



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**



**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**

**ÍNDICE NEUTRÓFILOS-LINFOCITOS COMO  
PREDICTOR DE MORTALIDAD EN INFECCIÓN  
GRAVE POR SARS CoV-2**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:**

**MEDICINA CRÍTICA**

**PRESENTA:**

**DR. DOMINGO JOSÉ GÓMEZ ALAYOLA**

**ASESOR PRINCIPAL**

**DRA. JESSICA GARDUÑO LÓPEZ**

**CIUDAD DE MÉXICO 2022**



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.

## **TUTOR DE TESIS**

**DRA. JESSICA GARDUÑO LÓPEZ<sup>1</sup>**

## **TESISTA**

**DR. DOMINGO JOSÉ GÓMEZ ALAYOLA<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Especialista en Medicina de Urgencias y Medicina Crítica. Médica adscrita a la Unidad de Cuidados Intensivos Adultos del Hospital Juárez de México. Secretaría de Salud, Ciudad de México, México. Teléfono 57477560 extensión 7456. Correo electrónico: [jeck\\_7\\_7@hotmail.com](mailto:jeck_7_7@hotmail.com)

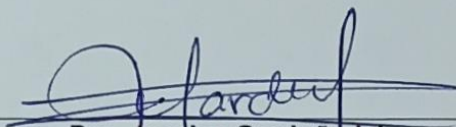
<sup>2</sup>Especialista en Medicina de Urgencias. Residente de la especialidad en Medicina Crítica en la Unidad de Cuidados Intensivos Adultos del Hospital Juárez de México. Secretaría de Salud, Ciudad de México, México. Teléfono 57477560 extensión 7456. Correo electrónico: [domgomz92@gmail.com](mailto:domgomz92@gmail.com)

# ÍNDICE NEUTRÓFILOS-LINFOCITOS COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD EN INFECCIÓN GRAVE POR SARS CoV-2



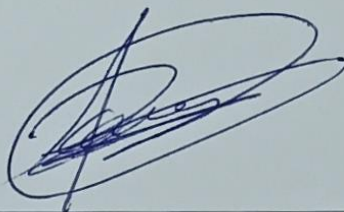
---

**Dra. Erika Gómez Zamora**  
Subdirectora de Enseñanza  
Hospital Juárez de México



---

**Dra. Jessica Garduño López**  
Profesora titular del curso universitario de Medicina Crítica y tutora de tesis  
Hospital Juárez de México



---

**Dr. Domingo José Gómez Alayola**  
Médico residente de Medicina Crítica – Tesista  
Hospital Juárez de México

## **RESUMEN**

**Introducción:** En diciembre de 2019 se identificó una infección del tracto respiratorio superior con progresión rápida a neumonía bilateral y finalmente, falla respiratoria. Tras la secuenciación genética se identificó a un nuevo coronavirus como agente etiológico; este posteriormente fue nombrado Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo tipo 2 (SARS CoV-2) causante de la enfermedad por coronavirus-19 (COVID-19). Dicha enfermedad se presenta como cuadro severo hasta en un 14% de pacientes con una mortalidad que varía del 30-97%. En 2001 Zahorec resaltó los cambios en la cuenta diferencial de leucocitos durante la respuesta inflamatoria sistémica y observó un patrón de neutrofilia con linfopenia durante las etapas tempranas de la respuesta inflamatoria sistémica, y lo plasmó en un índice llamado Índice Neutrófilos-Linfocitos (INL). Desde entonces, el INL ha sido ampliamente estudiado e identificado como marcador de respuesta inflamatoria sistémica y disfunción endotelial en etapas iniciales de diversas patologías. En el contexto de COVID-19 dicho indicador ha presentado múltiples cifras en promedio como para predicción de mortalidad. Derivado a su rapidez y su bajo costo, se ha propuesto al INL como indicador de severidad y mortalidad en pacientes COVID-19.

**Objetivo:** Determinar la utilidad del INL como marcador pronóstico de mortalidad en pacientes con COVID-19 bajo ventilación mecánica en la Unidad de Cuidados Intensivos Adultos del Hospital Juárez de México.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo en pacientes ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Adultos COVID-19 (UCIA COVID-19) del Hospital Juárez de México (HJM) con Síndrome de Insuficiencia Respiratoria (SIRA) que requiera manejo con ventilación mecánica dentro de las primeras 24hrs de estancia hospitalaria en el período del 01 de agosto al 30 de noviembre de 2020. Se determinó el INL al ingreso hospitalario, a las 24hrs, a las 72hrs y a los 7 días; se realizó el análisis de medias de cada una de las mediciones de INL con relación al grupo de supervivientes y fallecidos. En tablas cruzadas se valoró la asociación del uso de esteroide, antimicrobiano y la sobreinfección con la mortalidad, así como t de Student para determinar la correlación entre el uso de esteroide prehospitalario y el INL al ingreso.

**Resultados:** Se analizó a 86 pacientes. Con una edad promedio de 55 años (DE  $\pm 10$  años), 65% hombres. Los días de evolución previo al ingreso hospitalario fueron de 9 días (DE  $\pm 3.5$  días) y una estancia en UCIA de 16 días (DE  $\pm 7.9$  días). La mortalidad fue del 44%. El valor promedio de INL al ingreso fue de 18.27, a las 24hrs de 20.54, a las 72hrs de 22.91 y a los 7 días de 19.24 observando que el grupo de pacientes supervivientes tuvo una respuesta incrementada en relación con el promedio a las 72hrs y a los 7 días el valor de INL regresó a un valor similar al basal, pero sin encontrar significancia estadística. ( $p = .879$ )

**Discusión:** Se descarta que el INL sea un indicador de mortalidad en el grupo de pacientes con COVID-19 crítico bajo ventilación mecánica invasiva. Se observa que la respuesta inflamatoria de los pacientes que sobrevivieron fue mayor al promedio a las 72hrs y disminuyó por debajo del promedio a los 7 días.

**Conclusión:** No existe correlación entre el INL al ingreso, a las 24hrs, a las 72hrs ni a los 7 días con la mortalidad en pacientes con infección grave por SARS CoV-2.

## ÍNDICE

<b>MARCO TEÓRICO .....</b>	<b>1</b>
<b>JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>7</b>
<b>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....</b>	<b>8</b>
<b>HIPÓTESIS .....</b>	<b>9</b>
<b>RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN .....</b>	<b>14</b>
<b>ASPECTOS ÉTICOS .....</b>	<b>15</b>
<b>RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.....</b>	<b>16</b>
<b>ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD.....</b>	<b>17</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>18</b>
<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>22</b>
<b>CONCLUSIÓN .....</b>	<b>24</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>25</b>

## **MARCO TEÓRICO**

### **I.- ENFERMEDAD POR CORONAVIRUS (COVID-19)**

En diciembre de 2019 una nueva enfermedad se describió, la cual inició en el mercado de mariscos de Wuhan, provincia de Hubei, en China. De manera inicial se identificó una infección del tracto respiratorio superior con progresión rápida a neumonía bilateral y finalmente, falla respiratoria.<sup>1</sup>

El 9 de enero de 2020 se concluyeron los análisis de secuenciación genética dando como agente etiológico a un nuevo coronavirus, como causante de la nueva enfermedad recién emergida en China. Con la llegada de las festividades del año nuevo chino, y los viajes de una región a otra, se descubrió la facilidad con la cual este nuevo virus puede transmitirse en la población.<sup>2</sup>

El 11 de febrero de 2020, el Comité Internacional de Taxonomía de Virus nombró al nuevo virus como Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo tipo 2 (SARS CoV-2) causante de la enfermedad por coronavirus-19 (COVID-19)<sup>2</sup>.

El pico de la epidemia se alcanzó en el mes de febrero, con el reporte de hasta 3000 casos diarios. Motivo por el cual, el gobierno chino decidió el cierre de la ciudad de Wuhan, así como restricciones en la movilidad interna. Sin embargo, el esparcimiento mundial de dicho virus había ya iniciado, hasta el punto de que, el 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud declaró el estado de pandemia.<sup>2</sup>

Del total de enfermos, el 80% cursará con una infección asintomática o con enfermedad leve a moderada. La mayoría de ellos confinado a enfermedad de vía respiratoria superior y vías de conducción. El resto del 20% desarrollará afección que requerirá atención intrahospitalaria. 5% de estos requerirá manejo en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) para manejo ventilatorio.<sup>1</sup>

### **EL AGENTE ETIOLÓGICO: SARS CoV-2**

Los coronavirus son virus encapsulados, ARN monocatenarios que se encuentran en humanos y otros mamíferos. Pueden ocasionar enfermedades a nivel respiratorio, gastrointestinal y neurológico. Los coronavirus más comunes son 229E, OC43, NL63 y HKU1 quienes ocasionan sintomatología leve en pacientes inmunocompetentes.<sup>3</sup>

Sin embargo, previamente se han descrito otros 2 coronavirus de importancia epidemiológica y que ocasionan enfermedad severa. El primero es el Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS CoV) originado en Foshan, China y que ocasionó la pandemia de 2002. El segundo es el Coronavirus del Síndrome Respiratorio del Medio Este (MERS CoV) quien ocasionó un brote en la península arábiga en el 2012.<sup>3</sup>

El origen filogenético del SARS CoV-2 ha sido rastreado por la similitud con otros coronavirus encontrados en murciélagos y el pangolín.<sup>2</sup> Aunque el origen del brote

no está 100% establecido, la teoría más aceptada lo ubica en la transmisión de un reservorio primario hacia un reservorio intermedio en un mercado de animales (Mercado de Huanan en Wuhan, China), con la posterior transmisión al humano y el inicio de la pandemia.<sup>4</sup>

El SARS CoV-2 es un  $\beta$ -coronavirus con un 79.5% de identidad con el SARS CoV y 50% con el MERS CoV. El genoma del SARS CoV-2 es una cadena simple de ARN de con armazones que traducen 16 proteínas no estructurales (nsp1 a nsp16) y 4 proteínas estructurales principales<sup>1</sup>:

- Espiga (S)
- Envoltura (E)
- Nucleocápside
- Membrana (M)

### **FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD**

La parte fundamental en la primera parte para la infección al hospedero es la unión de la proteína S hacia las células de la vía aérea. La entrada hacia el organismo se da a través de la unión de dicha proteína al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE 2); posterior a la unión al receptor sucede endocitosis o fusión de membrana a través de la cual el virus ingresa al citoplasma celular y da inicio su proceso de liberación de maquinaria genética para el inicio de la replicación viral.<sup>5</sup>

Una vez dentro del organismo, el virus a través de sus proteínas estructurales y no estructurales logran antagonizar la respuesta inmune antiviral innata. Se produce una amortiguación de la respuesta por interferón (IFN) y los genes estimulados por interferón (ISGs) por parte de las proteínas virales nsp1, nsp3, ORF3, ORF6 y ORF9, resultando en una inactivación de la señalización por el factor nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B).<sup>1</sup>

Al bloquear esta respuesta por parte del IFN, se favorece la replicación viral incrementando las partículas asociadas a patógeno (PAMP) y a daño (DAMP), dando lugar a una respuesta inflamatoria aberrante que cobrará vital importancia en las siguientes etapas de la enfermedad.<sup>1</sup>

El daño principal sucede a nivel alveolar por daño viral directo, así como por la respuesta inflamatoria mediada por macrófagos alveolares y neutrófilos con la formación de membranas hialinas, daño a la membrana epitelial alveolar y daño endotelial en la microvasculatura pulmonar; culminando en un Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda (SIRA). Otra característica en la fisiopatogenia, y derivado de la interacción con el ACE2 es la afección endotelial con un incremento en el riesgo trombótico así como la posibilidad de daño a nivel renal, músculo liso vascular, fibroblastos, células T, cardiomiocitos, enterocitos, etc.<sup>1,6</sup>

El incremento de la respuesta inmune mediada por NF- $\kappa$ B produce un incremento en los niveles de IL-6, IL-8, IL-10, Factor estimulante de colonias de granulocitos



(G-CSF) y TNF- $\alpha$  detonando una llamada tormenta de citocinas correlacionándose de manera directa con la severidad de la enfermedad. <sup>1</sup>

## CUADRO CLÍNICO Y TRATAMIENTO

De acuerdo con los lineamientos de atención nacional, la infección por SARS CoV-2 puede clasificarse de la siguiente manera:

GRAVEDAD	TIPO	DEFINICIÓN
<b>LEVE</b>	Sin neumonía	Sin características de enfermedad moderada o grave
<b>MODERADA</b>	Neumonía	Signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, taquipnea) pero sin datos de gravedad, sO <sub>2</sub> mayor al 90% sin oxígeno suplementario
	Neumonía grave	Signos clínicos de neumonía + 1 de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frecuencia respiratoria &gt;30 rpm</li> <li>• Dificultad respiratoria</li> <li>• sO<sub>2</sub> &lt;90% al aire ambiente</li> </ul> El diagnóstico puede complementarse con estudios de imagen (radiografía, tomografía o ecografía) y descartar complicaciones asociadas
<b>GRAVE</b>	Crítica: SIRA	Criterios de Berlín 2012: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dentro de primera semana de un evento clínico identificado</li> <li>• Estudio de imagen con opacidades bilaterales no explicado por otra etiología ni asociado a falla cardíaca</li> <li>• Oxigenación: Relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (Leve: 200-300mmHg, Moderado 100-200mmHg, Severo &gt;100mmHg) con Presión Positiva Final de Espiración (PEEP) &gt;5cmH<sub>2</sub>O</li> </ul>
	Crítica: Sepsis	Disfunción orgánica aguda potencialmente asociada a proceso infeccioso. Afección a nivel neurológico, respiratorio, hemodinámico, hepático, coagulación, renal
	Crítica: Choque séptico	Hipotensión persistente a pesar de reanimación hídrica adecuada que requiere apoyo vasopresor para mantener TAM >65mmHg y/o Lactato sérico >2mmol/L

Adaptado de: [https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2021/08/GuiaTx\\_COVID19\\_ConsensoInterinstitucional\\_2021.08.03.pdf](https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2021/08/GuiaTx_COVID19_ConsensoInterinstitucional_2021.08.03.pdf)

Se ha reportado una incidencia en severidad de COVID-19 hasta en un 14% aproximadamente<sup>7</sup>. Sin embargo, de aquellos pacientes que cursan con enfermedad severa y requieren ingreso a una unidad de cuidados intensivos, el 80% de ellos requiere de ventilación mecánica; es en este grupo de pacientes en el que la mortalidad varía a nivel mundial desde 30-97%. <sup>8</sup>

La enfermedad severa suele iniciar posterior a 1 semana del inicio de síntomas. Siendo la disnea el síntoma más común en estos casos, asociado a hipoxemia y consiguiente desarrollo de falla respiratoria aguda en muchos de los pacientes con criterios para SIRA de acuerdo con la clasificación de Berlín 2012. <sup>7</sup>

El manejo de la falla respiratoria severa no difiere de la ya establecida para el SIRA severo consistiendo en un conjunto de<sup>7</sup>:

- Ventilación en parámetros de protección alveolar (Volumen corriente 6-8ml/kg de peso predicho, Presión meseta >30cmH<sub>2</sub>O)
- Programación de PEEP óptimo
- Sedación y analgesia
- Bloqueo neuromuscular por mínimo de 48hrs y ventilación en posición prono en caso de PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> <150mmHg
- Uso de vasodilatadores pulmonares inhalados y Oxigenación con Membrana Extracorpórea (ECMO) en casos refractarios

Dentro de las terapias farmacológicas múltiples candidatos han sido evaluados por eficacia a nivel in vitro y su eficacia en otros coronavirus. Desde los tratamientos iniciales estudiados se encuentran desde la azitromicina, la ivermectina, etc, sin resultados favorables. Sin embargo, en julio de 2020 se publican los resultados preliminares de la base RECOVERY encontrando un beneficio sobre la mortalidad en pacientes hospitalizados y con requerimiento de oxígeno y ventilación mecánica con el uso de Dexametasona.<sup>9</sup>

También se ha visto cierto beneficio con el uso de Tocilizumab (un anti IL-6) con el estudio EMPACTA sobre pacientes hospitalizados sin requerimiento en ventilación mecánica reduciendo la necesidad de esta sobre los pacientes.<sup>10</sup> Así como el Remdesivir (inhibidor de la RNA polimerasa) en acortar el tiempo de recuperación en pacientes hospitalizados por COVID-19<sup>11</sup>.

Sin embargo, estos fármacos se encuentran aun en estudio para demostrar un beneficio claro en la mortalidad.

### **BIOMARCADORES EN COVID-19**

Basado en la fisiopatología de la enfermedad, se han establecido diversos biomarcadores que se asocian con peor pronóstico y/o mortalidad. Cabe aclarar que hasta el momento, todos los biomarcadores estudiados no son específicos para la enfermedad por SARS CoV-2 y pueden elevarse con otras patologías coexistentes en el paciente.<sup>12,13</sup>

Los siguientes marcadores y niveles son ampliamente validados para pronóstico de severidad<sup>12,13</sup>:

- Deshidrogenasa láctica (DHL): >334 UI/L
- Troponina I (Tnl): >21 ng/L
- Dímero-D: >1112 ng/mL
- Proteína C Reactiva (PCR): >10mg/dL
- Ferritina >1800ng/mL

### **II.- ÍNDICE NEUTRÓFILOS-LINFOCITOS**

En el año 2001, Zahorec resaltó los cambios en la cuenta diferencial de leucocitos durante la respuesta inflamatoria sistémica mediante un estudio prospectivo, longitudinal y observacional con un total de 90 pacientes con cáncer colorrectal que fueron admitidos en una unidad de cuidados intensivos y agrupados en 3 grupos:

aquellos sometidos a cirugía colorrectal programada, cirugía no programada por sepsis y pacientes con choque séptico.<sup>14</sup>

De acuerdo con los estudios realizados previamente, se describe, que posterior al trauma o proceso infeccioso en el cuerpo, se desata una cadena proinflamatoria y una respuesta antiinflamatoria simultánea, con liberación de citocinas, así como de factores estimulantes para la producción de leucocitos por la médula ósea. En el estudio realizado se observó un patrón de neutrofilia con linfopenia durante las primeras horas de la respuesta inflamatoria sistémica, y lo plasmó como un índice neutrófilos-linfocitos (INL), resultante de la diferencia entre los valores absolutos de neutrófilos y los valores absolutos de linfocitos. Encontrando un valor fisiológico por debajo de 8.4.<sup>14</sup>

$$\text{INL} = \frac{\text{Neutrófilos absolutos}}{\text{Linfocitos absolutos}}$$

Desde entonces, el INL ha sido ampliamente estudiado y se ha demostrado su utilidad pronóstica en patologías oncológicas o cardiovasculares, como marcador proinflamatorio y de daño endotelial.<sup>15-16</sup> Asimismo se ha estudiado su aplicación en pacientes con sepsis demostrando que un INL elevado en fases iniciales, se asocia a mayor mortalidad, haciendo de esta prueba un biomarcador útil en la atención de estos pacientes.<sup>17</sup>

Se ha comparado su utilidad con la procalcitonina y la proteína C reactiva (PCR) de alta sensibilidad, con resultados favorables<sup>18</sup>, sin embargo, estas pruebas son costosas y no siempre disponibles en todos los niveles de atención y con la principal limitante económica derivada de la pandemia. En cambio, el INL se obtiene por biometría hemática que es una prueba ampliamente disponible y de bajo costo.

Tras casi 20 años desde el estudio original, Zahorec establece un punto fisiológico de 1.6-2.2 con un promedio de 1.8 de INL, un valor por arriba de 23 determina un estado de estrés inflamatorio crítico. Sin embargo, esto no se puede generalizar, ya que cada enfermedad tiene puntos de corte diferentes, e incluso, se llega a observar una diferencia importante en distintos grupos de la población estudiada.<sup>19</sup>

### **III.- INL EN COVID-19**

Diversos estudios han utilizado al INL como predictor de gravedad y/o requerimiento de UCI a nivel mundial estableciendo múltiples puntos de corte.

Zahorec realizó una revisión de 1311 pacientes con diagnóstico de COVID-19, en los cuales el promedio de INL en cuadro severo fue de 5.87 (AUC 0.72).<sup>19</sup>

En otro estudio de 352 pacientes con COVID-19 sin ventilación mecánica al ingreso se observó en 352 un promedio de 2.3 de INL en general. Pacientes que tuvieron deterioro de la enfermedad, en promedio tenían un INL de 5.33 al ingreso; aquellos que desarrollaron choque tuvieron en promedio 6.19 y los que fallecieron, 7.19. Al

determinar un punto de corte de INL al ingreso hospitalario para predicción de deterioro, choque y muerte, se estableció un valor de 2.69 con una sensibilidad de 82%, 93.3% y 92.9% respectivamente.<sup>20</sup>

En febrero de 2021 un grupo médico de Wuhan analizó el comportamiento del INL al ingreso hospitalario y se determinó la correlación positiva con pronóstico poco favorable y muerte. Por medio del índice de Youden se obtuvo un punto de corte de 6.11 para riesgo de muerte. Al ser el INL un indicador de estado proinflamatorio, se propuso como parámetro para determinar el inicio de esteroide en los pacientes. Al dicotomizar a aquellos pacientes con INL mayor de 6.11, el uso de esteroides sí disminuyó de manera significativa la mortalidad. Los pacientes que tuvieron un INL menor de 6.11 no se redujo de manera significativa la mortalidad; el análisis de subgrupos arrojó que pacientes diabéticos con INL menor de 6.11 se benefician de no iniciar el esteroide. Por lo que se concluye en este estudio que el INL puede utilizarse, no solo como predictor de mortalidad, si no como un índice para determinar qué pacientes se benefician del uso de esteroide y de esta manera, disminuir el riesgo de eventos adversos asociados a estos medicamentos.<sup>21</sup>

En un grupo de estudio con casi 25% de pacientes bajo ventilación mecánica, se observó un tiempo promedio de muerte 17.7 días con un INL mayor a 3.5, esto obtenido mediante una curva ROC, sin embargo, este valor no puede aplicarse a pacientes exclusivamente bajo ventilación mecánica, ya que dicho análisis incluyó pacientes sin soporte de oxígeno o con dispositivos de oxigenación no invasivos.<sup>22</sup>

En un metaanálisis y revisión sistémica publicado en 2020 se describe una serie de 19 estudios con 1579 pacientes acerca de la correlación INL y mortalidad. En dicho metaanálisis se encontró sensibilidad, especificidad y un área bajo la curva (AUC) de 0.83 (95% IC 0.75-0.89), 0.83 (95% IC 0.74-0.89) y 0.90 (95% IC 0.87-0.92) respectivamente para severidad de enfermedad.

En el análisis de sensibilidad y subgrupos se encontraron 2 puntos de corte para severidad<sup>23</sup>:

<b>Punto de corte</b>	<b>Sensibilidad (95% IC/I<sup>2</sup>)</b>	<b>Especificidad (95% IC/I<sup>2</sup>)</b>	<b>AUC (95% IC)</b>
>4.5	0.74 (0.66, 0.80)/25.56	0.86 (0.81, 0.89)/36.40	0.86 (0.83, 0.89)
>6.5	0.83 (0.66, 0.92)/84.97	0.87 (0.77, 0.93)/92.60	0.92 (0.89, 0.94)

Concluyendo en el buen desempeño del INL como indicador de severidad y mortalidad en pacientes con COVID-19. Tomando en cuenta el fácil acceso a dicho parámetro, así como su bajo costo.<sup>23</sup>

Dentro de la bibliografía revisada, no se encuentra información respecto al tratamiento que el paciente recibió antes de ingresar al hospital y qué impacto sobre el indicador y los desenlaces se tuvo con respecto a las sobreinfecciones bacterianas.

## **JUSTIFICACIÓN**

El demostrar que el INL representa una herramienta útil para discriminar pacientes con alto riesgo de mortalidad en COVID-19 y lograr una estratificación temprana y atención oportuna de pacientes hospitalizados. La determinación del INL es factible en cualquier hospital y es económica.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿El INL tiene utilidad como predictor de mortalidad en pacientes con COVID-19 grave bajo ventilación mecánica invasiva?

## **HIPÓTESIS**

El INL elevado es un indicador de mortalidad en pacientes graves bajo ventilación mecánica por COVID-19.

## **OBJETIVOS**

### **GENERAL:**

Determinar la utilidad del INL como marcador pronóstico de mortalidad en pacientes con COVID-19 bajo ventilación mecánica en la Unidad de Cuidados Intensivos Adultos del Hospital Juárez de México.

### **ESPECÍFICOS:**

- Determinar el INL en pacientes graves bajo ventilación mecánica, al ingreso, a las 24hrs, a las 72hrs y a los 7 días
- Establecer la correlación del INL con la mortalidad y días de estancia en UCI
- Identificar un punto de corte para determinar el riesgo de mortalidad en UCI de pacientes bajo ventilación mecánica por COVID-19



## **METODOLOGÍA**

### **CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO**

Áreas de investigación: Clínica, servicios de salud

Diseño del estudio: Observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo

**UNIVERSO:** Pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Adultos COVID-19 (UCIA COVID-19) del Hospital Juárez de México (HJM) que cumplieron los criterios de inclusión en el período comprendido del 01 de agosto al 30 de noviembre de 2020.

**MUESTRA:** No probabilístico, consecutivo a conveniencia del investigador.

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

- Paciente mayor de 18 años
- Ingreso a la UCIA COVID-19 por SIRA (según Berlín 2012) bajo ventilación mecánica invasiva
- Prueba positiva de RT-PCR para SARS CoV-2

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

- Paciente menor de 18 años
- Paciente obstétrica
- Paciente con inmunocompromiso (congénito o adquirido) patología oncológica activa, reumatológica, cardiopatía isquémica y/o enfermedad renal crónica
- Pacientes con tratamiento inmunoestimulante
- Paciente con directriz de limitación del esfuerzo terapéutico y/o cuidados paliativos

### **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:**

- Pacientes que no cuenten con estudios de laboratorio completos
- Pacientes que presenten coagulopatía
- Pacientes con estancia hospitalaria mayor a 24hrs

### **VARIABLES CONFUSORAS:**

- Procesos hemato-oncológicos de reciente diagnóstico o de novo
- Tratamiento prehospitalario (esteroide y antibióticos)

## VARIABLES

VARIABLE	TIPO	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	CALIFICACIÓN
Edad	Cuantitativa	Tiempo cronológico de vida cumplido por el paciente	Discreta	Años
Sexo	Cualitativa	Condición del paciente que lo define como femenino o masculino	Nominal Dicotómica	Femenino o Masculino
Días de evolución	Cuantitativa	Días de enfermedad contados desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso hospitalario	Discreta	Días
Antimicrobiano previo	Cualitativa	Uso de antimicrobianos previo a la atención hospitalaria	Nominal dicotómica	Sí o No
Esteroides previo	Cualitativa	Uso de esteroides previo a la atención hospitalaria	Nominal dicotómica	Sí o No
Índice neutrófilo-linfocitos	Cuantitativa	Relación obtenida por la división de la cifra de Neutrófilos y Linfocitos	Continua	Puntaje en valores absolutos
Mortalidad	Cualitativa	Defunción del paciente durante su atención	Nominal dicotómica	Sí o No
Sobreinfección bacteriana	Cualitativa	Presencia de sobreinfección bacteriana documentada por estudio microbiológico durante su estancia en UCIA	Nominal dicotómica	Sí o No
APACHE II	Cuantitativa	Puntaje de la escala APACHE II al ingreso a la UCIA	Continua	Puntos
SOFA	Cuantitativa	Puntaje de la escala SOFA al ingreso a la UCIA	Continua	Puntos
Días de estancia en UCIA	Cuantitativa	Días de atención del paciente en UCIA	Discreta	Días

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Mediante el paquete estadístico SPSS se determinó frecuencias absolutas (n) y relativas (%). Se determinaron medidas de tendencia central (promedios) y de dispersión (desviación estándar). Se aplicaron pruebas estadísticas para variables cualitativas ( $\chi^2$ ) y variables cuantitativas (t de Student para muestras independientes). La correlación entre variables cuantitativas continuas se aplicó correlación de Pearson. Se realizó curva ROC para determinar punto de sensibilidad y especificidad y discriminar entre vivos y fallecidos.

## **RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN**

1. Revisión de expedientes clínicos de pacientes ingresados a la UCIA COVID-19 del HJM bajo ventilación mecánica durante el período de estudio
2. Determinación de INL al ingreso, a las 24 hrs, 72hrs y a los 7 días de estancia en la UCIA
3. Correlación del INL con la mortalidad

## **ASPECTOS ÉTICOS**

Esta investigación se adhiere a los principios internacionales de ética en investigación establecidos en la declaración de Helsinki preservando la confidencialidad de los datos y la identidad de los participantes.

A nivel nacional, de acuerdo con el **ARTÍCULO 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud**, esta investigación se considera como categoría 1, que dice:

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

## **RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD**

El presente estudio se realizó mediante la revisión de expedientes clínicos de pacientes que fueron atendidos en la unidad. No se requirió de la obtención de algún insumo con el que no se cuente en la unidad. Se consideró un estudio factible por el acceso a los datos requeridos, así como la garantía de cumplir con la muestra suficiente ya que nuestra unidad es hospital de referencia nacional y punto clave para la atención de pacientes COVID-19 en el Valle de México.

**ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD**

No aplica

## RESULTADOS

En el período de estudio designado se analizó a un total de 86 pacientes. El promedio de edad fue de 55 años (DE  $\pm 10$  años) y el 65% de la población fueron hombres. Los días de evolución promedio previo a la hospitalización fue de 9 días (DE  $\pm 3.5$  días) y una estancia promedio de 16 días (DE  $\pm 7.9$  días) en la UCIA. La mortalidad del grupo estudiado fue del 44%. Las características basales del grupo de pacientes se presentan en la tabla 1.

<b>Tabla 1.- Características basales de los pacientes (n=86)</b>	
Edad Años (DE)	55 ( $\pm 10$ )
Hombres n (%)	56 (65)
Mujeres n(%)	30 (35)
Días de evolución Días (DE)	9 ( $\pm 3.5$ )
Uso de antimicrobiano previo a ingreso n(%)	50 (58)
Uso de esteroide previo a ingreso n(%)	34 (36)
APACHE II n(DE)	18 ( $\pm 5.42$ )
SOFA n(DE)	8 ( $\pm 2.23$ )
INL n(DE)	18.27 ( $\pm 12.98$ )

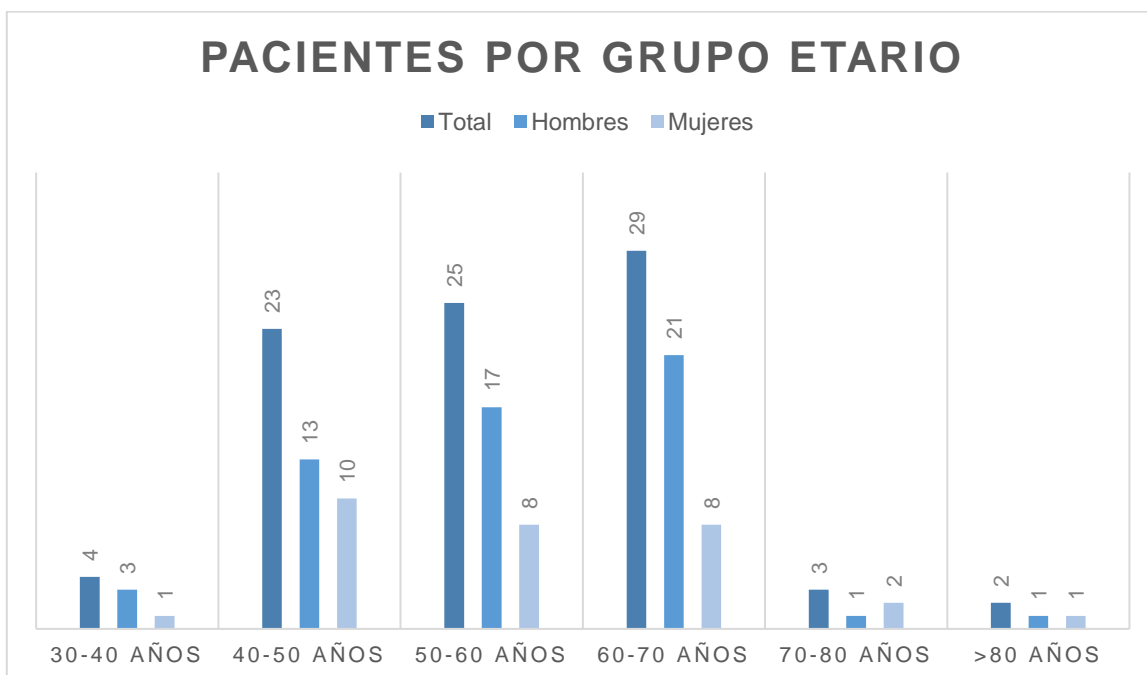
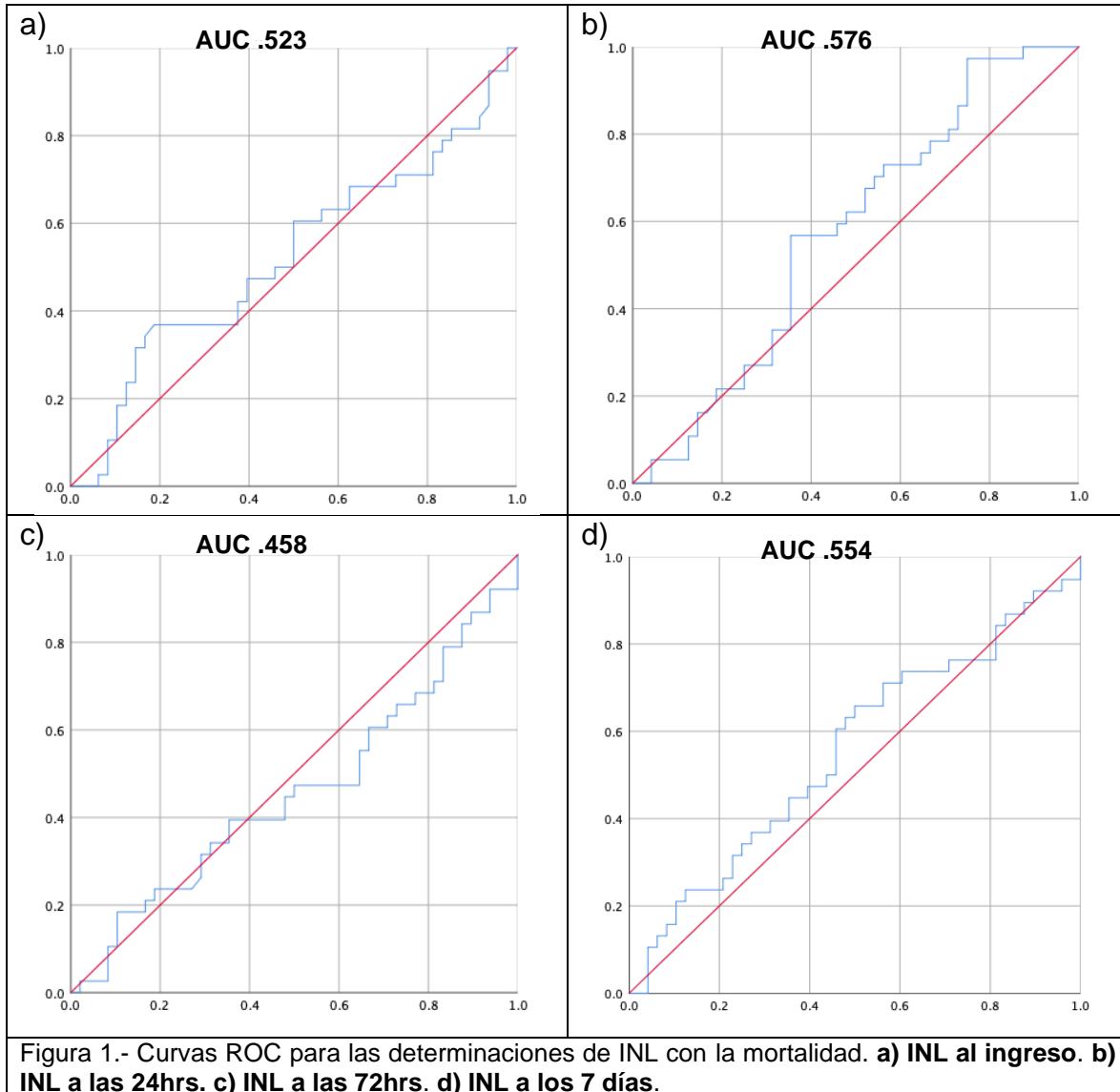


Gráfico 1.- En total de pacientes, el grupo etario más afectado corresponde de los 60-70 años; con la población masculina siendo la más afectada en todos los grupos.



En la tabla 2 se muestran las determinaciones de INL al ingreso, a las 24hrs, a las 72hrs y a los 7 días con la correspondiente DE.

<b>Tabla 2.- Determinaciones promedio de INL</b>	
	n (DE)
INL ingreso	18.27 ( $\pm 12.98$ )
INL 24hrs	20.54 ( $\pm 15.99$ )
INL 72hrs	22.91 ( $\pm 16.21$ )
INL 7 días	19.24 ( $\pm 17.14$ )



En la figura 1 podemos observar la curva ROC para cada uno de los puntos de corte de INL para mortalidad. No fue posible encontrar un punto de corte debido a una falta de diferencia significativa entre el INL de vivos y fallecidos. Al analizar la correlación de días de evolución con INL al ingreso se obtuvo  $r=.051$  con  $p=.64$  ante lo cual no encontramos asociación entre los días de sintomatología con el valor de INL al ingreso.

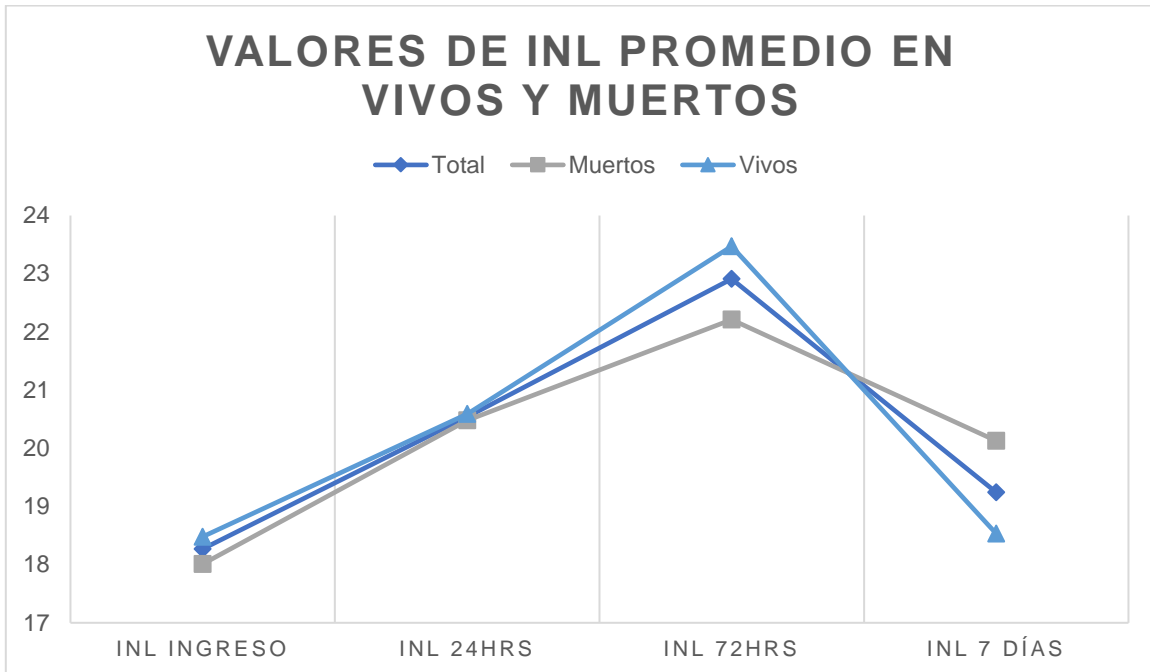


Gráfico 2.- Valores promedio de INL en los diferentes puntos de corte en la población total, de vivos y de muertos. En general se observa una respuesta inflamatoria que se incrementa a las 72hrs y posteriormente disminuye. En la población superviviente esta respuesta a los 7 días es menor a la del promedio y mucho menor en comparación a la población que falleció.

**Tabla 3.- Análisis de medias de INL con relación al grupo de vivos y muertos**

INL	Vivos n(DE)	Muertos n(DE)	p
Ingreso	18.48 (±14.73)	18.01 (±10.55)	.712
24hrs	20.59 (±18.90)	20.48 (±11.56)	.112
72hrs	23.47 (±16.42)	22.21 (±16.14)	.774
7 días	18.53 (±18.61)	20.13 (±15.28)	.915
APACHE II	16.98 (±5.50)	19.37 (±5.07)	.748
SOFA	8.2 (±2.17)	8.55 (±2.32)	.879

Se toma significancia estadística  $p<.05$

Con los resultados obtenidos y mostrados en el gráfico 2; en la tabla 3 se muestra el análisis de medias de INL en los diferentes puntos de corte, en relación con el grupo de vivos y muertos por medio de t de Student para muestras independientes; se observa que en ambos grupos y en todos los puntos de corte, no hay diferencia entre los valores promedio de INL. Se realizó la comparación con APACHE II y

SOFA, demostrando que con estas escalas pronósticas tampoco existe diferencia entre el valor promedio de supervivientes y fallecidos.

**Tabla 4.- Tabla cruzada de relación de sobreinfección y uso de esteroide prehospitalario con mortalidad**

		Mortalidad			X <sup>2</sup>	p valor
		Sí	No	Total		
<b>Esteroide prehospitalario</b>	Sí	15	19	34	.992	1
	No	23	29	52		
	Total	38	48	86		
<b>Antibiótico prehospitalario</b>	Sí	22	28	50	.967	.570
	No	16	20	36		
	Total	38	48	86		
<b>Sobreinfección durante estancia hospitalaria</b>	Sí	29	30	59	1.88	.242
	No	9	18	27		
	Total	38	48	86		

En la tabla 4 se analiza la asociación entre el uso del esteroide prehospitalario y la sobreinfección bacteriana durante la estancia con la mortalidad; ya que ambos casos pudieran modificar el desenlace de mortalidad a pesar de los diferentes puntos de corte de INL. Se observa que en ambos casos no hay una asociación significativa sobre la mortalidad.

Por medio de la prueba de t de Student se analizó la asociación entre el uso de esteroide prehospitalario y el INL al ingreso, sin encontrar asociación estadísticamente significativa ( $p=.459$ ).

Derivado de lo anterior asumimos que el uso de esteroide prehospitalario no impacta sobre la mortalidad ni sobre la respuesta inflamatoria al ingreso.

## DISCUSIÓN

Desde los inicios de la pandemia actual por el SARS CoV-2 se ha intentado identificar alguna escala o indicador pronóstico en los pacientes, específicamente aquellos pacientes en estado crítico con el objetivo de optimizar el triage de pacientes en una emergencia sanitaria de tal magnitud.

El INL, como indicador de la respuesta inflamatoria, en estudios anteriores demostró cierta utilidad como predictor de mortalidad<sup>17,18</sup> y a un bajo costo; sin embargo, de acuerdo con lo reportado en nuestro estudio observamos que el INL promedio en nuestros pacientes fue mayor a lo reportado previamente<sup>19-23</sup>; no existe una correlación con significancia estadística entre el INL al ingreso, a las 24hrs, a las 72hrs y a los 7 días con la mortalidad.

En el comportamiento de las cifras de INL a lo largo de los primeros 7 días de seguimiento en los pacientes, se observa que de inicio todos los pacientes presentaron niveles más elevados que los reportados en la literatura (tomando en cuenta que la mayoría de lo reportado solo se ha estudiado en pacientes sin ventilación mecánica o siendo estos pacientes una parte pequeña de la población de estudio); los pacientes supervivientes mostraron una respuesta inflamatoria mayor al promedio, pero que a los 7 días disminuía a un nivel similar al ingreso, los pacientes que fallecieron no tuvieron esta respuesta inflamatoria incrementada (comparado con el grupo superviviente) y a los 7 días persistieron con niveles superiores a los de ingreso y al promedio del total de pacientes a los 7 días.

A pesar de no encontrar una diferencia significativa en estos grupos, podemos interpretar que la respuesta inflamatoria incrementada es necesaria en las primeras 72hrs de la enfermedad, pero a los 7 días, ya debe haber disminuido. La persistencia de la respuesta inflamatoria en cualquier entidad, sobre todo en sepsis, se asocia a un estado crítico crónico con las consecuentes alteraciones metabólicas y de la respuesta inmune que incrementan de manera significativa la mortalidad en los pacientes<sup>24</sup>.

Dentro de las variables que pudieran modificar nuestro indicador, el uso de esteroides prehospitalario no se asoció con una diferencia en la cifra de INL al ingreso; la sobreinfección durante la estancia hospitalaria tampoco modificó de manera significativa el desenlace de mortalidad.

Como ventajas del estudio podemos mencionar que el grupo de pacientes fue exclusivamente de pacientes en estado crítico con requerimiento de ventilación mecánica invasiva como primera línea de tratamiento o en las primeras 24hrs de estancia hospitalaria; lo que nos permitió diferenciar la respuesta de aquellos pacientes con menor gravedad (que solo requirieron dispositivos convencionales de oxígeno o dispositivos de ventilación no invasiva). El manejo de nuestros pacientes es homogéneo ya que todo paciente con falla respiratoria moderada a severa (Relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> menor de 150mmHg) con ventilación invasiva es llevado a una

sedación profunda, uso de bloqueo neuromuscular y ventilación en posición prono de manera continua. El manejo del PEEP siempre fue individualizado al paciente ya que en todos los casos se realizó maniobra de titulación descendente por mejor distensibilidad. Posteriormente se realizaba descenso gradual 1-2 cmH<sub>2</sub>O/día hasta alcanzar un PEEP de 9cmH<sub>2</sub>O, asociado a FiO<sub>2</sub> menor de 60% y Relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> mayor de 150 se supina al paciente y se inicia con la disminución de sedación y progreso neurológico/ventilatorio. Todo esto asociado al uso de esteroide con Dexametasona 6mg cada 24hrs por 10 días.

Dentro de las limitantes del estudio podemos mencionar el diseño retrospectivo, así como la heterogeneidad del manejo de los pacientes que no ingresaron de manera inicial a la UCIA COVID-19.

El uso de otras escalas pronósticas generales tales como SOFA y APACHE II nos revelan que estos pacientes a pesar de estar bajo ventilación mecánica invasiva no iniciaron su estancia con un riesgo elevado de mortalidad; con lo que podemos inferir que el desenlace en estos pacientes no puede ser predicho de manera fidedigna, sino que dependerá de la atención hospitalaria recibida.

## **CONCLUSIONES**

No existe correlación significativa entre el INL al ingreso, a las 24hrs, a las 72hrs ni a los 7 días con la mortalidad en pacientes con infección grave por SARS CoV-2. A pesar de no encontrar esta significancia estadística, se puede interpretar que la respuesta inflamatoria se incrementa en las primeras 72hrs de la enfermedad, esperando su disminución posterior a los 7 días en lo supervivientes. La asociación de esteroide prehospitalario con el INL no tuvo valor significativo, pero con una respuesta inflamatoria mayor a la observada en pacientes COVID-19 no críticos. La escala APACHE II y SOFA al ingreso no parece predecir mortalidad en pacientes con COVID-19 bajo ventilación mecánica. Se requieren de más estudios que permitan validar nuestra información aportada.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- 1.- Domingo P, Mur I, Pomar V, Corominas H, Casademont J, de Benito N. The four horsemen of a viral Apocalypse: The pathogenesis of SARS-CoV-2 infection (COVID-19). *EBioMedicine*. 2020 Aug;58:102887.
- 2.- Hu B, Guo H, Zhou P, Shi Z-L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. 2021 Mar;19(3):141–54.
- 3.- Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020 Aug 25;324(8):782.
- 4.- Mizumoto K, Kagaya K, Chowell G. Effect of a wet market on coronavirus disease (COVID-19) transmission dynamics in China, 2019–2020. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020 Aug 1;97:96–101.
- 5.- Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clinical Immunology*. 2020 Jun 1;215:108427.
- 6.- Van Haren FMP, Page C, Laffey JG, Artigas A, Camprubi-Rimblas M, Nunes Q, et al. Nebulised heparin as a treatment for COVID-19: scientific rationale and a call for randomised evidence. *Crit Care*. 2020 Dec;24(1):454.
- 7.- Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020 Dec 17;383(25):2451–60
- 8.- Gamberini L, Tonetti T, Spadaro S, Zani G, Mazzoli CA, et al. Factors influencing liberation from mechanical ventilation in coronavirus disease 2019: multicenter observational study in fifteen Italian ICUs. *J intensive care*. 2020 Dec;8(1):80.
- 9.- The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Feb 25;384(8):693–704.
- 10.- Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart JD, et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021 Jan 7;384(1):20–30.
- 11.- Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *N Engl J Med*. 2020 Nov 5;383(19):1813–26.
- 12.- Peiró ÓM, Carrasquer A, Sánchez-Gimenez R, Lal-Trehan N, del-Moral-Ronda V, Bonet G, et al. Biomarkers and short-term prognosis in COVID-19. *Biomarkers*. :1–8.

- 13.- Peiró ÓM, Carrasquer A, Sánchez-Gimenez R, Lal-Trehan N, del-Moral-Ronda V, Bonet G, et al. Biomarkers and short-term prognosis in COVID-19. *Biomarkers*. :1–8.
- 14.- Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy*. 2001;102(1):5–14.
- 15.- Miyamoto R, Inagawa S, Sano N, Tadano S, Yamamoto M. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) to predict the short-term and long-term outcomes of gastric cancer patients. *JCO*. 2017 May 20;35(15\_suppl): e15560–e15560.
- 16.- Martínez-Urbistondo D, Beltrán A, Beloqui O, Huerta A. El índice neutrófilo/linfocito como marcador de disfunción sistémica endotelial en sujetos asintomáticos. *Nefrología*. 2016 Jul 1;36(4):397–403.
- 17.- Hwang SY, Shin TG, Jo IJ, Jeon K, Suh GY, Lee TR, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic marker in critically-ill septic patients. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2017 Feb 1;35(2):234–9.
- 18.- Ljungström L, Pernestig A-K, Jacobsson G, Andersson R, Usener B, Tilevik D. Diagnostic accuracy of procalcitonin, neutrophil-lymphocyte count ratio, C-reactive protein, and lactate in patients with suspected bacterial sepsis. *PLOS ONE*. 2017 Jul 20;12(7): e0181704.
- 19.- Zahorec R, Hulin I, Zahorec P. Rationale Use of Neutrophil-to-lymphocyte ratio for early diagnosis and stratification of COVID-19. *BLL*. 2020;121(07):466–70.
- 20.- Zeng Z-Y, Feng S-D, Chen G-P, Wu J-N. Predictive value of the neutrophil to lymphocyte ratio for disease deterioration and serious adverse outcomes in patients with COVID-19: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2021 Dec;21(1):80.
- 21.- Cai J, Li H, Zhang C, Chen Z, Liu H, Lei F, et al. The Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Determines Clinical Efficacy of Corticosteroid Therapy in Patients with COVID-19. *Cell Metabolism*. 2021 Feb;33(2):258-269.e3.
- 22.- Aly MM, Meshref TS, Abdelhameid MA, Ahmed SA, Shaltout AS, Abdel-Moniem AE, et al. Can Hematological Ratios Predict Outcome of COVID-19 Patients? A Multicentric Study. *JBM*. 2021 Jun;Volume 12:505–15.
- 23.- Li X, Liu C, Mao Z, Xiao M, Wang L, Qi S, et al. Predictive values of neutrophil-to-lymphocyte ratio on disease severity and mortality in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care*. 2020 Nov 16;24(1):647.
- 24.- MacIntyre NR. Chronic Critical Illness: The Growing Challenge to Health Care. *Respir Care*. 2012 Jun 1;57(6):1021–7.