



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA



DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ENSEÑANZA
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA

**DETERMINACIÓN DEL ÍNDICE NEUTRÓFILOS-LINFOCITOS COMO
MARCADOR DE SEVERIDAD EN PACIENTES CON COVID-19**

TESIS
PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA
NORMAN JOSUE RIVERA PINEDA

ASESOR DE TESIS
DRA. MAYTE MARTÍNEZ VELÁZQUEZ

CIUDAD DE MÉXICO, 12 DE JULIO DEL 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

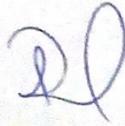
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

AUTORIZACIÓN DE TESIS

TÍTULO DE LA TESIS

DETERMINACIÓN DEL ÍNDICE DE NEUTROFILOS-LINFOCITOS COMO
MARCADOR DE SEVERIDAD EN PACIENTES CON COVID-19

REGISTRO:HJM 232/21-R



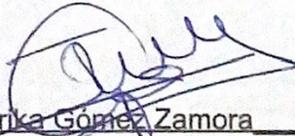
Dr. Norman Josue Rivera Pineda

1. NOMBRE Y FIRMA DEL TESISISTA



Dra. Mayte Martínez Velázquez

2. NOMBRE Y FIRMA DIRECTOR/A (ASESOR CLÍNICO) DE TESIS



Dra. Erika Gómez Zamora

3. NOMBRE Y FIRMA SUBDIRECTOR/A ENSEÑANZA H.J.M.



Dr. Erik Efraín Sosa Durán

4. NOMBRE Y FIRMA JEFE/A DEL SERVICIO DE POSGRADO

DEDICATORIA

Este trabajo tiene dedicación muy especial a mis padres y hermanos; que han sido el pilar fundamental para mi formación académica y profesional, han estado siempre para apoyarme incondicionalmente para seguir adelante y superar retos y adversidades durante todo este período de residencia médica. Hoy puedo decir que lo logramos.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar agradecer a mis padres por apoyarme en esta decisión de estudiar lejos de casa, siempre apoyándome en todo sentido, a mi hermano Néstor que ha sido inspiración esencial en el despertar de mi deseo para ser médico y formarme como especialista; brindándome apoyo y hacer que mi estancia en otro país se sintiera como un hogar.

Al servicio de Medicina Interna del Hospital Juárez de México, por aceptar mi solicitud para entrevista y de ahí en adelante confiar en mis capacidades para desempeñarme como médico residente. Agradecer a cada uno de mis compañeros que sin apoyo de ellos todo este camino hubiese sido más difícil, me llevo un recuerdo especial de cada una de las personas que me apoyaron durante mi estancia y formación como internista en este hospital.

ÍNDICE

1. MARCO TEÓRICO	6
1.1 Introducción.....	6
1.2 Coronavirus	6
1.3 Características de la infección por SARS-CoV-2	7
1.4 Formas de transmisión	8
1.5 Complicaciones	9
1.6 Métodos Diagnósticos	9
1.7 Hallazgos de Laboratorios e Imagen.....	10
1.8 Severidad de la Infección por SARS-CoV-2.....	10
1.9 Índice Neutrófilos-Linfocitos	11
2. JUSTIFICACIÓN.....	14
3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	15
4. HIPÓTESIS	15
4.1 Hipótesis nula:	15
4.2 Hipótesis alterna:	15
5. OBJETIVOS	15
5.1 Objetivo Primario:	15
5.2 Objetivos Secundario:.....	16
6. METODOLOGIA	16
6.1 Diseño de la investigación.....	16
6.2 Descripción de la población:.....	16
6.2.1 Criterios de Inclusión:	16
6.2.2 Criterios de exclusión:	17
6.2.3 Criterios de eliminación:.....	17
6.3 Tamaño de muestra	17
7. PROCEDIMIENTO.....	17
8. DEFINICIÓN DE VARIABLES.....	18
9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	18
10. INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS	19
10.1 Distribución de pacientes por sexo.....	19

10.2	<i>Distribución de población por rangos de edad</i>	20
10.3	<i>Comorbilidades</i>	21
10.4	<i>Afectación pulmonar por tomografía computarizada simple</i>	23
10.5	<i>Uso de esteroides</i>	25
10.6	<i>Predominio de linfopenia en biometría hemática al ingreso, día 3 y día 7 de hospitalización</i>	26
10.7	<i>Índice neutrófilos/linfocitos por rango de edad</i>	27
10.8	<i>Valor de índice neutrófilos/linfocitos en pacientes diabeticos</i>	28
10.9	<i>Valor de índice neutrófilos/linfocitos en pacientes hipertensos</i>	29
10.10	<i>Valor de índice neutrófilos/linfocitos según la frecuencia cardíaca</i>	30
10.11	<i>Frecuencia respiratoria en relación al índice neutrófilos/linfocitos</i>	31
10.12	<i>Valor de pO2 al ingreso y su relación con el índice neutrófilos/linfocitos</i>	32
10.13	<i>Valor de índice neutrófilos/linfocitos en relación a la PaO2/FiO2 de ingreso</i>	34
10.14	<i>Valor de índice neutrófilos/linfocitos en relación a la PaO2/FiO2 de al tercer día de hospitalización</i>	35
10.15	<i>Dispositivo de oxígeno suplementario y relación con el índice neutrófilos/linfocitos en el tercer día de hospitalización</i>	37
10.16	<i>Dispositivo de oxígeno suplementario y relación con el índice neutrófilos/linfocitos en el séptimo día de hospitalización</i>	38
11.	DISCUSIÓN	40
12.	CONCLUSIONES	43
13.	LIMITANTES	44
14.	FINANCIAMIENTO	46
15.	CONSIDERACIONES ÉTICAS	46
16.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	46
17.	ANEXOS	50

1. MARCO TEÓRICO

1.1 Introducción

En diciembre 2019, se reportaron una serie de casos de enfermedad respiratoria atípica en Wuhan, China. Se descubrió como responsable al coronavirus. El nuevo coronavirus fue nombrado como el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus-2 (SARS-CoV-2, 2019-nCoV) debido a su gran parecido (casi el 80%) al SARS-CoV causante del síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) y alta tasa de mortalidad durante 2002-2003. La infección por SARS-CoV-2 afecta principalmente el sistema respiratorio. Síntomas de vía respiratoria inferior como fiebre, tos sin expectoración y disnea fueron reportados de primera instancia en Wuhan, China; en menor frecuencia se ha reportado cefalea, mareos, astenia, adinamia, vómito y diarrea. ⁽¹⁾

1.2 Coronavirus

Los coronavirus son virus encapsulados, de cadena sencilla de ácido ribonucleico (ARN o RNA), se dividen en 4 géneros: α , β , γ , δ , basados en su estructura genómica. Los coronavirus α , β solamente infectan mamíferos; específicamente los 229E y NL63 son responsables de infecciones respiratorias como bronquiolitis y laringitis aguda; estos pertenecen al género α . El síndrome respiratorio del Medio Este (MERS-Cov) y SARS-CoV-2 son clasificados como β coronavirus.

El ciclo de vida del virus consiste en 5 etapas: acoplamiento, penetración, biosíntesis, maduración y liberación. Una vez que el virus se une a los receptores del huésped (acoplamiento), entran a las células del huésped mediante endocitosis

(penetración). El contenido de viral es liberado dentro de las células del huésped, el ARN viral entra al núcleo para replicación, el cual sirve para la síntesis de proteínas virales (biosíntesis). Posteriormente se crean nuevas partículas virales (maduración) y son liberadas. La estructura de los coronavirus consiste en 4 proteínas estructurales; espícula (S), membrana (M), envoltura (E) y nucleocápside (N). La proteína espícula está compuesta por dos subunidades; S₁ la cual es responsable de la unión en la célula receptora del huésped y la S₂ es responsable de la fusión viral y en la membrana celular⁽¹⁾.

1.3 Características de la infección por SARS-CoV-2

Una de las características de la infección por SARS-CoV-2 es la linfopenia; asociada a infección severa, pero que se resuelve en pacientes que se recuperan. Se ha reportado afectación a CD4+, CD8+, células B y Natural Killer (NK). La linfopenia transitoria es común en varias infecciones virales como influenza, rinovirus o virus sincitial respiratorio; sin embargo sólo ocurre alrededor de 2-4 días de iniciados los síntomas y resuelve rápidamente. Caso contrario en la infección por COVID-19 la linfopenia asociada es más severa o persistente y es más selectiva para células T. Es posible que la linfopenia periférica sea el reflejo de los linfocitos reclutados al tracto respiratorio o su adhesión la endotelio vascular respiratorio inflamado. En enfermedad severa la linfopenia puede estar asociada con elevados niveles de interleucinas IL-6, IL-10 o factor de necrosis tumoral (TNF) a través de efectos directos en la población de células T ⁽²⁾.

Estudios realizados en un pequeño número de pacientes, o en ocasiones en un solo paciente, reportaron alteraciones en la activaciones y/o diferenciación de células T

CD8+, en COVID-19 severo. Existe evidencia de que las células T diferenciadas o posiblemente exhaustas, con incremento en la expresión de receptores inhibitorios. De manera similar existe evidencia de alteración en el funcionamiento y alteración en la expresión y/o agotamiento de los marcadores para células T CD4+. Los linfocitos T CD4+ específicos para la proteína de SARS-CoV-2 se han identificado en infección aguda y tienen el perfil de la citocinas TH1. Existe otra interrogante a esclarecer; la relación entre la carga viral y la respuesta inmune; es posible que la carga viral tenga impacto en la magnitud y calidad de la respuesta de las células T, futuros estudios que cuantifiquen la replicación viral proporcionarán entendimiento en la respuesta inmune durante la infección por SARS-CoV-2 ⁽³⁾.

Las características comunes de la infección por COVID-19 en adultos incluyen fiebre, tos sin expectoración, odinofagia, cefalea, mialgias, fatiga y sensación de disnea ⁽⁴⁾. La severidad de la infección puede variar desde pacientes asintomáticos hasta casos severos de neumonía ⁽⁵⁾. La incidencia de síntomas como anosmia o disgeusia están reconocidos como patognómico de infección por COVID-19 ⁽⁶⁾.

1.4 Formas de transmisión

La transmisión de COVID-19 es de contacto cercano y gotas. El RNA viral puede detectarse en fomites incluyendo plástico. El período de incubación es de 3 a 9 días, con un rango de 0 a 24 días; esto sugiere que nos volvemos contagiosos incluso antes que comiencen los síntomas, se estima que en un 44% la transmisión ocurre antes que la aparición de síntomas. El contacto cercano con una persona durante su período infeccioso conlleva riesgo de adquirir la infección. Se han evidenciado casos de pacientes asintomáticos sin embargo contagiosos a pesar de no presentar

lesiones a nivel de tomografía u otras pruebas diagnósticas. Los síntomas resuelven 10 días posterior a su presentación, sin embargo la replicación viral persiste hasta 18 días (por hisopado nasofaríngeo) o 19 días (heces). En pacientes asintomáticos o con casos leves se presenta replicación viral posterior a la resolución de síntomas en promedio 8-15 días y en casos severos se extiende hasta 25 días después del inicio de síntomas, también presentan 60 veces más carga viral que los casos leves.⁽³⁾.

1.5 Complicaciones

Complicaciones por SARS-CoV-2 incluyen alteraciones como miocarditis, cardiopatía, arritmias, inestabilidad hemodinámica. Enfermedad vascular cerebral y encefalitis se observa hasta en un 8% de los pacientes. Eventos trombóticos venosos y arteriales ocurren en un 10 a 25%. Aproximadamente 17 al 35% de los pacientes ingresan a unidad de cuidados intensivos por hipoxemia, en la UCI del 29-91% de los pacientes requieren ventilación mecánica invasiva ⁽⁷⁾.

1.6 Métodos Diagnósticos

El método estándar para diagnóstico es la reacción de cadena polimerasa de RNA para SARS-CoV-2 detectada de muestras respiratorias. Sin embargo la sensibilidad varía en relación al momento de la prueba y la exposición al virus. Hay una estimación de sensibilidad del 33% luego de 4 días de exposición al virus, 62% en el día que inician los síntomas y 80% 3 días posterior al inicio de síntomas ⁽⁸⁾. Factores que contribuyen a un resultado falso negativo incluye técnica inadecuada para la toma de muestra, tiempo de exposición y sitio de toma. Muestras tomadas

del tracto respiratorio inferior como lavado broncoalveolar son más sensibles que las tomadas de tracto respiratorio superior se ha reportado positividad hasta de un 93%, en expectoración un 72%, hisopado nasal en 63%. Hisopado faríngeo 32%, también se ha detectado en heces pero no en orina ⁽⁹⁾.

1.7 Hallazgos de Laboratorios e Imagen

Dentro de los hallazgos de laboratorio se ha reportado en 88% de pacientes hospitalizados incluye elevación de proteína C reactiva en más del 60% de los pacientes, lactato deshidrogenasa elevado en 50-60%, alanino aminotransferasa en 25% y aspartato aminotransferasa en un 33% ⁽¹⁰⁾. La manifestación hematológica más común es la linfopenia (un recuento $<1.0 \times 10^9/L$) que se ha reportado en un 83% de los pacientes hospitalizados con COVID-19 ⁽¹¹⁾. Las imágenes características en una tomografía computarizada simple son vidrio deslustrado distribuido de forma difusa, periférica, con márgenes mal definidos, broncograma aéreo, engrosamiento septal y pleural. En etapas tempranas las imágenes tanto en tomografía computarizada simple y radiografía de tórax pueden ser normales hasta en un 15 y 40% respectivamente; observándose una rápida evolución en 2 semanas luego del inicio de síntomas. Las imágenes tomográficas no son específicas y pueden confundirse con otras infecciones, así que el diagnóstico por este método de imagen es limitado ⁽¹²⁾.

1.8 Severidad de la Infección por SARS-CoV-2

La evaluación de la infección por COVID-19 debe ser guiada por la severidad de la enfermedad. De los pacientes infectados 81% tienen enfermedad leve o moderada

incluyendo personas sin neumonía o con neumonía leve, 14% padece enfermedad severa y 5% enfermedad crítica ⁽¹³⁾. Los pacientes que tienen síntomas leves generalmente no requieren evaluación posterior; sin embargo pueden presentar deterioro general una semana posterior al inicio de síntomas. Se debe realizar examen físico para evaluar signos y síntomas como taquipnea, hipoxemia, realizar pruebas para diagnosticar otros patógenos como influenza y otros virus respiratorios, además de solicitar estudio de imagen ⁽¹⁴⁾. Referencias de enfermedad moderada como la presencia clínica o radiográfica de infección del tracto respiratorio bajo pero con saturación de oxígeno de $\geq 94\%$ al aire ambiente. Indicadores de infección severa se presentan como taquipnea (frecuencia respiratoria ≥ 30 respiraciones por minuto), hipoxemia (saturación de oxígeno $< 93\%$; una diferencia entre la presión parcial de oxígeno arterial y la fracción inspirada de oxígeno < 300 mmHg, infiltrados pulmonares $> 50\%$ ⁽¹⁵⁾.

1.9 Índice Neutrófilos-Linfocitos

El índice neutrófilos-linfocitos (INL) fue descrito como un marcador de inflamación en pacientes oncológicos en el 2001 por Zahorec. Para calcularlo se divide el recuento total de neutrófilos entre el recuento total de linfocitos, es barato y fácilmente accesible ⁽¹⁶⁾. El INL incrementa durante la bacteremia por la marginalización de los linfocitos al sistema linfático y la producción de citocinas y el aumento de granulocitos a la circulación sistémica ⁽¹⁷⁾.

Con el índice neutrófilos-linfocitos es fácil de evaluar el estado de inflamación en un individuo. Ha demostrado utilidad en la estratificación de mortalidad en eventos

cardíacos mayores y como fuerte predictor en diversos tipos de cáncer, o como predictor de patologías infecciosas o complicaciones postoperatorias. Se realizó un estudio de 413 pacientes sanos y el índice neutrófilos-linfocitos tuvo un rango de 0.78 a 3.58. Este valor puede ser utilizado como punto de corte para diferenciar a pacientes en buen estado de salud o no ⁽¹⁸⁾. M.H. Christiansen et al, determinó el INL en pacientes sanos versus pacientes en terapia intensiva, en donde encontraron una correlación directa entre los niveles elevados en pacientes de terapia intensiva versus población general, demostró también una relación inversamente proporcional entre el INL y la edad, no determinó correlación entre el INL edad y sexo. Se determinó que puede ser más útil como determinante para descartar inflamación o proceso infeccioso que la clásica observación del recuento total de neutrófilos o linfocitos de forma individual ⁽¹⁹⁾. Otro estudio retrospectivo con una muestra de 275 pacientes demostró relación entre el INL y el pronóstico de los pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo severo, entre más alto el valor de INL más asociado a mortalidad, se utilizó un punto de corte de 14 ⁽²⁰⁾.

Chuan Qin et al, en un estudio cohorte de 452 pacientes a quienes se realizaron diferentes estudios de laboratorios al momento de ingreso, en su mayoría reportaba linfopenia, biomarcadores relacionados a infección e inflamación (procalcitonina, velocidad de eritrosedimentación globular, ferritina sérica y proteína C reactiva. Los casos severos tuvieron leucocitos elevados (5.6 vs- 4.9 x 10⁹; p <0.001) neutrófilos (4.3 vs 3.2 x 10⁹; p <0.001) linfocitos (0.8 vs 1.0 x10⁹; p<0.001), mayor índice neutrófilos-linfocitos (5.5 vs 3.2; p<0.001). Se analizaron los linfocitos como subgrupo el recuento de linfocitos en 44 pacientes, el número total de células B, T

y NK estaban disminuidas significativamente y aún en mayor intensidad en los pacientes con infección severa de COVID-19 ⁽²¹⁾.

Liu et al, un estudio con 115 pacientes con neumonía por COVID-19, demostró que el índice neutrófilos-linfocitos fue un factor importante de progresión de la enfermedad seguido de la edad. Se estratificó la edad y el índice neutrófilos-linfocitos y el porcentaje de pacientes con un índice >3.13 y mayores de 50 años fue del 50%, esta estratificación de edad e índice neutrófilos-linfocitos facilitó el manejo. Pacientes menores de 50 años con un INL <3.13 no desarrollaron enfermedad grave y pueden ser tratados de forma ambulatoria. Pacientes con INL ≥ 3.13 y menores de 50 años tienen poca probabilidad de desarrollar enfermedad grave sin embargo necesitan monitorización en aislamiento hospitalario. Pacientes mayores de 50 años e INL <3.13 tienen riesgo moderado de desarrollar enfermedad grave y se necesitan ingreso en área de aislamiento con monitorización respiratoria. Pacientes mayores de 50 años y con INL >3.13 tienen alto riesgo de desarrollar enfermedad grave y se necesita trasladar a área de cuidados intensivos para soporte ventilatorio invasivo ⁽²²⁾.

Se reporta un estudio con una población de 125 pacientes en su mayoría afroamericanos, mujeres, en su mayoría hipertensos, diabéticos y obesos, con resultado de INL >4.91 predijo manejo avanzado de la vía aérea al día 1 ($p=0.02$), además niveles por arriba del valor de corte se asoció a una estancia más prolongada en la unidad de cuidados intensivos ⁽²³⁾. En México se comenta un estudio clínico prospectivo, longitudinal y analítico, llevado a cabo entre abril y agosto 2020 de pacientes que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos del

Hospital “Lic. Adolfo López Mateos”, en donde se detectó un valor de INL de 10.35 muestra un 80% de sensibilidad ante un evento fatídico ⁽²⁴⁾. Téllez et al, evaluaron 54 pacientes adultos con COVID-19 y demostraron un índice neutrófilos-linfocitos (INL) menor de 0.088 (sensibilidad 85% y especificidad 74.19%) y un ratio neutrófilo - monocito (RMN) mayor de 17.75 (sensibilidad 89.47% y especificidad 80 %) al ingreso pueden predecir con precisión la mortalidad de los pacientes con diagnóstico de COVID-19 grave ⁽²⁵⁾.

2. JUSTIFICACIÓN.

A poco más de 2 años de inicio de la pandemia, continuamos con la incertidumbre de repunte de casos como lo hemos observado en meses anteriores, los hospitales poco a poco se están reconvirtiendo a la atención híbrida que consiste en pacientes con diagnóstico o sospecha de COVID-19 y los pacientes no COVID; ante esta situación se requiere una determinación rápida de casos que probablemente tendrán la necesidad de manejo avanzado de la vía aérea y otras maniobras en el paciente crítico, se propone la determinación del índice neutrófilos-linfocitos como método rápido, sencillo y de bajo costo para la adecuada vigilancia de pacientes hospitalizados y así optimizar recursos en el área COVID-19 que día a día es parte de nuestra nueva normalidad. Hemos observado el requerimiento de otros marcadores inflamatorios de mucho mayor costo que tienen la misma sensibilidad y especificidad para el pronóstico de un caso severo, sin embargo en múltiples ocasiones nos encontramos ante escasez de dichos reactivos.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Se correlaciona el índice neutrófilos-linfocitos con la severidad de la infección por SARS-CoV 2?

4. HIPÓTESIS

4.1 Hipótesis nula:

El índice neutrófilos-linfocitos elevado no tiene relación con la severidad de la infección por SARS-CoV2

4.2 Hipótesis alterna:

- El índice de neutrófilos-linfocitos elevado tiene relación con la severidad de la infección por SARS-CoV 2

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo Primario:

- Establecer correlación entre el índice neutrófilos-linfocitos con la severidad del cuadro clínico de infección por SARS-CoV 2 en pacientes hospitalizados.

5.2 Objetivos Secundario:

- Establecer relación entre comorbilidades y el índice neutrófilos-linfocitos
- Establecer relación entre el índice neutrófilos-linfocitos y frecuencia respiratoria.
- Establecer la relación entre el índice neutrófilos-linfocitos y frecuencia cardíaca.
- Establecer relación entre el índice neutrófilos-linfocitos y saturación de oxígeno al aire ambiente.
- Establecer la relación entre el índice neutrófilos-linfocitos y la edad de los pacientes.

6. METODOLOGIA

6.1 Diseño de la investigación

- Estudio transversal, analítico y retrospectivo

6.2 Descripción de la población:

6.2.1 Criterios de Inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años
- Pacientes que cumplan criterios diagnósticos para COVID-19 según definición operacional por la Secretaría de Salud Mexicana.
- Hallazgos radiológicos en tomografía axial computarizada (TAC) simple de tórax como vidrio deslustrado

- Pacientes con PCR positiva para detectar SARS-CoV 2.

6.2.2 Criterios de exclusión:

- Pacientes con neumopatía intersticial previamente diagnosticada.
- Pacientes con sospecha de neumonía bacteriana agregada.
- Pacientes con cáncer de pulmón.

6.2.3 Criterios de eliminación:

- Pacientes que se dieron de baja durante el estudio.
- Pacientes con datos incompletos en expediente clínico.

6.3 Tamaño de muestra

- A conveniencia, ya que aún no hay criterios establecidos en los valores del índice neutrófilos-linfocitos como parámetro de severidad en el cuadro clínico, y enfermedad en protocolo de estudio para tratamiento.

7. PROCEDIMIENTO

- A los sujetos que se hayan incluido en la muestra del estudio se obtendrá de su expediente los datos referentes a biometría hemática para determinación de índice neutrófilos-linfocitos así como saturación de oxígeno reportada en gasometría y la presión arterial de oxígeno entre la fracción inspirada de oxígeno (PaO_2/FiO_2) a su ingreso y a las 72 horas de hospitalizado.

8. DEFINICIÓN DE VARIABLES

DEPENDIENTES

ÍNDICE NEUTRÓFILOS-LINFOCITOS	<ul style="list-style-type: none"> • Conceptual: El recuento absoluto de neutrófilos dividido entre el recuento absoluto de linfocitos, obtenidos de la biometría hemática al ingreso para valorar severidad del cuadro clínico de COVID-19. • Tipo de variable: Cualitativa • Escala de Medición: Nominal
--------------------------------------	--

INDEPENDIENTES

COVID 19 SEVERO	<ul style="list-style-type: none"> • Conceptual: Frecuencia respiratoria >30 por minuto, PaO₂/FiO₂ <300 mmHg, presión arterial de oxígeno <60 mmHg. Hallazgos en tomografía computarizada simple afectación de >50% de parénquima pulmonar y que coincidan con escala CO-RADS 3-5. • Tipo de variable: Cualitativa • Escala de medición: Nominal (descripción operativa, como voy a comprobar)
EDAD	<ul style="list-style-type: none"> • Conceptual: Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo desde su nacimiento • Tipo de variable: Cuantitativa • Escala de medición: Años
COMORBILIDADES	<ul style="list-style-type: none"> • Conceptual: Presencia de una o más enfermedades que ocurren de forma simultánea. • Tipo de variable: Cualitativa • Escala de medición: Nominal • Unidad de medición: Diabetes tipo 2, Hipertensión arterial sistémica, Cáncer

9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos serán capturados y procesados en el programa estadístico SPSS versión 27 para MacOS, la estadística descriptiva se llevará a cabo utilizando frecuencias simples y porcentajes según corresponda. La estadística comparativa se llevará a

cabo en el caso de las variables cuantitativas con determinación de medias, desviación estándar y prueba de T de student (en caso de tener distribución normal), se utilizará medianas con percentiles y prueba U de Mann-Whitney si la distribución es libre. Las variables cualitativas serán analizadas utilizando chi cuadrada. Se considerará estadística significativa un valor de $p < 0.05$.

10. INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

Se revisó la base de datos del área COVID-19 del Hospital Juárez de México, un total de 120 pacientes; entre ellos 79 cumplieron los criterios de inclusión, en el periodo de 1 de Agosto de 2021 hasta el 30 de Noviembre de 2021.

10.1 Distribución de pacientes por sexo

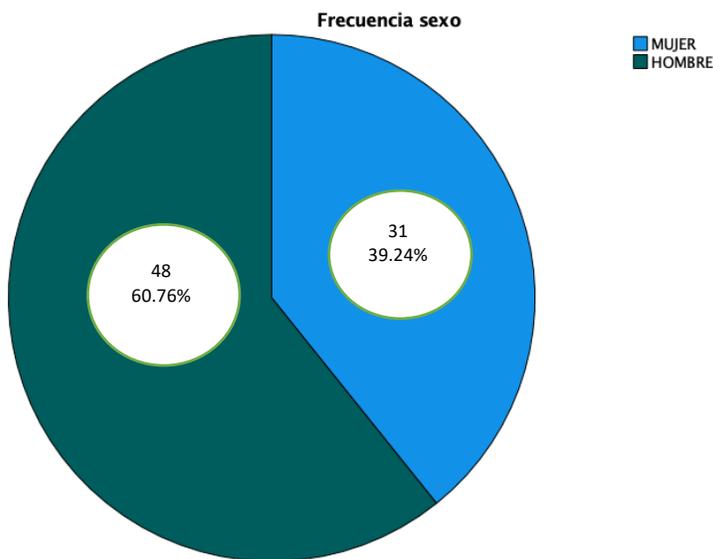
La muestra total de la población fueron 79 pacientes de los cuales 31 fueron mujeres que equivalen al 39.24% y 48 hombres que representan el 60.76%. **Tabla 1.**

Ilustración 1.

<i>SEXO</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
<i>Mujer</i>	31	39.24%
<i>Hombre</i>	48	60.76%
<i>Total</i>	79	100%

Tabla 1. Frecuencia de mujeres y hombres en la población.

Ilustración 1. Gráfico circular. Distribución de por sexo. Mujeres 39.24%. Hombres 60.76%.



10.2 Distribución de población por rangos de edad

La población se clasificó por rangos de edad, en donde se encontró mayor proporción de pacientes en la edad de 41 a 65 años respectivamente, equivalente al 69.6%, el resto entre los 18 a 40 años que representan el 17.7% y por último de 66 a 80 años correspondiente al 12.7%. **Tabla 2. Ilustración 2.**

	<i>Edad</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
TABLA 2. Rangos de edad en la población.	18 – 40 años	14	17.7%
	41 – 65 años	55	69.6%
	66 – 80 años	10	12.7
	<i>Total</i>	79	100%

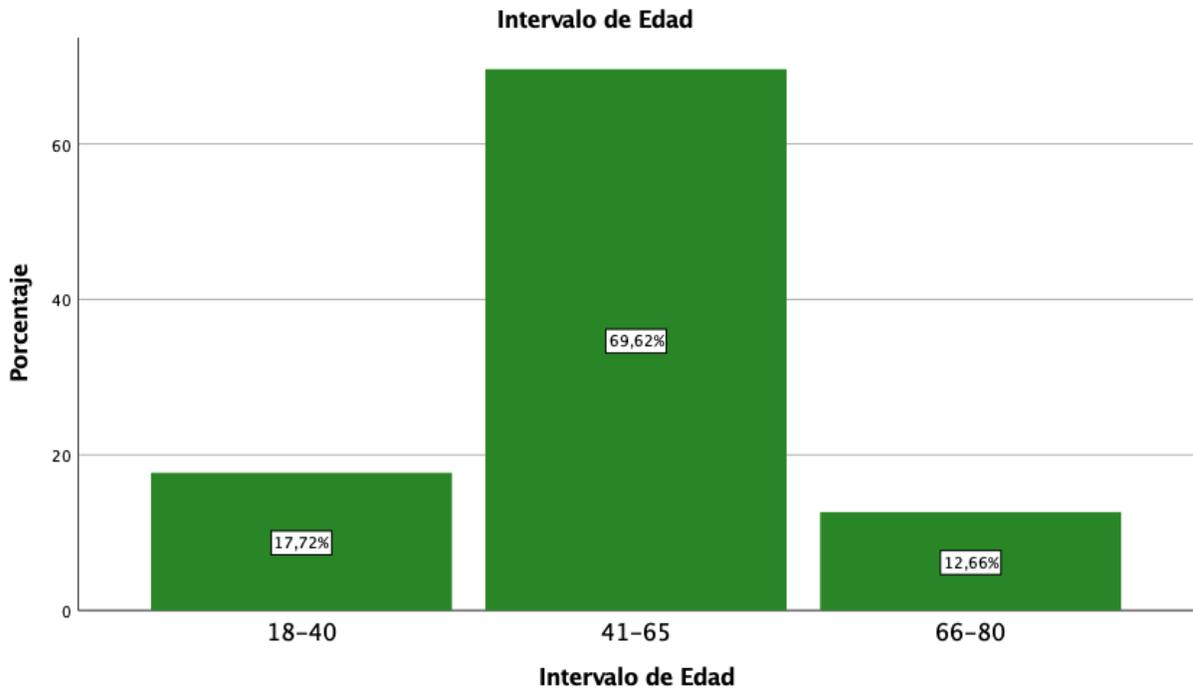


Ilustración 2. Gráfico de barras. Predominio de edad 41 a 65 años en la población.

10.3 Comorbilidades

Dentro de las comorbilidades analizadas en los 79 pacientes, las predominantes fueron Diabetes mellitus tipo 2 que se presentó en 20 pacientes, representando el 25.3% y 24 pacientes con hipertensión arterial que equivalen al 30.4% respectivamente. **Tabla 3 y 4. Ilustración 3 y 4.**

<i>Diabético</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
<i>NO</i>	50	74.7%
<i>Sí</i>	20	25.3%
<i>Total</i>	79	100%

Tabla 3.

Frecuencia de pacientes diabéticos y no diabéticos

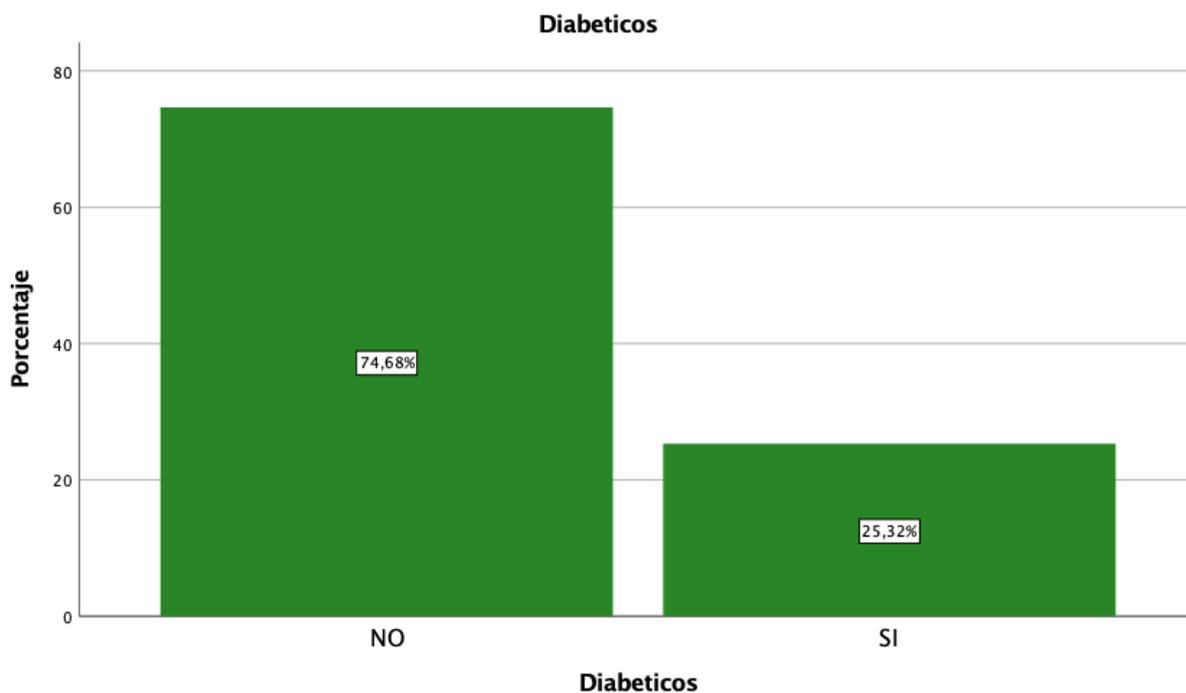


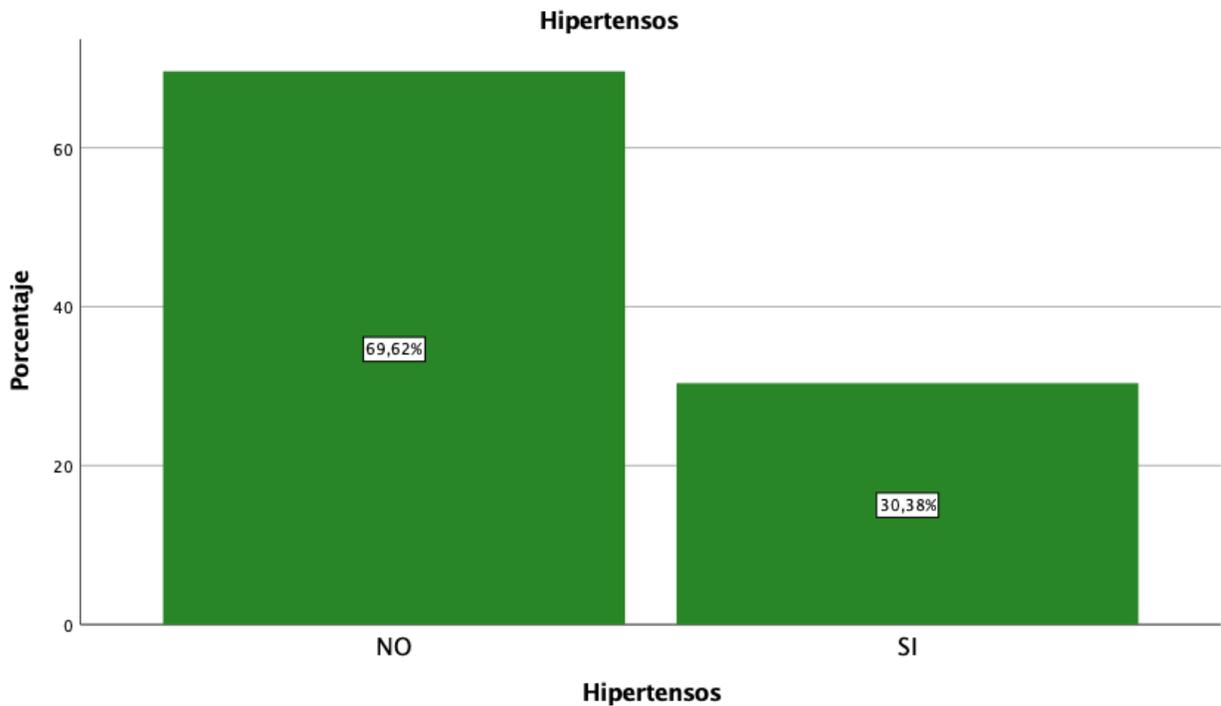
Ilustración 3. Gráfica de barras. Frecuencia de pacientes diabéticos 25.32% y no diabéticos 74.68%

Tabla 4.

Frecuencia de pacientes hipertensos vs no hipertensos.

<i>Hipertensión</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
<i>NO</i>	55	69.62%
<i>SI</i>	24	39.38%
<i>Total</i>	79	100%

Ilustración 4. Gráfica de barras. Frecuencia de pacientes hipertensos 30.38% vs. Pacientes no hipertensos 69.2%.



10.4 Afectación pulmonar por tomografía computarizada simple

En los hallazgos de afectación de parénquima pulmonar, se evidenció que los pacientes presentaron reporte de tomografía computarizada simple con CO-RADS 5 63 pacientes que corresponde a un 79.7%. 7 pacientes con CO-RADS 4 que representa el 8.9% y 7 pacientes con CO-RADS 3 para un 8.9% respectivamente, el resto de los 79 pacientes correspondían a un CO-RADS 1 y 2 que se identifica como caso leve de infección por SARS-CoV-2. **Tabla 5. Ilustración 5.**

Tabla 5.

Frecuencia y porcentaje de hallazgos de afectación por tomografía de tórax

<i>CORADS</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
CO-RADS 1	1	1.3%
CO-RADS 2	1	1.3%
CO-RADS 3	7	8.9%
CO-RADS 4	7	8.9%
CO-RADS 5	64	79.7%
<i>Total</i>	79	100%

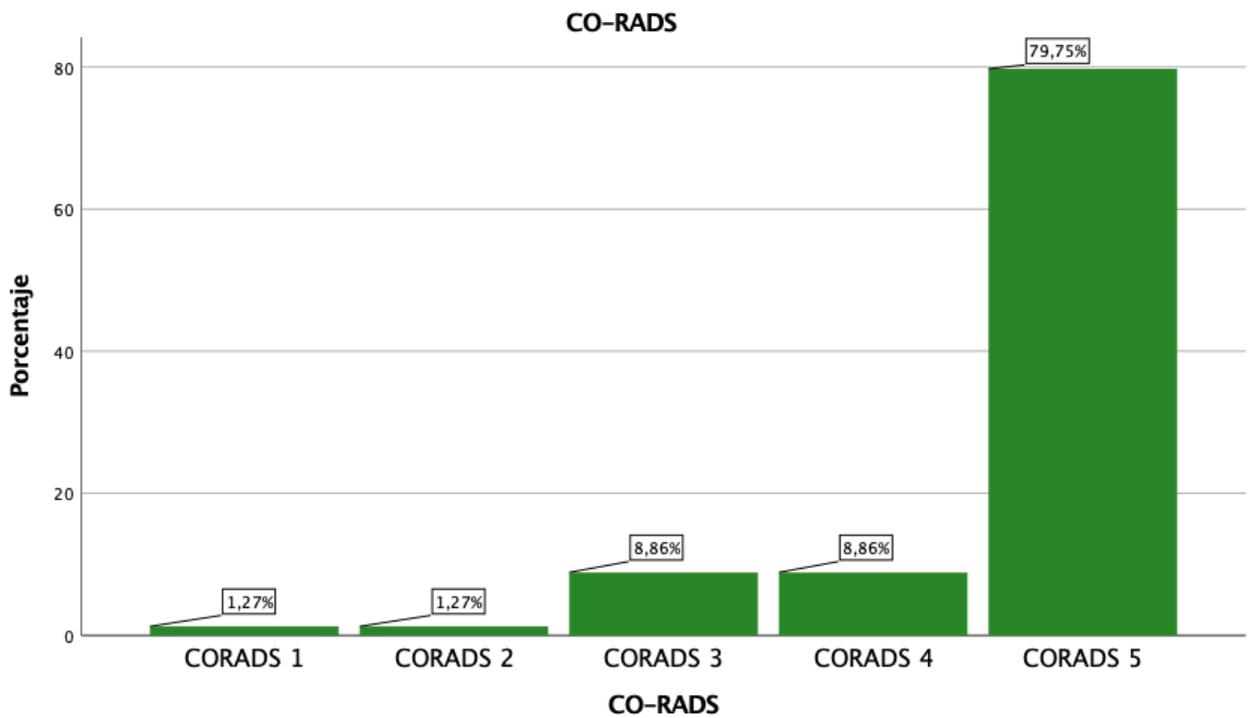


Ilustración 5. Gráfica de barras. Frecuencia de CORADS 5 79.75%. CORADS 4 8.86%. CORADS 3 8.86%. CORADS 2 1.27%. CORADAS 1 1.27%.

10.5 Uso de esteroides

Se analizó en la población de 79 pacientes el uso de esteroides durante su hospitalización por COVID-19. Se reportaron 72 pacientes que representa el 91.14% de la muestra para uso de esteroide y 7 pacientes equivalentes al 8.86% a los que no se aplicó esteroide. **Tabla 6. Ilustración 6.**

	<i>Esteroides</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
Tabla 6. Uso de esteroides en pacientes con infección por SARS-CoV-2	<i>NO</i>	7	8.86%
	<i>SI</i>	72	91.14%
	<i>Total</i>	79	100%

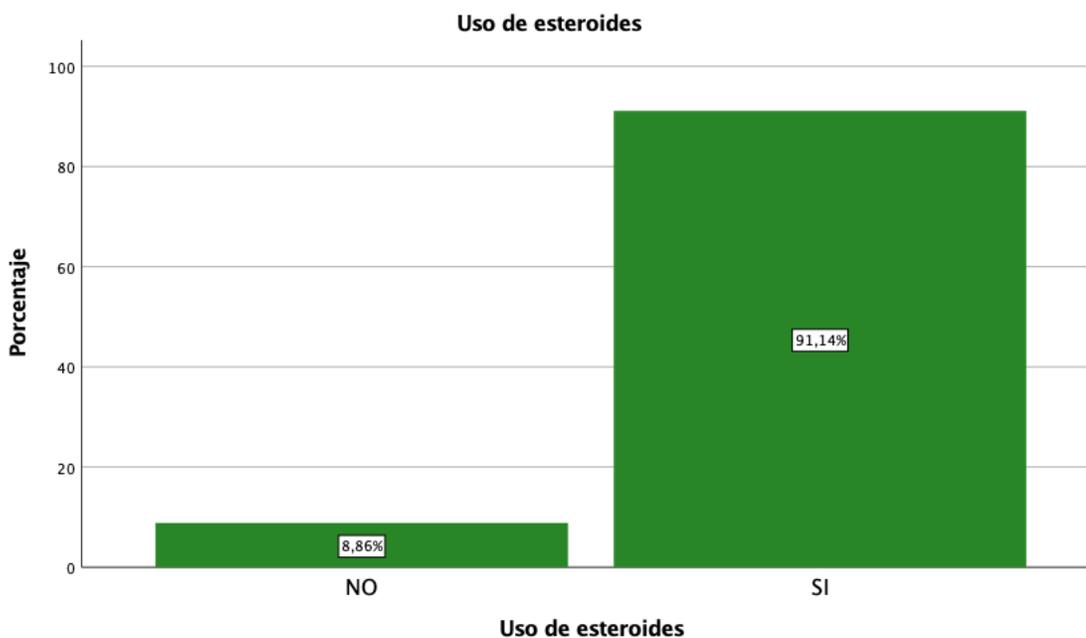


Ilustración 6. Gráfica de barras. Uso de esteroides 91.14%. No utilización de esteroides 8.86%.

10.6 Predominio de linfopenia en biometría hemática al ingreso, día 3 y día 7 de hospitalización

Se comprueba en los hallazgos en biometría hemática el predominio de linfopenia. De los 79 pacientes, 55 presentaron linfopenia leve que corresponde a un 69.6% y 5 pacientes con linfopenia severa que representa el 6.3%, los 19 pacientes restantes equivalentes a un 24.1% no presentaron linfopenia, esto al día del ingreso. Se analizó a su tercer día de ingreso y 46 pacientes presentaron linfopenia leve que corresponde a 58.2%, 6 pacientes representados por el 7.6%, con linfopenia severa, el resto de 27 pacientes con 34.2% sin datos de linfopenia. Se extendió el análisis de biometría hemática encontrando que 46 pacientes equivalentes al 58.2% persistían con linfopenia leve; una disminución de pacientes con linfopenia severa encontrándose 3 para un 3.8% y 30 pacientes que no presentaban linfopenia esto con una representación del 38%. **Tabla 7, 8 y 9.**

	<i>Linfopenia día 0</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
Tabla 7. Linfopenia al ingreso.	0.1 – 0.3	5	6.3%
	0.31 – 1.0	55	69.6%
	1.1 2.5	19	24.1%
	<i>Total</i>	79	100%

	<i>Linfopenia día 3</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
Tabla 8. Linfopenia al 3º día de hospitalización	0.1 – 0.3	6	7.6%
	0.31 – 1.0	46	58.2%
	1.1 2.5	27	34.2%
	<i>Total</i>	79	100%

	<i>Linfopenia día 7</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
Tabla 9. Linfopenia al 7ª día de hospitalización	0.1 – 0.3	3	3.8%
	0.31 – 1.0	46	58.2%
	1.1 2.5	30	38%
	<i>Total</i>	79	100%

10.7 Índice neutrófilos/linfocitos por rango de edad

Se analizaron los 79 pacientes con respecto a rangos de edad y valor de índice neutrófilos/linfocitos en donde se encontró un valor de índice neutrófilos/linfocitos altos (3.59-50) en 52 pacientes que representan un 65.82% de la población. Al realizar pruebas de correlación en las variables se obtuvo un valor de $p=0.713$.

Tabla 10. Ilustración 7.

Tabla 10. Índice neutrófilos/linfocitos por rango de edad

Intervalo de Edad	Índice Neutrófilos / Linfocitos	
	Bajo	Alto
18 – 45	1	13
46 – 65	3	52
66 - 80	0	10
Total	4	75

Pruebas de chi-cuadrado	
Pruebas	Significación asintótica
Chi-cuadrado de Pearson	0.713
Razón de verosimilitud	0.557
Asociación lineal por lineal	0.459
N de casos válidos	79

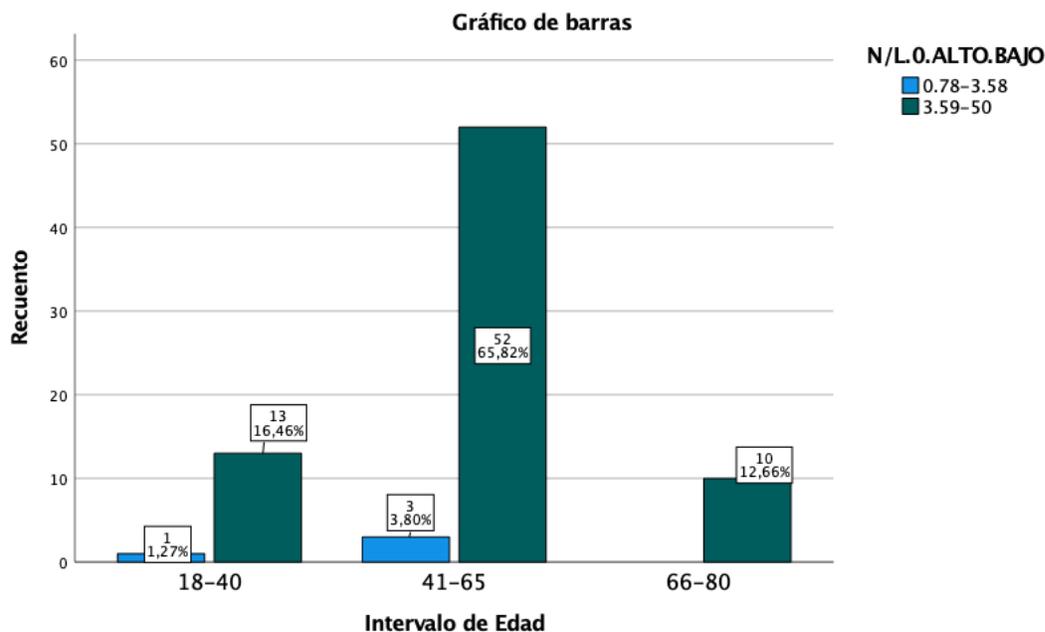


Ilustración 7. Gráfico de barras. Índice neutrófilos/linfocitos elevado en pacientes de 41 a 65 años de edad.

10.8 Valor de índice neutrófilos/linfocitos en pacientes diabeticos

Se valoró en el total de la muestra la relación de un índice neutrófilos/linfocitos elevados con respecto a comorbilidades, 20 pacientes son diabéticos y de ellos 19 presentaron un índice neutrófilos/linfocitos elevado (3.59-50), esto representa un 24.05% de esta representación. Esta correlación no presentó significancia estadística ($p=0.778$). **Tabla 11. Ilustración 8.**

	Diabéticos	Índice Neutrófilos / Linfocitos		Pruebas de chi-cuadrado	
		Bajo	Alto	Pruebas	Significación asintótica
Tabla 11. Índice neutrófilos/linfocitos en pacientes diabéticos	NO	4	55	Chi-cuadrado de Pearson	0.778
	SI	1	19	Razón de verosimilitud	0.772
	Total	5	74	Asociación lineal por lineal	0.779
				N de casos válidos	79

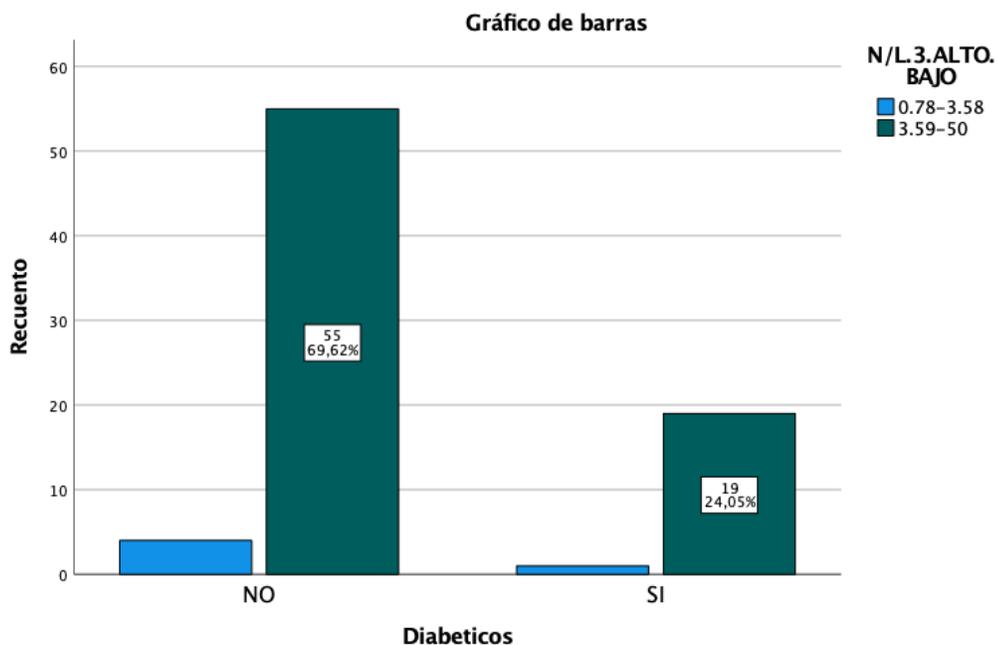


Ilustración 8. Gráfico de barras. Índice neutrófilos/linfocitos en pacientes diabéticos.

10.9 Valor de índice neutrófilos/linfocitos en pacientes hipertensos

Analizando los pacientes con hipertensión, de los 79 pacientes 24 padecen esta patología, y 23 de ellos presentaron un índice neutrófilos/linfocitos elevado (3.59-50) lo que representa un 29.11% de la población. No se evidenció significancia estadística entre estas variables ($p=0.810$). **Tabla 12. Ilustración 9.**

Tabla 12. Índice neutrófilos/linfocitos en pacientes hipertensos.

Hipertensos	Índice Neutrófilos / Linfocitos		Pruebas de chi-cuadrado	
	Bajo	Alto	Pruebas	Significación asintótica
NO	3	52	Chi-cuadrado de Pearson	0.810
SI	1	23	Razón de verosimilitud	0.807
Total	4	75	Asociación lineal por lineal	0.811
			N de casos válidos	79

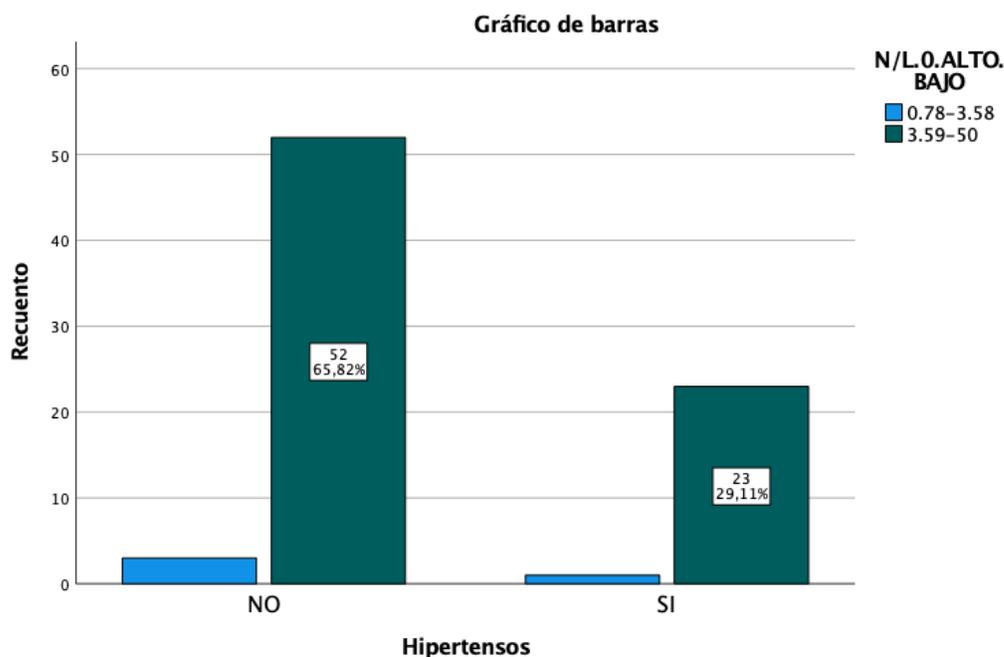


Ilustración 9. Gráfico de barras. Valor de índice neutrófilos/linfocitos en pacientes hipertensos.

10.10 Valor de índice neutrófilos/linfocitos según la frecuencia cardíaca

Con el parámetro clínico de frecuencia cardíaca al ingreso y el índice neutrófilos/linfocitos, se analizaron los 79 pacientes, y se dividió la frecuencia cardíaca por rangos entre 60 a 100 y 101 a 160 latidos por minuto, los pacientes presentaron un índice neutrófilos/linfocitos elevados fue con frecuencia por arriba de los 101 latidos, con 42 pacientes que se traduce en un 53%. La correlación de estas variables no tuvo significancia estadística ($p=0.814$). **Tabla 13. Ilustración 10.**

Tabla 13. Índice neutrófilos/linfocitos en relación a frecuencia cardíaca

Frecuencia cardíaca	Índice Neutrófilos / Linfocitos	
	Bajo	Alto
60 – 100	2	33
101 - 160	2	42
Total	4	75

Pruebas de chi-cuadrado	
Pruebas	Significación asintótica
Chi-cuadrado de Pearson	0.814
Razón de verosimilitud	0.814
Asociación lineal por lineal	0.815
N de casos válidos	79

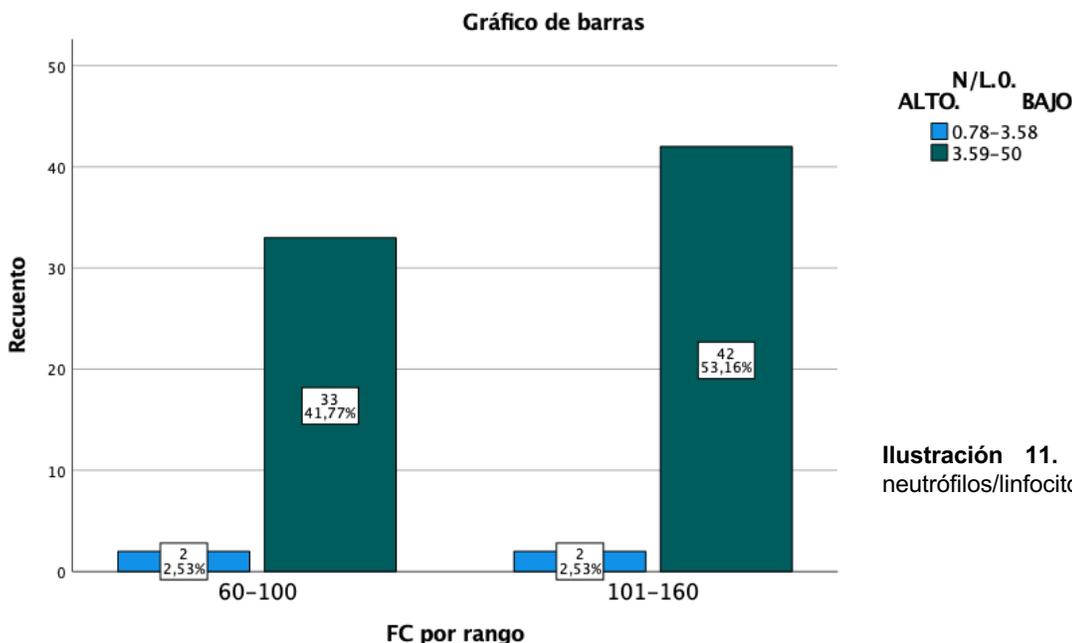


Ilustración 11. Gráfico de barras. Índice neutrófilos/linfocitos y frecuencia cardíaca

10.11 Frecuencia respiratoria en relación al índice neutrófilos/linfocitos

Se analizó la frecuencia respiratoria como parámetro clínico de severidad, se dividió por rangos de respiraciones por minuto; se observa que 52 pacientes presentaron frecuencia respiratoria entre 30 y 50 respiraciones por minuto también presentaban índice neutrófilos/linfocitos elevado (3.59-50), esto representa un 65.82% de la muestra total, además se cuantificaron 15 pacientes con frecuencia respiratoria entre 23-30 respiraciones por minuto también con índice neutrófilos/linfocitos elevados con una representación del 18.99% de la muestra. La correlación de estas variables tuvo significancia estadística ($p=0.005$). **Tabla 14. Ilustración 11.**

<i>Frecuencia respiratoria</i>	<i>Índice Neutrófilos / Linfocitos</i>	
	Bajo	Alto
12 – 22	2	7
23 - 30	3	15
30 - 50	0	52
<i>Total</i>	5	74

Tabla 14. Relación entre el índice neutrófilos/linfocitos y la frecuencia respiratoria

Pruebas de chi-cuadrado

<i>Pruebas</i>	Significación asintótica
<i>Chi-cuadrado de Pearson</i>	0.005
<i>Razón de verosimilitud</i>	0.003
<i>Asociación lineal por lineal</i>	0.002
<i>N de casos válidos</i>	79

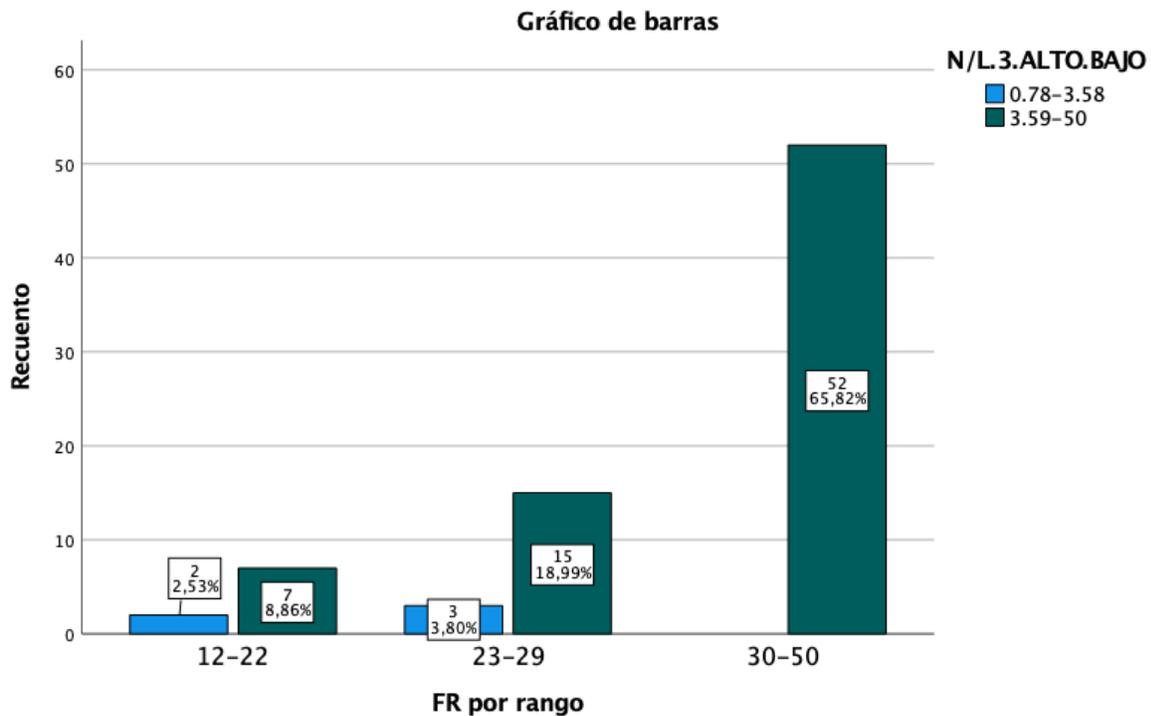


Ilustración 11. Gráfica de barras. Frecuencia respiratoria por rangos y su relación con el índice neutrófilos/linfocitos.

10.12 Valor de pO₂ al ingreso y su relación con el índice neutrófilos/linfocitos

Para valorar severidad del cuadro de infección por COVID-19, se valoró la pO₂ al ingreso, se dividió en rangos y se comparó con el índice neutrófilos/linfocitos, 64 pacientes presentaron una pO₂ entre 18 y 60 mmHg se relacionó con índice neutrófilos/linfocitos elevado y 9 pacientes con pO₂ entre 61 y 80 mmHg presentaron un índice neutrófilos/linfocitos bajo. Esta correlación presentó un valor estadísticamente significativo ($p=0.048$). **Tabla 15. Ilustración 12**

Tabla 15. Relación entre el índice neutrófilos/linfocitos y los niveles de pO2.

<i>PaO2 por rango</i>	<i>Índice Neutrófilos / Linfocitos</i>		<i>Pruebas de chi-cuadrado</i>	
	<i>Bajo</i>	<i>Alto</i>	<i>Pruebas</i>	<i>Significación asintótica</i>
<i>14 – 60</i>	2	64	<i>Chi-cuadrado de Pearson</i>	0.048
<i>61 - 80</i>	1	9	<i>Razón de verosimilitud</i>	0.181
<i>81 - 100</i>	1	2	<i>Asociación lineal por lineal</i>	0.22
<i>Total</i>	4	75	<i>N de casos válidos</i>	79

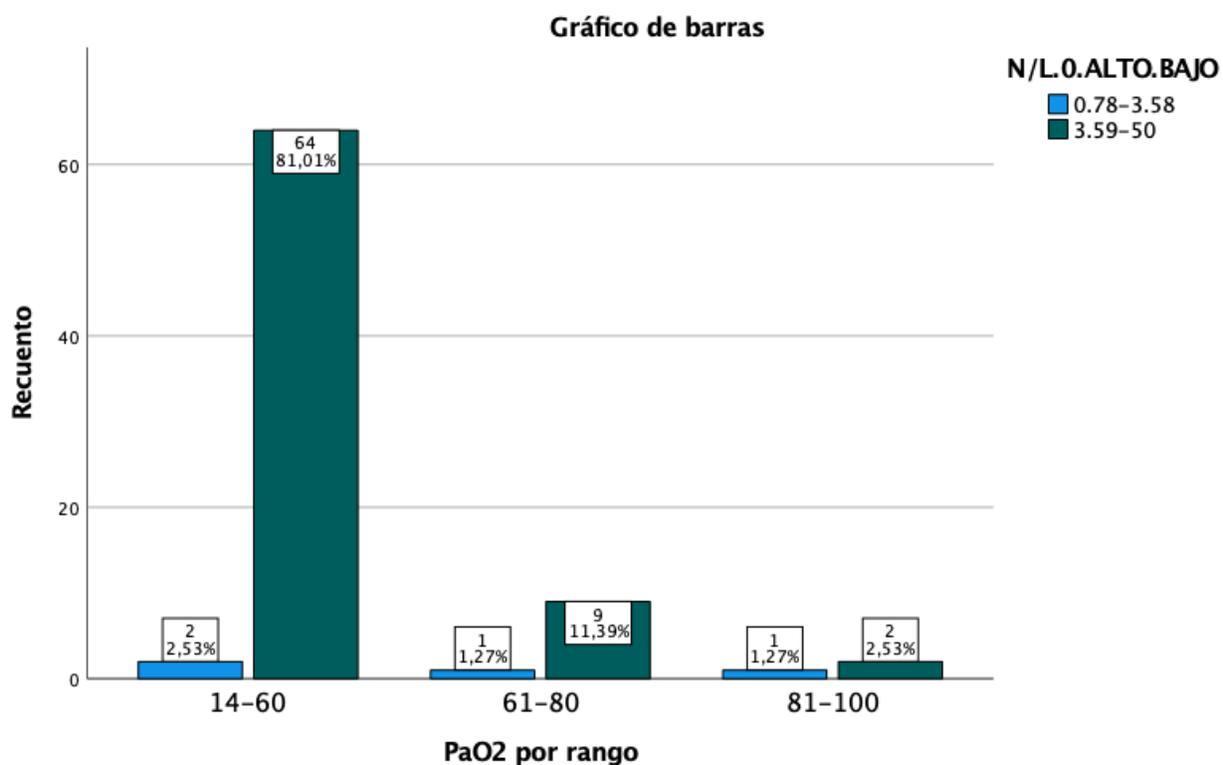


Ilustración 12. Gráfica de barras. Valor de pO2 por rangos y su respectivo valor de índice neutrófilos/linfocitos al ingreso hospitalario.

10.13 Valor de índice neutrófilos/linfocitos en relación a la PaO2/FiO2 de ingreso

Dentro de los parámetros de severidad se valoró la relación de PaO2/FiO2; se clasificó en rangos de acuerdo a criterios de síndrome de insuficiencia respiratoria tomándose como infección severa por COVID-19 <300 mmHg. Se encontraron 36 pacientes con PaO2/FiO2 entre 101 – 200 mmHg y 30 pacientes con PaO2/FiO2 entre 201 – 300 mmHg y 5 pacientes con PaO2/FiO2 < 100 mmHg, presentaron un índice neutrófilos/linfocitos alto (3.59 – 50), que representan 45.57%, 37.97% y 6.33% de la población total de 79 pacientes. La correlación de las variables no tuvo un valor estadísticamente significativo (p=0.132). **Tabla 16. Ilustración 13.**

Tabla 16. Relación entre el índice neutrófilos/linfocitos y PaO2/FiO2 al ingreso hospitalario.

<i>PaO2/FiO2 por rango</i>	<i>Índice Neutrófilos / Linfocitos</i>		<i>Pruebas de chi-cuadrado</i>	
	Bajo	ALTO	<i>Pruebas</i>	Significación asintótica
<i>< 100</i>	0	5	<i>Chi-cuadrado de Pearson</i>	0.132
<i>101 – 200</i>	0	36	<i>Razón de verosimilitud</i>	0.99
<i>201 - 300</i>	3	30	<i>Asociación lineal por lineal</i>	0.27
<i>> 300</i>	1	4	<i>N de casos válidos</i>	79
<i>Total</i>	4	75		

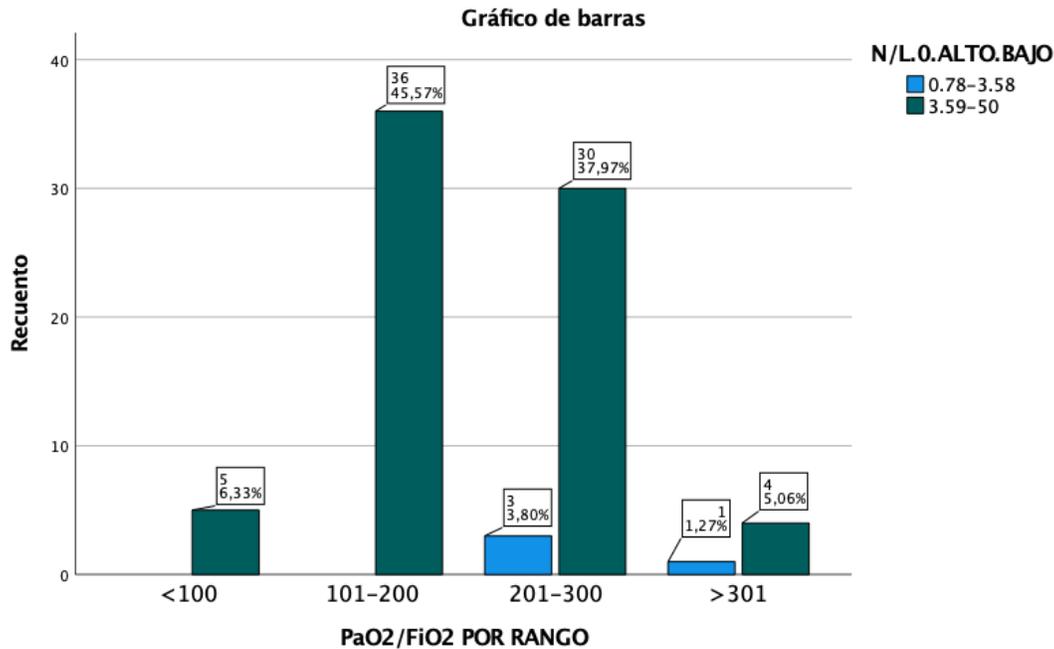


Ilustración 13. Gráfico de barras. Relación de la PaO₂/FiO₂ de ingreso con el valor de neutrófilos/linfocitos.

10.14 Valor de índice neutrófilos/linfocitos en relación a la PaO₂/FiO₂ de al tercer día de hospitalización

Se valoró severidad al tercer día intrahospitalario con cambios en la relación PaO₂/FiO₂ correlacionado con el índice neutrófilos/linfocitos. De la muestra total, 27 pacientes presentaron una PaO₂/FiO₂ <100 mmHg equivalentes a 34.18%, 31 pacientes presentaron una PaO₂/FiO₂ 101 – 200 mmHg lo que representa 39.24%, 20 pacientes se evidenciaron con PaO₂/FiO₂ 201-300 mmHg que se demuestra con un 12.66%. Esta correlación de variables se demostró significancia estadística (p=002). **Tabla 17. Ilustración 14.**

Tabla 16. Relación entre el índice neutrófilos/linfocitos y PaO2/FiO2 al tercer día hospitalario.

PaO2/FiO2 3º día por rango	Índice Neutrófilos / Linfocitos 3º día		Pruebas de chi-cuadrado	
	Bajo	Alto	Pruebas	Significación asintótica
< 100	1	27	Chi-cuadrado de Pearson	0.002
101 - 200	0	31	Razón de verosimilitud	0.008
201 - 300	4	10	Asociación lineal por lineal	0.116
> 300	0	6	N de casos válidos	79
Total	5	74		

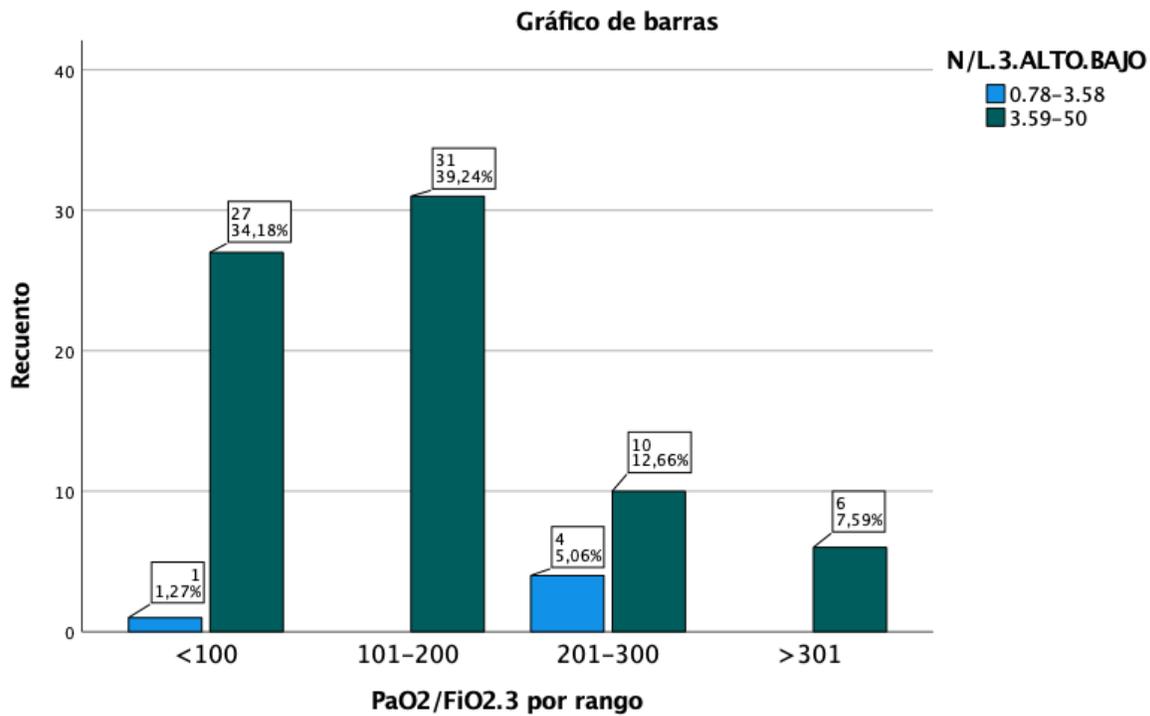


Ilustración 14. Gráfico de barras. Relación de la PaO2/FiO2 y el índice neutrófilos/linfocitos al tercer día de hospitalización.

10.15 Dispositivo de oxígeno suplementario y relación con el índice neutrófilos/linfocitos en el tercer día de hospitalización

Se analizó la correlación al tercer día de hospitalizado entre el dispositivo de oxígeno suplementario y el índice neutrófilos/linfocitos, de el total de la muestra se demostró que 35 pacientes estuvieron con tubo endotraqueal que representa el 44.30% de la muestra, 15 pacientes que tuvieron oxigenación por medio de puntas nasales de alto flujo que equivale a 18.99%, y se reportaron 8 pacientes con mascarilla reservorio con un porcentaje 10.13%. Esta correlación no presentó significancia estadística ($p=0.027$). **Tabla 18. Ilustración 15.**

Tabla 16. Relación entre el índice neutrófilos/linfocitos en relación al dispositivo de oxígeno suplementario en el tercer día de hospitalización.

<i>Dispositivo de oxígeno</i>	<i>Índice Neutrófilos / Linfocitos 3º día</i>		Pruebas de chi-cuadrado	
	Bajo	Alto	<i>Pruebas</i>	Significación asintótica
<i>Tubo Endotraqueal</i>	0	35	<i>Chi-cuadrado de Pearson</i>	0.027
<i>Puntas nasales de alto flujo</i>	1	15	<i>Razón de verosimilitud</i>	0.021
<i>Mascarilla reservorio</i>	0	8	<i>Asociación lineal por lineal</i>	0.008
<i>Puntas nasales</i>	4	16	<i>N de casos válidos</i>	79
<i>Total</i>	5	74		

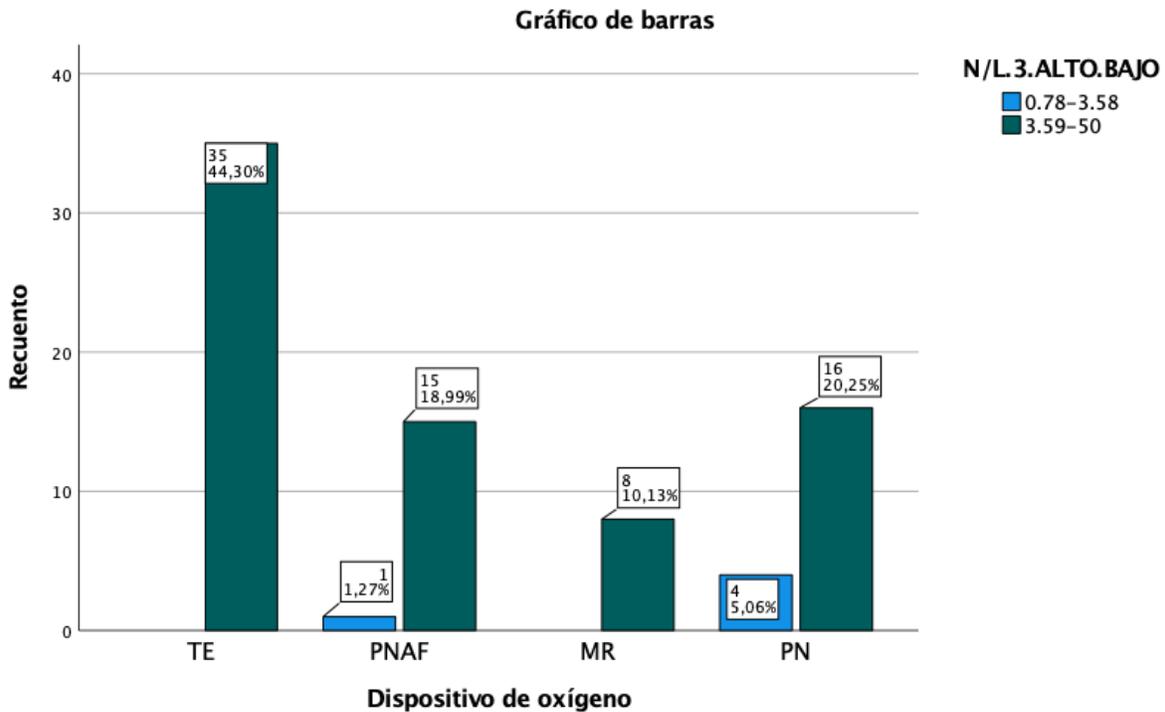


Ilustración 15. Gráfica de barras. Relación entre el índice neutrófilos/linfocitos y el dispositivo de oxígeno suplementario en el tercer día de hospitalización.

10.16 Dispositivo de oxígeno suplementario y relación con el índice neutrófilos/linfocitos en el séptimo día de hospitalización

Se analizó la correlación al séptimo día de hospitalizado entre el dispositivo de oxígeno suplementario y el índice neutrófilos/linfocitos, de el total de la muestra se demostró que 34 pacientes estuvieron con tubo endotraqueal que representa el 43.04% de la muestra, 15 pacientes que tuvieron oxigenación por medio de puntas nasales de alto flujo que equivale a 18.99%, y se reportaron 7 pacientes con mascarilla reservorio con un porcentaje 8.86%. Esta correlación se demuestra un valor estadísticamente significativo ($p=0.005$). **Tabla 19. Ilustración 16.**

Tabla 19. Relación entre el índice neutrófilos/linfocitos en relación al dispositivo de oxígeno suplementario en el séptimo día de hospitalización.

Dispositivo de oxígeno	Índice Neutrófilos / Linfocitos 7º día		Pruebas de chi-cuadrado	
	Bajo	Alto	Pruebas	Significación asintótica
Tubo Endotraqueal	1	34	Chi-cuadrado de Pearson	0.005
Puntas nasales de alto flujo	1	15	Razón de verosimilitud	0.009
Mascarilla reservorio	1	7	Asociación lineal por lineal	0.001
Puntas nasales	7	13	N de casos válidos	79
Total	10	69		

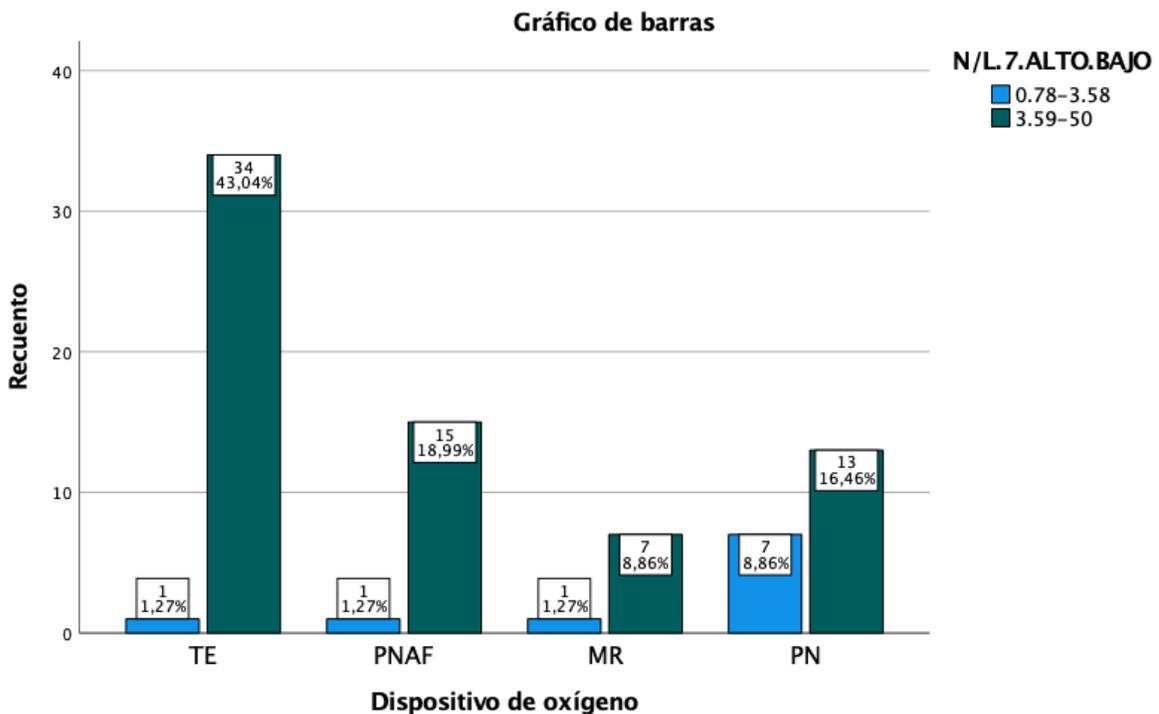


Ilustración 16. Gráfica de barras. Relación entre el índice neutrófilos/linfocitos y el dispositivo de oxígeno suplementario en el séptimo día de hospitalización.

11. DISCUSIÓN

Nos encontramos a 2 años de iniciada la pandemia por SARS-CoV-2, y aún estamos intentando dilucidar su manejo y comenzando comprender sus complicaciones a largo plazo. Como médicos de primer contacto en pacientes hospitalizados es esencial conocer el posible curso de la enfermedad, en especial si será un cuadro clínico severo. Se han realizado diversos estudios a nivel mundial valorando diversos reactantes de fase aguda, como el número normal o disminuido de leucocitos, linfopenia, aumento de la proteína C reactiva y velocidad de eritrosedimentación globular, aumento de las transaminasas ⁽²⁶⁾. Sin embargo en nuestro medio esto es complicado. El punto toral de este estudio es buscar un parámetro de laboratorio básico como ser el índice neutrófilos-linfocitos, siendo este un cálculo sencillo y se obtiene solamente mediante biometría hemática que haga diferencial en el recuento total de leucocitos y linfocitos y así diferenciar entre un caso de infección leve o severo ya que en algunas unidades de salud no contamos con tomografía computarizada para determinar el nivel de afección de parénquima pulmonar.

Este proyecto de tesis, es un estudio retrospectivo, se analizaron expedientes de pacientes ingresados al área COVID-19, en la distribución por sexo encontramos que de los 79 pacientes, el 39.24% fueron mujeres y el 60.76% hombres, se distribuyó la muestra por rangos de edad en donde la edad entre los 41 a 61 años fue prevalente en un 69.6%.

En cuanto a comorbilidades, no hubo prevalencia significativa, sin embargo destaca la diabetes tipo 2 en un 25.3% e hipertensión arterial sistémica en un 30.38% de la población analizada, se analizaron estos datos demográficos y no se encontró correlación entre edad, sexo, diabetes o hipertensión y un valor elevado en el índice neutrófilos/linfocitos.

Se analizó el total de la muestra encontrando prevalencia en afectación de parénquima pulmonar corroborada por escala CO-RADS que se clasifica del 1 siendo está afectación leve al 5 que se traduce en afectación severa ⁽²⁷⁾, predominó la afectación severa CO-RADS-5 en un 79.7% y CO-RADS-4 en un 8.9% y CO-RADS-3 equivalente a un 8.9%. El uso de esteroides fue prevalente en un 91.14%, siguiendo las recomendaciones del estudio RECOVERY, en donde se recomienda el uso de dexametasona a dosis de 6 mg intravenoso cada 24 horas hasta por 10 días, dado que demostró la reducción en la mortalidad a 28 días en los pacientes que requieran oxígeno suplementario ⁽²⁸⁾.

Dentro de las manifestaciones agudas de la enfermedad demostradas por biometría hemática es la linfopenia, se han descrito diferentes mecanismos, en uno se describe la afeción directa del virus sobre los linfocitos, en segunda el inicio de una respuesta inflamatoria exagerada que desencadena una tormenta de citocinas que conlleva a una apoptosis acelerada de los linfocitos, como tercera teoría se ha propuesto que la proliferación de linfocitos está suprimida por la acidosis láctica secundaria al proceso de inflamación ⁽²⁹⁾. Se analizó la cantidad de linfocitos al momento del ingreso, al tercer y séptimo día de hospitalización; encontramos un predominio de linfopenia leve (0.31-1.0) de mayor frecuencia al primer día en un

69.6%, segundo día 58.2% al igual que al séptimo día; no predominó en ninguno de los 3 días la linfopenia severa.

De nuestra población de pacientes 20 pacientes tuvieron antecedente de diabetes tipo 2; 19 de ellos presentaron valor elevado de índice neutrófilos/linfocitos, hallazgo similar en los pacientes con hipertensión arterial, presentaron un índice elevado. Se deberá estudiar en población sin afectación por COVID-19 de forma separada si estas enfermedades afectan a la población de linfocitos ya sea de acuerdo a período de cronicidad o descontrol de las respectivas enfermedades.

Dentro de los parámetros clínicos de severidad se tomó en cuenta la frecuencia cardíaca, no se encontró diferencia importante entre el índice neutrófilos/linfocitos en los pacientes con taquicardia (frecuencia cardíaca mayor a 100 latidos por minuto). La frecuencia respiratoria, encontrando valor elevado de índice neutrófilos/linfocitos en los pacientes con taquipnea (frecuencias mayores a 22 rpm, en donde a predominó en frecuencias en rangos de 30 a 50 respiraciones por minuto, esto se correlacionó con un valor de p estadísticamente significativa de 0.005.

Se valoró parámetro gasométrico con pO₂ al momento del ingreso, tomando como valor de severidad < 60 mmHg, se encontró en la población estudiada 64 pacientes con índice neutrófilos/linfocitos elevados con valores de pO₂ 14 a 60 mmHg; esto equivale a un 81.01% de la muestra, en la correlación de variables se obtuvo resultado estadísticamente significativo (p=0.048). Al momento de su ingreso la relación PaO₂/FiO₂, encontrando predominio de PaO₂/FiO₂ entre 101 y 200 mmHg relacionado con un valor elevado de índice neutrófilos/linfocitos, al realizar la

correlación de las variables, no se obtuvo significancia estadística (valor de $p=0.132$), esto puede tener una variación por el oxígeno reportado al momento del ingreso. Se analizó la PaO_2/FiO_2 al tercer día ya establecido el aporte de oxígeno suplementario y se observó que los pacientes con índice neutrófilos/linfocitos elevado presentaban una PaO_2/FiO_2 menor de 300 mmHg (12.66%), siendo de mayor prevalencia en 31 pacientes (39.24%) un valor entre 101-200 mmHg y en 27 pacientes (34.18%) un valor de < 100 mmHg. Al momento de correlación de variables se obtuvo un valor estadísticamente significativo ($p=0.002$).

Se relacionó el dispositivo de oxígeno suplementario que se reportó en los pacientes y el índice neutrófilos/linfocitos, se realizó al séptimo día ya que no se describía en todos los casos el aporte de oxígeno al momento de tomar la gasometría de ingreso. Hubo predominio de pacientes con intubación endotraqueal, se reportaron 34 (43.04%), 15 pacientes con puntas nasales de alto flujo (18.99%) y 7 con mascarilla reservorio (8.86%), al correlacionar las variables se encontró valor estadísticamente significativo (valor de $p=0.005$).

12. CONCLUSIONES

Nuestro estudio concluye que el índice neutrófilos/linfocitos elevado es un marcador para estratificar la severidad de los pacientes que se presentan con dificultad respiratoria para ingreso inmediato y monitorización estricta de sus parámetros de oxigenación, además se presenta en la población con comorbilidades; y así establecer un plan organizado para preveer aumento de aporte de oxígeno suplementario y un probable ingreso a terapia intensiva, esto lo consideramos de

utilidad principalmente cuando no contamos con otros reactantes de fase aguda o incluso imagen de tomografía simple de tórax.

Utilizamos un valor de corte para determinar un índice elevado de neutrófilos/linfocitos >3.59 , basado en un metáanálisis en donde se evaluó al momento del ingreso y lo comparó con severidad y mortalidad⁽³⁰⁾. Clínicamente establecimos relación con COVID severo determinado por frecuencia respiratoria > 30 respiraciones por minuto, relación entre la pO_2 de los pacientes por debajo de 60 mmHg al momento de ingreso hospitalario. Valoramos la biometría hemática y gasometría al séptimo día de hospitalización y observamos que la relación PaO_2/FiO_2 de < 300 mmHg se relación con un valor alto de neutrófilos/linfocitos.

El objetivo de este estudio no fue determinar mortalidad o pronóstico, pero consideramos importante establecer el índice elevado de neutrófilos/linfocitos a su ingreso, tercer y séptimo día como cofactor para una evolución tórpida de la enfermedad o desenlace fatal, tal y como describe Qu et al en un estudio de 30 pacientes en relación a días de estancia hospitalaria⁽³¹⁾,

Se necesita un análisis de el índice neutrófilos/linfocitos en población mexicana con diabetes tipo 2 e hipertensión arterial y obesidad de forma independiente, para determinar un punto de corte neutrófilos/linfocitos más específico y así hacer la correlación entre otras patologías.

13. LIMITANTES

No hay un consenso acerca de un valor de índice neutrófilos/linfocitos aceptada de forma universal en especial en infección por COVID-19. No se logró conocer con

exactitud el tiempo de progresión de oxígeno suplementario al momento del ingreso. Fue difícil saber con exactitud en ciertos pacientes la FiO₂ con la que se tomó su primer gasometría arterial al momento del ingreso, por eso fue más exacto al tercer y séptimo día de hospitalización.

Pacientes con resultados gasométricos poco claros por desgaste de papel térmico de los resultados y tampoco se reportan en sistema electrónico de laboratorio del hospital. no se logró hacer correlación con otros reactantes de fase aguda y hacer la comparación porque la mayoría de pacientes no contaban con dichos resultados.

No se determinaron medidas antropométricas durante la hospitalización la población en este estudio lo que limitó poder analizar la obesidad, que ya conocemos como un estado proinflamatorio crónico con el índice neutrófilos/linfocitos y la severidad del cuadro por COVID-19 así como su desenlace.

Consideramos como limitante el interrogatorio dirigido en especial para determinar la utilización de esteroides y antiinflamatorios no esteroideos previos al ingreso ya que esta condición pudiese modificar el índice neutrófilos/linfocitos.

Encontramos una disminución sustancial de casos severos con el advenimiento de las vacunas contra SARS-CoV 2, se requiere de un estudio con mayor población y la determinación de casos severos de acuerdo a los diferentes esquemas de vacunación y compararlo con población no vacunada.

14. FINANCIAMIENTO

Este estudio no requirió de financiamiento por parte del Hospital Juárez ya que se utilizó una base de datos previamente realizada por medio del departamento de INSABI, por lo que no se solicitara nuevo recurso económico.

15. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio se considera sin riesgo de acuerdo al reglamento de la ley de salud en materia de investigación ya que solo se revisaron expedientes clínicos sin realizar ninguna maniobra en sujetos, se siguieron los lineamientos de la declaración de Helsinki en su versión del 2013 (Fortaleza, Brasil) y lo consideraron en las guías CIOMS (2016). Se siguieron los principios Belmont que incluyen el respeto a la autonomía, beneficencia y la selección justa de participantes. Se cuidó la confidencialidad de los datos en los expedientes consultados asignando un número clave para cada sujeto de tal manera que no puedan ser identificados por personas ajenas a la investigación.

16. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clinical Immunology*. 2020;215:108427.
2. Chen, Z., & John Wherry, E. (2020). T cell responses in patients with COVID-19. *Nature Reviews Immunology*, 20(9), 529-536. doi: 10.1038/s41577-020-0402-6
3. Kordzadeh-Kermani, E., Khalili, H., & Karimzadeh, I. (2020). Pathogenesis, clinical manifestations and complications of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Future Microbiology*, 15(13), 1287-1305.
4. da Rosa Mesquita, R., Francelino Silva Junior, L., Santos Santana, F., Farias de Oliveira, T., Campos Alcântara, R., & Monteiro Arnozo, G. et al. (2020). Clinical

manifestations of COVID-19 in the general population: systematic review. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 133(7-8), 377-382.

5. Gao, Q., Chen, Y., & Fang, J. (2020). 2019 Novel coronavirus infection and gastrointestinal tract. *Journal Of Digestive Diseases*, 21(3), 125-126.
6. Brann, D., Tsukahara, T., Weinreb, C., Lipovsek, M., Van den Berge, K., & Gong, B. et al. (2020). Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *Science Advances*, 6(31).
7. Klok, F., Kruip, M., van der Meer, N., Arbous, M., Gommers, D., & Kant, K. et al. (2020). Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis Research*, 191, 145-147.
8. Wang, W., Xu, Y., Gao, R., Lu, R., Han, K., Wu, G., & Tan, W. (2020). Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*.
9. Wiersinga, W., Rhodes, A., Cheng, A., Peacock, S., & Prescott, H. (2020). Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (covid-19). *JAMA*, 324(8), 782.
10. Rodriguez-Morales, A., Cardona-Ospina, J., Gutiérrez-Ocampo, E., Villamizar-Peña, R., Holguin-Rivera, Y., & Escalera-Antezana, J. et al. (2020). Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Medicine And Infectious Disease*, 34, 101623.
11. Grasselli, G., Zangrillo, A., Zanella, A., Antonelli, M., Cabrini, L., Castelli, A., Cereda, D., Coluccello, A., Foti, G., Fumagalli, R., Iotti, G., Latronico, N., Lorini, L., Merler, S., Natalini, G., Piatti, A., Ranieri, M. V., Scandroglio, A. M., Storti, E., ... Zoia, E. (2020). Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-COV-2 admitted to icus of the Lombardy region, Italy. *JAMA*, 323(16), 1574.
12. Shi, H., Han, X., Jiang, N., Cao, Y., Alwalid, O., & Gu, J. et al. (2022). Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study.
13. Wu, Z., & McGoogan, J. (2020). Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. *JAMA*, 323(13), 1239.
14. Wu, C., Chen, X., Cai, Y., Xia, J., Zhou, X., & Xu, S. et al. (2020). Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients

- With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Medicine*, 180(7), 934.
15. Gandhi, R., Lynch, J., & del Rio, C. (2020). Mild or Moderate Covid-19. *New England Journal Of Medicine*, 383(18), 1757-1766.
 16. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts-rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy*. 2001;102:5–14.
 17. De Jager CP, van Wijk PT, Mathoera RB, et al. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. *Crit Care*. 2010;14.
 18. Forget, P., Khalifa, C., Defour, J., Latinne, D., Van Pel, M., & De Kock, M. (2017). What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Research Notes*, 10(1).
 19. Christiansen, M., Barup, K., & Samson, M. (2019). Neutrophil-lymphocyte-ratio distributions in a Danish population from general practice. *Scandinavian Journal Of Clinical And Laboratory Investigation*, 79(1-2), 75-79.
 20. Wang, Y., Ju, M., Chen, C., Yang, D., Hou, D., & Tang, X. et al. (2018). Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic marker in acute respiratory distress syndrome patients: a retrospective study. *Journal Of Thoracic Disease*, 10(1), 273-282. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.12.131>
 21. Qin, C., Zhou, L., Hu, Z., Zhang, S., Yang, S., & Tao, Y. et al. (2020). Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases*, 71(15), 762-768.
 22. Liu, J., Liu, Y., Xiang, P., Pu, L., Xiong, H., & Li, C. et al. (2020). Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *Journal Of Translational Medicine*, 18(1).
 23. Tatum, D., Taghavi, S., Houghton, A., Stover, J., Toraih, E., & Duchesne, J. (2020). Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Outcomes in Louisiana COVID-19 Patients. *Shock*, 54(5), 652-658.
 24. González López, C., & Montalvo Aguilar, M. (2021). Índice neutrófilos/linfocitos: un predictor de mortalidad en paciente con infección por SARS-CoV-2. *Medicina Crítica*, 35(3), 130-135.
 25. Rizo-Téllez, S., Méndez-García, L., Flores-Rebollo, C., Alba-Flores, F., Alcántara-Suárez, R., & Manjarrez-Reyna, A. et al. (2020). The Neutrophil-to-Monocyte Ratio and Lymphocyte-to-Neutrophil Ratio at Admission Predict In-

- Hospital Mortality in Mexican Patients with Severe SARS-CoV-2 Infection (Covid-19). *Microorganisms*, 8(10), 1560.
26. Shang, W., Dong, J., Ren, Y., Tian, M., Li, W., Hu, J., & Li, Y. (2020). The value of clinical parameters in predicting the severity of COVID-19. *Journal Of Medical Virology*, 92(10), 2188-2192.
27. Prokop, M., van Everdingen, W., van Rees Vellinga, T., Quarles van Ufford, H., Stöger, L., & Beenen, L. et al. (2020). CO-RADS: A Categorical CT Assessment Scheme for Patients Suspected of Having COVID-19—Definition and Evaluation. *Radiology*, 296(2), E97-E104. doi: 10.1148/radiol.2020201473
28. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. (2021). *New England Journal Of Medicine*, 384(8), 693-704. doi: 10.1056/nejmoa2021436.
29. Tan, L., Wang, Q., Zhang, D., Ding, J., Huang, Q., & Tang, Y. et al. (2020). Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduction And Targeted Therapy*, 5(1). doi: 10.1038/s41392-020-0148-4
30. Simadibrata, D., Calvin, J., Wijaya, A., & Ibrahim, N. (2021). Neutrophil-to-lymphocyte ratio on admission to predict the severity and mortality of COVID-19 patients: A meta-analysis. *The American Journal Of Emergency Medicine*, 42, 60-69. doi: 10.1016/j.ajem.2021.01.006
31. Qu, R., Ling, Y., Zhang, Y., Wei, L., Chen, X., & Li, X. et al. (2020). Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *Journal Of Medical Virology*, 92(9), 1533-1541. doi: 10.1002/jmv.25767

17. ANEXOS

Anexo 1. Características demográficas, frecuencias y porcentajes

Variable	Frecuencia	Porcentaje
<i>Mujer</i>	31	39.34%
<i>Hombre</i>	48	60.76%
<i>Diabéticos</i>	20	25.3%
<i>Hipertensos</i>	24	39.38%
<i>CO-RADS 5</i>	64	79.7%
<i>Uso de esteroide</i>	72	91.14%
<i>Linfopenia al ingreso (0.31-1.0)</i>	55	69.6%
<i>Linfopenia 3º día (0.31-1.0)</i>	46	58.2%
<i>Linfopenia 7º día (0.31-1.0)</i>	46	58.2%

Anexo 2. Relación neutrófilos/linfocitos entre las diferentes variables estudiadas en el protocolo.

Variable	Índice neutrófilos/linfocitos Alto	Valor de p.
<i>Edad</i>	N= 79	0.713
<i>Diabéticos</i>	N= 19	0.778
<i>Hipertensos</i>	N= 23	0.810
<i>Frecuencia cardíaca</i>	N= 79	0.814
<i>Frecuencia respiratoria</i>	N= 79	0.005
<i>pO2 ingreso</i>	N= 79	0.048
<i>PaO2/FiO2 al ingreso)</i>	N= 79	0.002
<i>Dispositivo O2 suplementario 3º día</i>	N= 79	0.027
<i>Dispositivo O2 suplementario 7º día</i>	N= 79	0.005



Lista de Cotejo de Validación de Tesis de Especialidades Médicas

Fecha	13	julio	2022
	día	mes	año

INFORMACIÓN GENERAL (Para ser llenada por el área de Posgrado)				
No. de Registro del área de protocolos	Si	x	No	Número de Registro HJM232/21-R
Título del Proyecto DETERMINACIÓN DEL ÍNDICE DE NEUTROFILOS-LINFOCITOS COMO MARCADOR DE SEVERIDAD EN PACIENTES CON COVID-19				
Nombre Residente	NORMAN JOSUE RIVERA PINEDA			
Director de tesis	MAYTE MARTÍNEZ VELÁZQUEZ			
Director metodológico				
Ciclo escolar que pertenece	2021-2022	ESPECIALIDAD	MEDICINA INTERNA	
INFORMACIÓN SOBRE PROTOCOLO/TESIS (Para ser validado por la División de Investigación/SURPROTEM)				
VERIFICACIÓN DE ORIGINALIDAD	HERRAMIENTA	PLAGSCAN	PORCENTAJE	3%
COINCIDE TÍTULO DE PROYECTO CON TESIS	SI	X	NO	
COINCIDEN OBJETIVOS PLANTEADOS CON LOS REALIZADOS	SI	X	NO	
RESPONDE PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	SI	X	NO	
RESULTADOS DE ACUERDO A ANÁLISIS PLANTEADO	SI	X	NO	
CONCLUSIONES RESPONDEN PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	SI	X	NO	
PRETENDE PUBLICAR SUS RESULTADOS	SI		NO	
VALIDACIÓN (Para ser llenada por el área de Posgrado)				
Si	X	Comentarios SE DESCONOCE SI PUBLICARA		
No				

VoBo. SURPROTEM/DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN