal, en una muestra de 204 pacientes sospechosos de COVID 19 que fueron ingresados en el área de urgencias del hospital general de Tláhuac en el periodo comprendido entre el 1ro de marzo y el 7 de junio del año 2020. Todos los pacientes cumplían con definición operacional y/o tomografía con alteraciones concordantes de COVID 19, del total de pacientes 132 eran hombres y 72 mujeres, siendo un 64.30 % y un 35.20 % respectivamente (gráfica 1).



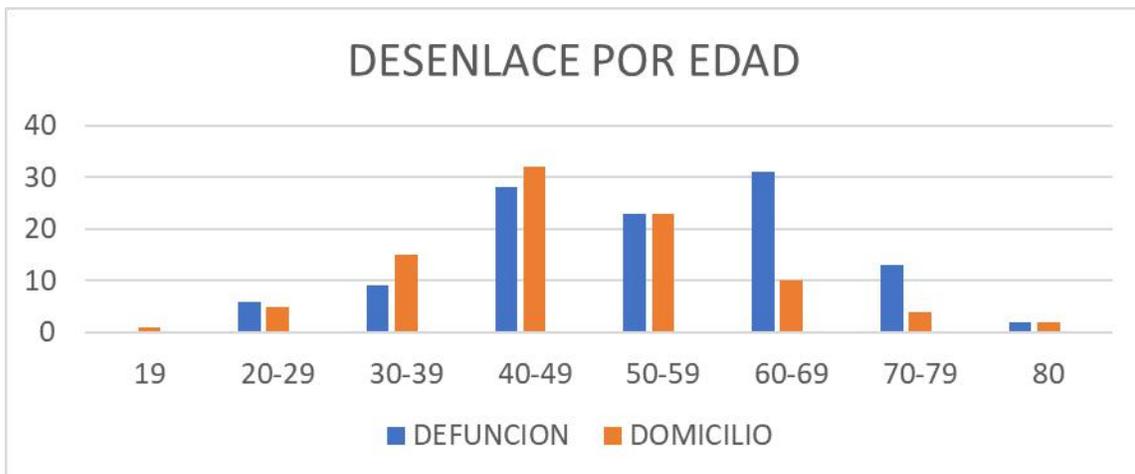
Gráfica 1. Total, de pacientes hombres y mujeres hospitalizados por COVID-19.

De los 204 pacientes masculinos, 112 fallecieron, y 92 fueron egresados, representando un 54.9 % y un 45.0% respectivamente del total de pacientes, de los cuales 132 paciente son hombres 77 fueron defunción y 55 se egresaron a domicilio, 72 pacientes femeninos, 35 fallecieron, 37 a su domicilio (gráfica2).



Gráfica 2. Pacientes por ingresados por género, fallecidos y egresados.

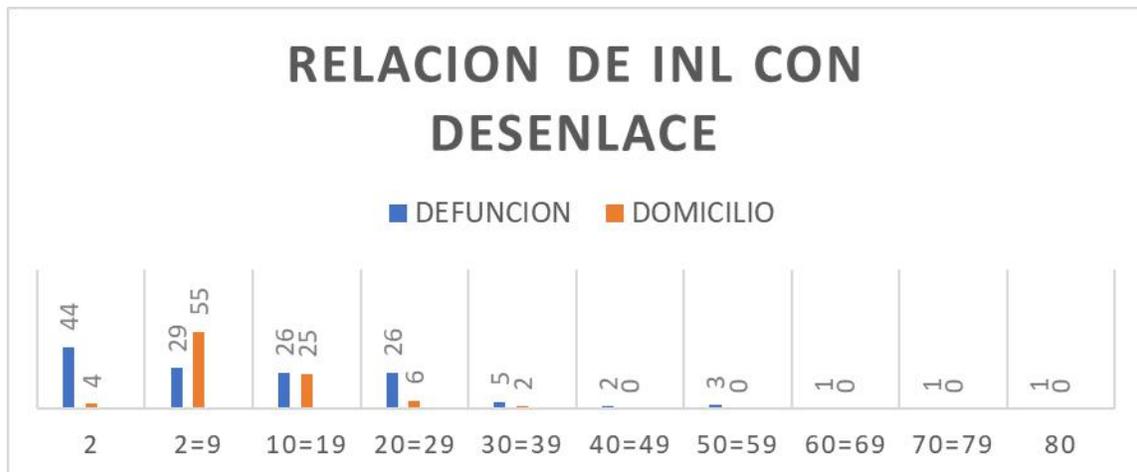
Se atendieron pacientes con edades comprendidas entre, 19 y 101 años, ordenándose por grupos de edad para el análisis estadístico demográfico, se observa que el mayor número de ingresos comprende los grupos de edad entre 40 y 69 años, siendo también el grupo de edad con mayor cantidad de fallecidos (82) así como el de mayor numero (65) de egresos (Gráfica 3).



AÑOS	DEFUNCION	DOMICILIO
<19	0	1
20-29	6	5
30-39	9	15
40-49	28	32
50-59	23	23
60-69	31	10
70-79	13	4
>80	2	2

Gráfica 3. Desenlace por grupos de edad.

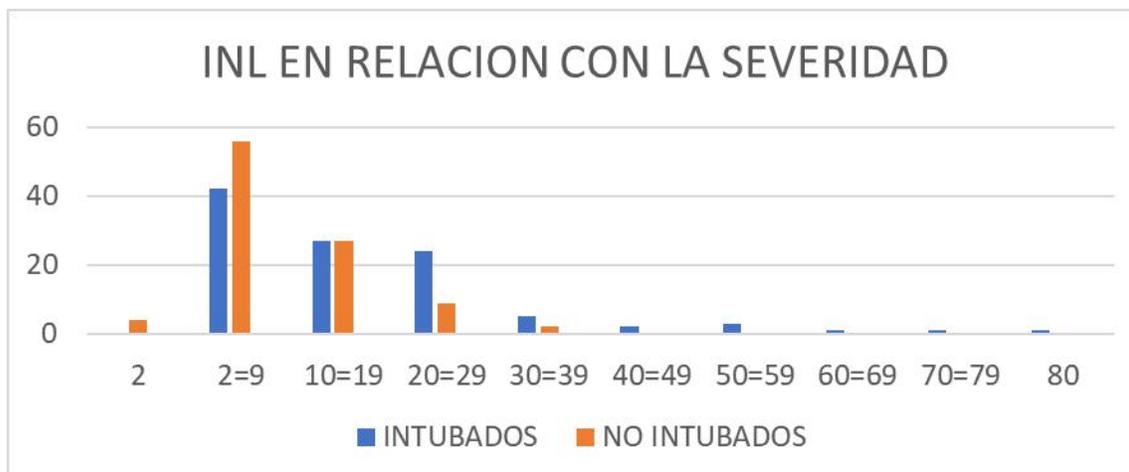
Se calcula puntaje de INL en los 204 pacientes, el cual va de va de 1-88 del índice neutrófilos linfocitos de los cuales se encuentra mayor numero de pacientes de 2 a 29 (Gráfica 4).



INL	DEFUNCION	DOMICILIO
<2	44	4
2=9	29	55
10=19	26	25
20=29	26	6
30=39	5	2
40=49	2	0
50=59	3	0
60=69	1	0
70=79	1	0
>80	1	0

Gráfica 4. Grafica de desenlace en relación con INL.

Se calcula puntaje de INL en los 204 pacientes, ordenándolos por grupo de edad, con una media aritmética de 12.3 de pacientes intubados, 7.3 de no intubados, del cual cuenta con mayor número de pacientes con INL 2-29 (Gráfica 5).



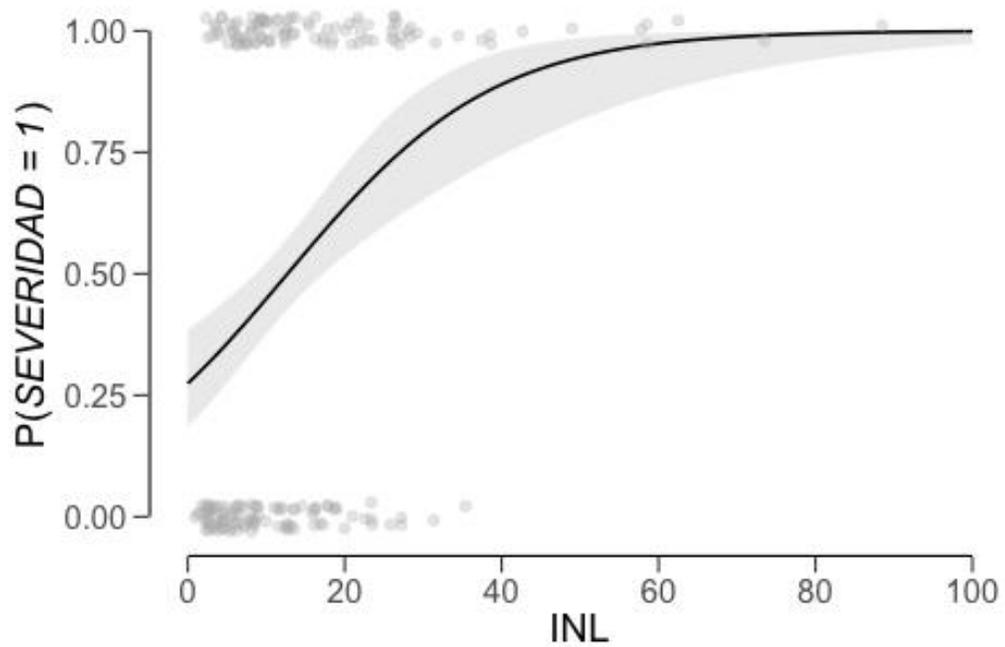
INL	INTUBADOS	NO INTUBADOS
<2	0	4
2=9	42	56
10=19	27	27
20=29	24	9
30=39	5	2
40=49	2	0
50=59	3	0
60=69	1	0
70=79	1	0
>80	1	0

Grafica 5. Índice neutrófilos linfocitos con relación a la severidad.

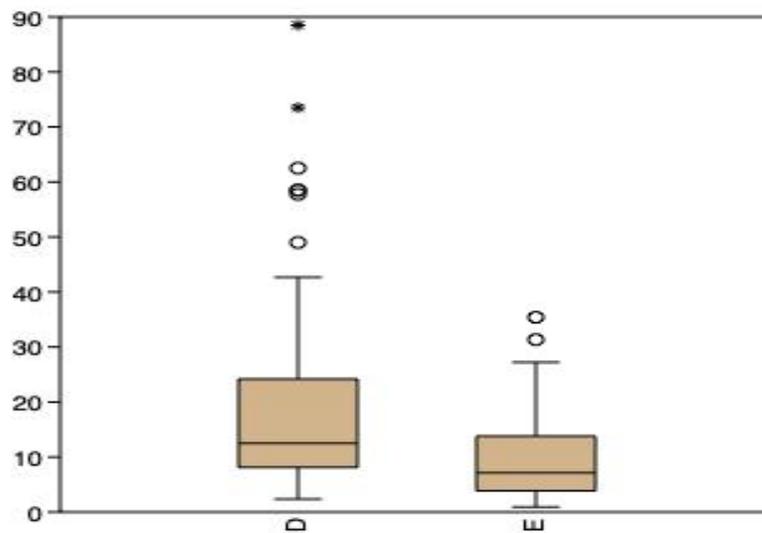
El índice neutrófilos linfocitos se valoró con respecto a la severidad por lo cual se recabaron los valores de INL de una población muy específica por los casos de hospitalización fueron severo y critico de acuerdo a sus características clínicas por lo cual se habla de un sesgo poblacional significativo sin embargo se cuenta con una p significativa de 0.001, con un odds ration con un nivel mas bajo de 0.228 y un nivel mas alto de 0.627, contando un un área bajo la curva de 0.703, con una sensibilidad de 0.495 (45%), una especificidad de 0.713 (71%).

Estimates plots

INL



Grafica la cual muestra la relación de INL con respecto a la severidad de paciente críticos y severos.



Gráfica 5. La cual muestra la distribución de los pacientes intubados y no intubados, mostrando media de 18.062 de paciente intubados D y 9.805 de no intubados E, con una P:0.0001.

14. DISCUSIÓN

En el servicio de urgencias actualmente se ha convertido en la puerta de entrada de paciente con COVID-19 lo cuales son evaluados desde su ingreso con la finalidad de inicio de manejo oportuno sin embargo es importante encontrar nuevas herramientas accesibles para evaluar el pronóstico de cada paciente así como la severidad, en este caso se busca nuevas herramientas con la clínica así como de laboratorio las cuales puede auxiliar a esta investigación la cual de acuerdo artículos antes mencionados nos habla de la utilidad del índice neutrófilos linfocitos como una opción accesible así como económica de la cual podemos hacer una herramienta para valorar severidad en este caso sospechosos COVID-19 los cuales de acuerdo a características clínicas son catalogados de su grado de severidad tomando como referencia el handbook la cual relacionaremos con el INL de acuerdo a cada valor para identificar como escala de severidad sin embargo al recabar estos datos y realizar durante tres meses en hospital general de Tláhuac identificamos valores predictivos relacionados a mortalidad sin embargo la población solo cuenta con pacientes severos y críticos por lo cual existe un sesgo poblacional significativo queda pendiente realizar estudios estadísticos, este serán basados en total de pacientes 204 de los cuales 132 eran hombres y 72 mujeres, siendo un 64.30 % y un 35.20 % respectivamente, pacientes masculinos, 112 fallecieron, y 92 fueron egresados, representando un 54.9 % y un 45.0% respectivamente del total de pacientes, de los cuales 132 paciente son hombres , 77 fueron defunción y 55 se egresaron a domicilio, 72 pacientes femeninos, 35 fallecieron, 37 a su domicilio, Se atendieron pacientes con edades comprendidas entre, 19 y 101 años, ordenándose por grupos de edad

para el análisis estadístico demográfico, se observa que el mayor número de ingresos comprende los grupos de edad entre 40 y 69 años, siendo también el grupo de edad con mayor cantidad de fallecidos (82) así como el de mayor número (65) de egresos, El índice neutrófilos linfocitos se valoró con respecto a la severidad por lo cual se recabaron los valores de INL los cuales se relacionaron con paciente críticos y severos, con una media de 12.50 de paciente intubados y media de no intubados de 7.13.

Se realiza análisis estadístico de cada variable de la escala de INL, aplicando T de Student variable/desenlace, en donde se observa mayor relevancia en escala de intubados y no intubados con valores de P más significativos de 0.001 al realizar la regresión logística multivariada de la relación INL con el desenlace se observa un aumento significativo de la mortalidad con puntajes de 2 a 29 puntos el cual correlacionados de los pacientes críticos el valor no fue significativo para corroborar claramente como valor de severidad en pacientes severo o crítico, aparentemente por el sesgo poblacional significativo sin embargo se cuenta con una p significativa de 0.001, con un odds ration con un nivel más bajo de 0.228 y un nivel más alto de 0.627, contando área bajo la curva de 0.703, con una sensibilidad de 0.495 (45%), una especificidad de 0.713 (71%).

15. CONCLUSIONES

Los resultados de este estudio cuentan con un sesgo de población generada por las características de pacientes hospitalizados en el hospital general de Tláhuac ya que de acuerdo a características fueron basados en pacientes severos y críticos con respecto a la relación INL este estudio cuenta , con una sensibilidad de (45%), una especificidad (71%) esto basado con este estudio con paciente severos y críticos con una P: 0.001 significativa que nos oriente a la severidad de los pacientes.

16. RECOMENDACIONES

Recomendamos realizar nuevos estudios con una muestra más grande agregándose toda población valorada en consulta externa sin ingreso a hospitalización para no tener sesgo de la población y al contar con pruebas más grande no se descarta la posibilidad de utilidad de muestra diagnósticas más sensibles y específica.

17. BIBLIOGRAFÍA

- 1) Epidemiological and Clinical Aspects of COVID-19; a Narrative Review Goodarz Kolifarhood^{1,3}, Mohammad Aghaali¹, Hossein Mozafar Saadati¹, Niloufar Taherpour¹, Sajjad Rahimi^{1,2}, Neda Izadi³, Seyed Saeed Hashemi Nazari⁴, Archives of Academic Emergency Medicine. 2020; 8(1): e41
- 2) Evolving epidemiology and transmission dynamics of coronavirus disease 2019 outside Hubei province, China: a descriptive and modelling study Juanjuan Zhang*, Maria Litvinova*, Wei Wang*, Yan Wang, Xiaowei Deng, Xinghui Chen, Mei Li, Wen Zheng, Lan Yi, Xinhua Chen, Qianhui Wu, Yuxia Liang, Xiling Wang, Juan Yang, Kaiyuan Sun, Ira M Longini Jr, M Elizabeth Halloran, Peng Wu, Benjamin J Cowling, Stefano Merler, Cecile Viboud, Alessandro Vespignani, Marco Ajelli†, Hongjie Yu†/Lancet Infect Dis 2020
- 3) The socio-economic implications of the coronavirus pandemic (COVID-19): A review Maria Nicolaa,* , Zaid Alsafib , Catrin Sohrabic , Ahmed Kerwand , Ahmed Al-Jabird , Christos Iosifidisc , Maliha Aghae , Riaz Aghaf/Volume 78, June 2020.
- 4) COVID-19, una emergencia de salud pública mundial Recibido el 26 de febrero de 2020; aceptado el 4 de marzo de 2020 OMS
- 5) Informacion sobre COVID-19/Organizacion Mundial de Salud
- 6) COVID-19: Parámetros Bioquímicos de Importancia 29 de marzo 2020
- 7) T cell subset counts in peripheral blood can be used as discriminatory biomarkers for diagnosis and severity prediction of COVID-19 Mei Jiang, Yang Guo, Qing Luo, ZiKun Huang, Rui Zhao, ShuYuan Liu, AiPing Le, JunMing Li, LaGen Wanpag:The Author(s) 2020. Published by Oxford University Press for the Infectious Diseases Society of America
- 8) Indices neutrófilo-linfocito y plaqueta-linfocito como marcadores biológicos de interés en la enfermedad renal Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios biological markers of interest in kidney disease Francisco Valga Tania Monzón, Fernando Henriquez y Gloria Antón-Pérez2019; 39(3):243–249

- 9) Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19 Yuwei Liua , Xuebei Dua , Jing Chena , Yalei Jina , Li Penga , Harry H.X. Wang b,c,d, Mingqi Luoe , Ling Chena,* , Yan Zhaof,* a Department of General Practice, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan University, Wuhan, Hubei, China b School of Public Health, Sun Yat-Sen University, Guangzh
- 10) T cell subset counts in peripheral blood can be used as discriminatory biomarkers for diagnosis and severity prediction of COVID-19 Mei Jiang, Yang Guo, Qing Luo, ZiKun Huang, Rui Zha, ShuYuan Liu, AiPing Le JunMing Li , LaGen Wan
- 11) Neutrophil to lymphocyte ratio and clinical outcomes in COPD: recent evidence and future perspectives Panagiotis Paliogiannis, Alessandro G. Fois, Salvatore Sotgia, Arduino A. Mangoni, Elisabetta Zinellu, Pietro Pirina , Silvia NegriCiriaco Carru and Angelo Zinellu
- 12) Neutrophil-lymphocyte ratio: A prognostic tool in patients with in hospital cardiac arrest Vishal H Patel, Philip Vendittelli, Rajat Garg, Susan Szpunar, Thomas LaLonde, John Lee, Howard Rosman, Rajendra H Mehta, Hussein Othman 2017
- 13) Valor pronóstico de la relación neutrófilos / linfocitos en la sepsis: Un metaanálisisZhiwei Huang, Zhaoyin Fu, Wujun Huang, Kegang Huang Departamento de Unidad de Cuidados Intensivos, First People's Hospital of Qinzhou, Qinzhou , China 2019
- 14) Lymphopenia in severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): systematic review and meta-analysis,Ian Huang^{1,2} and Raymond Pranata,Huang and Pranata Journal of Intensive Care (2020) 8:36
- 15) The association between the neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: a retrospective cohort study Authors Weijing Li, Xiaolin Ai, Yuenan Ni, Zengpanpan Ye, and Zongan Liang2019
- 16) COVID-19 with Different Severities: A Multicenter Study of Clinical Features , Yun Feng, Yun Ling, Tao Bai, Yusang Xie, Jie Huang , Jian Li , Weining Xiong , Dexiang Yang , Rong Chen, Fangying Lu, Yunfei Lu , Xuhui Liu, Yuqing Chen, Xin Li, Yong Li, Hanssa Dwarka Summah, Huihuang Lin, Jiayang Yan, Min Zhou , Hongzhou Lu , and Jieming Qu

