



**BUAP**

**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**HOSPITAL GENERAL ZONA NORTE DE PUEBLA  
“BICENTENARIO DE LA INDEPENDENCIA”**

**“LA DIFERENCIAL DE NEUTRÓFILOS PLAQUETAS CONTRA LA DIFERENCIAL  
DE NEUTROFILOS LINFOCITOS COMO PREDICTOR  
DE GRAVEDAD EN PACIENTES CON COVID”**

**TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN:  
ANESTESIOLOGÍA**

**PRESENTA:**

**DR. EDUARDO CRUZ FLORES**

**DIRECTOR EXPERTO:**

**DRA. ROSA MARÍA FLORES ALVARADO**

**ASESOR METODOLÓGICO:**

**DRA. ROSA MARÍA FLORES ALVARADO**

**H. PUEBLA DE ZARAGOZA, DICIEMBRE 2021**

**No. Registro: CI/R05/2021**



## **DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS.**

### **A DIOS:**

*Gracias Dios por haberme brindado el don de la existencia y por permitirme continuar en la labor a la que me he encomendado.*

### **A MI PADRES:**

*A ti mamá que estas en el cielo gracias por tus cuidados y preocupaciones para ayudarme a dar cada nuevo paso en mi carrera sigo luchando.*

*A ti padre gracias por lo que me has enseñado y apoyado, así como también por haberme impulsado a salir adelante, espero que te sientas orgulloso de mi.*

### **A MI ESPOSA E HIJAS:**

*Gracias por su paciencia y cariño, sin duda mi motor de vida por ustedes seguiré superándome.*

### **A MI PROFESORES:**

*Ustedes son la guía en mi futuro profesional, a todos ustedes que se preocuparon por mi educación los llevo en corazón, gracias por su apoyo, comprensión y tiempo, su labor es invaluable y desinteresada en especial a mi asesora de tesis.*

### **A MI UNIVERSIDAD:**

*Orgullosamente a la Facultad de Medicina de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla por su gran encomienda de seguir formando profesionales.*

### **A MIS COMPAÑEROS Y SERES QUERIDOS:**

*Por el apoyo incondicional que siempre me han mostrado y por el gusto de compartir momentos de vida.*

## ÍNDICE

	PAGINA
1. ANTECEDENTES	
1.1 ANTECEDENTES GENERALES.....	4
1.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICO.....	7
2. JUSTIFICACIÓN.....	13
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	14
4. HIPÓTESIS.....	15
4.1 HIPOTESIS VERDADERA	
4.2 HIPOTESIS NULA	
5. OBJETIVOS.....	16
5.1 OBJETIVO GENERAL	
5.2 OBJETIVOS PARTICULARES	
6. MATERIAL Y MÉTODOS.....	17
7. LOGÍSTICA.....	20
8. BIOÉTICA.....	21
9. RESULTADOS ESTADÍSTICOS.....	22
10. DISCUSIÓN.....	31
11. CONCLUSIONES.....	33
12. BIBLIOGRAFÍA.....	34
13. ANEXOS	
13.1 PALABRAS CLAVE.....	36
13.2 HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS.....	37

## **1. ANTECEDENTES:**

### **1.1 ANTECEDENTES GENERALES.**

Covid 19 es así como llamamos comúnmente a la enfermedad por el virus SARS-Cov-2 el cual fue descubierto y aislado por primera vez en Wuhan, China donde se origina la epidemia de la enfermedad por covid-19. Esta enfermedad parece tener su origen zoonótico, se ha observado, la mayor variedad de coronavirus está presente en los murciélagos, por lo que se infiere que ellos son el principal reservorio de estos virus (1). Antes de hablar de su origen completamente es importante hablar del tipo de virus del cual estamos enfrentando empezamos por mencionar que los coronavirus en son virus envueltos en genomas de ARN no segmentados monocatenarios y de sentido positivo los cuales infectan animales sin embargo se sabe de algunos coronavirus que infectan seres humanos causándonos enfermedades y por sus antecedentes son coronavirus que causan zoonosis y que han puesto en emergencias sanitarias a varias regiones y algunos países.

Los coronavirus tienen una superficie característica que los hace únicos, con una apariencia de corona bajo el microscopio electrónico, razón por la cual llevan el nombre “corona”.

Los virus se van a clasificar en orden, familia, subfamilia, género y linaje según el Comité Internacional de Taxonomía de Virus. Los coronavirus se clasificarán en el orden Nidovirales, familia Coronaviridae, subfamilia Orthocoronavirinae, y se dividen en cuatro géneros Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus y Deltacoronavirus, (2) dentro de los Betacoronavirus encontramos linajes (subgéneros) que son los siguientes: A (Embecovirus), B (Sarbecovirus), C (Merbecovirus), D (Nobecovirus) y E (Hibecovirus). El covid-19 es un virus que de acuerdo a lo anterior lo clasificaremos como en el orden Nidoviral, subfamilia Orthocoronavirinae, genero Betacoronavirus, subgénero Sarbecovirus.

### **Mediadores de la inflamación.**

La inflamación es un mecanismo de defensa del sistema inmune, ante una lesión o una infección por medio del cual se elimina la causa, o con el fin de reparar el tejido dañado. En la respuesta inflamatoria va a participar elementos del sistema inmune por mecanismos de regulación molecular, celular y sistémica; sistemas de órganos de homeostasis estos son el Sistema Nervioso Central y Periférico, Cardiovascular, Endocrino, Hematopoyético e Inmune y otros más. (3).

Cuando la inflamación es leve estos mediadores de la inflamación no son detectables, cuando la inflamación es moderada a severa se presenta una respuesta activa del sistema inmune como sustancias vasoactivas, citocinas, quimiocinas, inmunoglobulinas, selectinas, integrinas, moléculas de adhesión celular, entre otras además de sistemas de cininas, coagulación, complemento y fibrinolítico.

De la antes nombradas tenemos sustancias antiinflamatorias y proinflamatorias.

Las células que van a participar en la respuesta inflamatoria pueden ser de inmunidad innata como neutrófilos, macrófagos, mastocitos, células dendríticas del epitelio que son

las primeras en detectar un daño. También puede participar la inmunidad adquirida por medio de Linfocitos T y B, Inmunoglobulinas entre otras (4).

Al iniciar la inflamación también se inician la producción y liberación de sustancias antiinflamatorias y esto sucede con el fin del estímulo nocivo, la disminución sustancias mediadoras por medio del catabolismo aumentado y aumento de citocinas antiinflamatorias. Sin embargo, sino termina el estímulo nocivo o la infección entonces la respuesta inflamatoria continua como en el caso de el covid moderado a severo siendo de esta manera mayor el daño que el beneficio.

Una infección aguda severa se va continuar con la fase proinflamatoria y liberación de sustancias mediadoras de inflamación con respuesta inmune adecuada, provocando la liberación de hormona liberadora de corticotropina que va su vez estimular la adenohipófisis para producir hormona adrenocorticotropa que va estimular las glándula suprarrenales para liberar adrenalina y noradrenalina para responder ante el agente patógeno paso seguido de no detener la causa se liberen corticoesteroides de las suprarrenales que van a modificar la actividad de los linfocitos T, células NK e inmunoglobulinas con resultados nocivos(5).

### **Fisiopatología del covid-19.**

Como ya comentamos cierta parte de las características estructurales del covid-19 tiene forma esférica irregular con forma de corona, además con diámetro aproximado de 125 nm, conformado por una cadena sencilla de RNA, de polaridad positiva, con 30 000ribonucleotidos aproximadamente, este material genético está envuelto de una estructura proteica la proteína N (nucleocápside) que se une al genoma viral o cadena de RNA se une a la proteína nsp3, para empaquetar el genoma del virus, además de ser antagonista del IFN (interferón); existen otras 3 proteínas estructurales que son esenciales para que el virus se replique, se ensamble e infecte al huésped: la proteína S (espiga) es la encargada de la unión a las células del huésped, tiene proyecciones extracelulares que le dan al virus la apariencia de una corona de picos. La proteína M (membrana) se conforma de tres dominios transmembrana que le dan la forma circular a la partícula viral y se une hacia el interior a la nucleocápside. La proteína E (envoltura) permite el ensamblaje y la liberación extracelular del virus (6,7).

Para ingresar al interior de la célula, generar daño y escapar del sistema inmune el virus de covid-19 es necesario tres proteínas la primera la ECA II que es una proteína de membrana tipo I con receptores en pulmón, corazón, riñón, SNC, endotelio e intestino generalmente asociados a enfermedades cardiovasculares, se une al virus por medio de la proteína S que cuenta con dos subunidades S1 y S2 y la segunda proteína la Serinproteasa Transmembrana (TMPRSS) actuando como cofactor al cribar la proteín S logrando así mayor fusión y liberando de péptidos y permitiendo su ingreso a la célula la entrada es completa tanto viral como la proteína ECA II, recordando que una de las muchas funciones es permitir la transformación de Angiotensina 2 en Angiotensina 1-7 la cual tiene efectos antiinflamatorios, antioxidantes, antifibroticos al bloquear el efecto de la ECA I la cual tiene como función transformar la Angiotensina 1 en Angiotensina 2, la que tiene efectos pro: inflamatorios, fibroticos y oxidantes (8). Otra de las proteínas que permite la internalización celular es la CD147 que se encuentra en el epitelio de la vía

aérea, celular inflamatorias crónicas, células epiteliales, endoteliales y SNC; por tanto aumentada en pacientes con estados proinflamatorios como en fumadores, asmáticos, EPOC, es una glicoproteína transmembrana que también se une a la proteína S. por ambos mecanismos al ingresar a la células se produce más que una apoptosis celular se produce una pyroctosis una muerte celular programada de tipo inflamatoria uno de los mecanismos por los cuales se inicia la tormenta de citoquinas lo cual es una lesión viral directa por inflamación que daña al paciente, este efecto citopático es progresivo.

Otro mecanismo que contribuye a la fisiopatología del covid-19 es que escapa al sistema inmune tanto en la inmunidad innata como adquirida, como ya se sabe parte de la respuesta viral innata esta mediada por INF 1 tanto alfa como beta que son liberados de las células epiteliales y células inflamatorias en las infecciones virales y que se van a unir y a activar receptores de membrana que viajan a el núcleo celular a través de importinas alfa y beta que llevan consigo la proteína de membrana (STAF) que de esta manera en el núcleo se activan factores antivirales de forma que se frena la infección por su parte el virus covid-19 ingresa a la célula se replica generando células estructurales como no estructurales y replicando su material genético para después ensamblarse y salir de la célula e infectar otras células, en este proceso algunas proteínas no estructurales del virus se unen a las importinas ingresan al virus al núcleo celular y ya adentro estas importinas alfa y beta dentro del núcleo se separan liberando la proteína viral la cual inhibiendo y antagonizando la respuesta viral mediada por el INF 1 de esta manera no permite la respuesta del INF 1 alfa y beta al no haber liberación del mismo, la presencia del virus intracelular por este mecanismo también va producir pyroctosis con respuesta inflamatoria disregulada es decir liberación de FNT alfa, IL-7, IL-8, IL-9, mayor liberación de linfocitos LTH2 que de LTH1, lo que provocan la menor liberación de LTH1, los LTH 2 liberan citoquinas como IL-6, IL-10, que son unas de las más dañinas en el covid grave y crítico (8,9). Por su parte los linfocitos LTH1 que promueven la liberación de citoquinas contra el virus o respuesta inmune viral esta disminuidos. Esta respuesta no regulada también provoca parte de la tormenta de citoquinas. Por otra parte, los anticuerpos producidos por la inmunidad adquirida no reconocen a la proteína S del covid 19 por mutaciones presentes debido a la replicación viral rápida produce errores en su replicación, también se debe a formación anticuerpos no neutralizantes en algunos pacientes de esta manera el virus escapa a el sistema inmune y favoreciendo la infección (10).

## 1.2 ANTECEDENTES ESPECIFICOS

El sistema inmune en el ser humano tiene características muy complejas de respuesta ante estímulos nocivos que van desde la protección mecánica en distintos aparatos y sistemas del organismo como la piel y faneras, mucosas, entre otros el sistema inmune a nivel sérico se activa cuando estas respuestas de defensa mecánica fueron rebasadas entonces podemos distinguir entre dos tipos de respuesta inmunológica la respuesta innata y la respuesta adquirida.

Muchos componentes celulares (p. ej., el complemento, las citocinas y los reactantes de fase aguda) también participan en la inmunidad innata y adquirida. Sabemos que la respuesta inflamatoria es un proceso originado por diversas causas por lo que no es razonable esperar que una sola prueba de laboratorio nos refleje cada una de las causas. Independientemente de la causa que origine la respuesta inflamatoria esta respuesta o reacción inflamatoria va valerse de mecanismos en común, por lo que las pruebas de laboratorio que la cuantifican la inflamación no nos dan la etiología del problema.

Los reactantes de fase aguda más utilizados en la enfermedad por Covid-19 son: biomarcadores hematológicos como recuento de leucocitos, neutrófilos, linfocitos, eosinófilos, plaquetas; biomarcadores bioquímicos como alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), creatina quinasa (CK), lactato deshidrogenasa (LDH), biomarcadores de coagulación como Tiempo de Protrombina (TP), y Dimero D; biomarcadores inflamatorios como velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva (PCR), procalcitonina (PCT), interleucinas (IL), ferritina sérica y posibles nuevos biomarcadores relación neutrófilos linfocitos (NLR), relación monocitos linfocitos (MLR), angiotensina II.

Inmunidad innata es una respuesta que presenta el individuo ante un agente invasor (antígeno) y esta respuesta va estar mediada por distintos componentes entre los cuales los que nos competen nuestro tema de estudio como son células fagocíticas (**neutrófilos**, monocitos, macrófagos entre otros), células linfoides innatas (células natural killer), **leucocitos** polimorfonucleares (neutrófilos, eosinófilos, basófilos, mastocitos) y mononucleares (monocitos, macrófagos) que liberan mediadores de la inflamación ante un agente invasor.

Los neutrófilos, eosinófilos y basófilos llamamos a las células blancas (leucocitos) de defensa que se originan de la célula mieloide y estas de la célula madre sanguínea que también da origen a la célula madre linfoide dando origen a los linfocitos que van a conformar los glóbulos blancos de defensa. Por otro lado, las plaquetas también originarias de la célula madre mieloide tiene su origen en los megacariocitos que a su vez está regulado por la trombopoyetina (hormona producida por hígado y riñones), la función plaquetaria consiste en mantener el sistema circulatorio por medio de la formación de trombos, cuando existe lesión del endotelio de los vasos sanguíneos y, por el contrario, la formación de trombos es inhibida en el caso de no existir daño en el endotelio.

Los rangos normales pueden variar de acuerdo a cada laboratorio pero la cifras estándar a manejar son: leucocitos de 3.5 a 11.000/ mL, neutrófilos de (40% a 75%) 1500 a 7000/uL, neutrófilos en banda ( 0 a 11%) de menos de 100 a 800/uL, neutrófilos segmentados o maduros (40 a 74%) de 2000 a 6000/uL, linfocitos (12% a 46%) de 1000 a 4200/uL, monocitos (1% a 3%) de 100 a 800/uL, eosinófilos (0 a 7%) menor de 100, basófilos de (menos de 10% a 20%) de 10 a 10/ uL, plaquetas de 150 000 a 450 000/mL, Hb 12.7 a 17gr/L, VSG menos de 20 000mL/h, HCM 27 a 32 pg, VCM 78 a 100fL, RBC 4.300 000 a 5900.000/ mL.(11)

### **Plaquetas:**

Tienen forma de discos pequeños que miden de 1 a 4 micras de diámetro, los que se forman a partir de los megacariocitos que son células hematopoyéticas de la médula ósea.

Las plaquetas tienen características interesantes. En el citoplasma contienen:

- a) moléculas de actina y miosina, parecidas a las musculares, otra proteína contráctil que es la trombostenina;
- b) restos de retículo endoplásmico y Aparato de Golgi estos sintetizan enzimas y además almacenar iones calcio;
- c) mitocondrias y sistemas enzimáticos que forman (ADP y ATP) adenosintrifosfato y bifosfato de adenosina;
- d) un sistema enzimático para la síntesis prostaglandinas con efectos vasculares localizados y en otros tejidos;
- e) proteína llamada factor estabilizador de fibrina;
- f) factor de crecimiento que repara el sitio dañado.

Su membrana superficial contiene:

- a) una capa de glucoproteínas que impide su unión a endotelio sano y facilita la adherencia en tejido dañado y más en presencia de colágeno en la profundidad de la pared vascular;
- b) cantidades grandes de fosfolípidos que activan muchas fases en la coagulación.

Lo que hace a las plaquetas muy activas por su conformación, tiene una vida media de entre 8 a 12 días, se eliminan del torrente circulatorio por medio de macrófagos.

Mecanismo de acción de las plaquetas es prácticamente por sus características mencionadas, al unirse a la zona dañada inicialmente la zona de colágeno de la pared

vascular cambian su forma física totalmente se empiezan a ensanchar, formando pseudópodos en su superficie, sus proteínas contráctiles se contraen con gran fuerza, sus gránulos desprenden factores activos, se adhieren con más fuerza al colágeno junto con la proteína factor de von Willebrand, secretan grandes cantidades de ADP, las enzimas plaquetarias forman Tromboxano A<sub>2</sub>, posteriormente el Tromboxano más ADP activan más plaquetas cercanas provocando mayor adherencia plaquetaria produciendo así el tapón plaquetario, después de agregan fibrina formando así un verdadero tapón poco flexible (12).

De forma natural continuamente se forman microcisuras en los conductos sanguíneos que ocurre múltiples ocasiones día con día y se van cerrando regularmente por las plaquetas que se fusionan a el endotelio formando membranas adicionales. Sin embargo, en pacientes con baja de plaquetas se forman incontables zonas de hemorragia.

El mecanismo de taponamiento plaquetario es extremadamente importante para cerrar las roturas diminutas en los vasos sanguíneos muy pequeños que ocurren centenares de veces diariamente. De hecho, múltiples agujeros pequeños en las propias células endoteliales se cierran con frecuencia mediante plaquetas que se funden en realidad con las células endoteliales para formar membranas celulares endoteliales adicionales. Literalmente, cada día se desarrollan miles de zonas hemorrágicas pequeñas bajo la piel y a través de los tejidos internos de una persona que tenga pocas plaquetas.

De manera global podemos decir que en la sangre tenemos componentes que favorecen la coagulación y componentes que evitan la coagulación, es decir procoagulantes y anticoagulantes existe un equilibrio a favor del sistema anticoagulante y cuando existe daño se desencadena un aumento en las sustancias procoagulantes y se inicia a grandes rasgos un conjunto de procesos complejos como la cascada de la coagulación, activador de protrombina, protrombina, trombina, fibrinógeno, fibrina, que se unen a plaquetas, células sanguíneas y plasma para finalmente formar el coágulo (13).

En los pacientes con Covid-19 existe un proceso inflamatorio severo en el organismo sobre todo en pacientes graves en los cuales se presenta aumento de citocinas como el factor de necrosis tumoral alfa de IL1 e IL6 entre otras. La IL6 es fundamental al activar la coagulación. La IL1 y el FNT alfa suprimen las vías endógenas de la anticoagulación. Estos pacientes presentan alteraciones respiratorias importantes y con ello son pacientes en reposo y junto con ello el daño vascular severo por el proceso inflamatorio aumenta más el riesgo de trombosis. La lesión a los vasos por el proceso inflamatorio también se debe a la gran activación de numerosas plaquetas la cual es intermediada por el factor de Von Willebrand así como de fibrinólisis importante. (14)

## **Neutrófilos:**

Los leucocitos son células de la sangre que hacen actividades de protección en el organismo ya sea por respuesta inespecífica o específica. La primera correspondería a los procesos inflamatorios agudos y la segunda a la respuesta adquirida. Los leucocitos van a realizar en ambas acciones para mantener el organismo integro. Se van a nombrar en base a presencia o no de granulaciones en su citoplasma en Granulocitos (Neutrófilos, Basófilos, Eosinófilos) y Agranulocitos (Linfocitos y Monocitos) por una forma de núcleo se dividen en Polimorfonucleares (Neutrófilos, Basófilos y Eosinófilos) y Mononucleares (Linfocitos y Monocitos).

Los Neutrófilos van a realizar funciones fagocíticas y de destrucción de microorganismos y esta función va a realizarse de acuerdo a sus cifras en sangre o si su funcionalidad es adecuada. Presentan un núcleo alargado entre 3 o 5 lóbulos con gránulos en el citoplasma, se mueven e introducen gérmenes mediante prolongaciones llamadas pseudópodos, por fagocitosis. Se van a formar en medula ósea y en su mayoría se resguardan para salir cuando son requeridos. La vida media de los neutrófilos en sangre es de 4 a 8 horas y de 4 a 5 en tejidos almacenados, cuando son requeridos este promedio de vida se reduce, realiza su función y se mueren.

Los neutrófilos y los monocitos pasan a través de los poros de vasos sanguíneos por diapédesis es decir por poros más pequeños su mismo tamaño al comprimirse durante este proceso. Pueden ejercer sus funciones por los diferentes tejidos por desplazamiento ameboide y se desplazan a los lugares requeridos mediante quimiotaxis. Los neutrófilos presentan mayor demanda hacia tejidos lesionados o incrementos de sustancias inflamatorias como TNF, IL(s), factores estimulantes de colonias que provocan el desplazamiento de un gran número de neutrófilos y monocitos para ayudar a eliminar lo que origina la inflamación (15).

En el Covid-19 existe una oleada de sustancias inflamatorias en el pulmón y otros órganos lo cual desata un incremento de neutrófilos en la circulación lo cual los hace participar muy importantes en la inflamación severa y su incremento disregulado los hace también participar en la trombosis de estos pacientes, por lo cual se observa neutrofilia en gran cantidad de pacientes con Covid-19 en donde el proceso inflamatorio es marcado, los neutrófilos liberan una malla de ADN que contiene histonas y proteínas antimicrobianas que se libera por los neutrófilos al espacio extracelular atrapando gérmenes entre agentes y enzimas inflamatorias que al adquirir tamaño importante no pueden ser fagocitadas contribuyendo en procesos tromboticos.

## Linfocitos

Los linfocitos se expresan de manera importante en los procesos infecciosos y de inflamación ante agentes nocivos. La inmunidad tiene la capacidad de crear linfocitos especializados en una inmunidad específica frente a microorganismos agresores a la cual se llamará inmunidad adaptativa que genera anticuerpos, linfocitos activados para enfrentar microorganismos agresores o toxinas. Inmunidad humoral por el linfocito b que produce anticuerpos y la inmunidad adquirida por linfocitos T especializados en destruir agentes extraños. Los linfocitos nacen en la médula ósea, se mueven hacia el timo donde se desarrollan en linfocitos T, migran a tejido linfático. La otra generación de linfocitos llamados Linfocitos B forman anticuerpos se procesan en hígado en la vida fetal y al final de la etapa fetal en médula ósea, estos atacan a microorganismos en forma directa o por medio de estimulación del sistema de complemento.

En los pacientes con Covid-19 se observa una gran disminución de los linfocitos en sangre nos e sabe el mecanismo exacto sin embargo pudiera ser por la migración de estos a sangre en tejidos dañados principalmente a pulmón y se incrementan cuando la carga viral del paciente es menor. Por lo cual se ha tomado como un predictor de malignidad casi todos los índices nuevos de predictores para Covid-19 (16).

## Neutrófilos – Linfocitos – Plaquetas.

Los pacientes con covid-19 muestran alteraciones significativas en recuento sérico de **neutrófilos, linfocitos y plaquetas** entre muchos más estudios utilizados para predecir la evolución de la enfermedad por covid-19 y aún más en los pacientes con neumonía, en estudios realizados en china se encontró que el INL muestra valores más elevados en los pacientes contagiados que los que no presentaban enfermedad y que el INP presentaban disminución importante en el número de plaquetas y mayor que la de linfocitos lo que nos da la seguridad que la trombocitopenia debería de tener más importancia en los pacientes con covi-19. Se afirma que en INP y el INL son importantes en el momento del diagnóstico y del seguimiento de estos pacientes como lo recomienda el autor Dingo et al (17,18).

Las manifestaciones clínicas más frecuentes que se encuentran en los pacientes con covid-19 con neumonía en sus inicios coinciden con las mismas que aparecen en otras bibliografías y son las siguientes: tos seca, cefalea, fiebre, fatiga, disnea, odinofagia, diarrea, conjuntivitis, tos productiva, rinorrea entre las más frecuentes (19,20).

Los pacientes con neumonía por covid-19 en su mayoría presentan alguna comorbilidad como puede ser: sobrepeso, obesidad, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica, hipotiroidismo, VIH. A esto le agregamos que su mayoría presentan descontrol de sus enfermedades y falta de inmunización contra la covid-19 (21).

## **Nuevos Índices predictores de gravedad: INL – INP.**

Se han creado varias estrategias para detectar a tiempo casos graves de Covid\_19 entre ellos uno de los más comunes y frecuentes INL y IPL ya que están compuestos por elementos que se encuentran alteraciones en la gran mayoría de los pacientes con Covid-19 graves.

El Índice o relación de entre elementos como son Neutrófilos, Linfocitos y Plaquetas se obtiene al realizar una división entre ellos tomando en cuenta al numerados o denominados un elemento en común.

En nuestro caso comparamos la efectividad de índice o relación entre Neutrófilos, Plaquetas y Linfocitos dejando como numerador a los neutrófilos. Para determinar el grado de predicción asociándolo a linfopenia y plaquetopenia.

**INL** – Neutrófilos totales en la Biometría Hemática entre los Linfocitos totales en la Biometría Hemática.

**INP** – Neutrófilos totales en la Biometría Hemática entre las plaquetas totales en la Biometría Hemática.

## 1. JUSTIFICACIÓN:

La pandemia actual del covid-19 (SARS-COV-2), al igual que todas las pandemias que han marcado la historia de la humanidad, ha causado cambios importantes en todos niveles, pero sin duda nos ha mostrado cómo un virus puede ocasionar cambios en la forma de vida y convivencia del ser humano. Por lo cual salud es y será siempre prioridad en todos los ámbitos.

La OMS declaró del día 11 de marzo de 2020 al covid-19 como pandemia. Ya a un año de la pandemia las cifras mundiales eran de 118,901 581 casos con una cantidad de 2, 637 537 muertes, con un índice de mortalidad de 2.2% mientras para la misma fecha México contaba con un índice de letalidad de 9.8 muertes por cada 100 pacientes contagiados de covid-19 la más alta a nivel mundial, esta explica en gran medida las repercusiones económicas, sociales y psicológicas en nuestro país que han hecho que no solo optimicemos recursos ante la enfermedad para la cual no estábamos preparados sino evitar gastos innecesarios la biometría hemática completa es un estudio que esta alcance de nosotros y a un costo mínimo en comparación con otros predictores.

Por lo cual debemos de considerar que nuestro estudio es un estudio de bajo costo con gran oportunidad además de ayudar a prevenir complicaciones y muertes en pacientes covid-19 que sean atendidos en tiempo y forma adecuada.

## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Se han hecho estudios y se ha observado que el índice de mortalidad aumenta de acuerdo a la edad de los pacientes y cuando estos presentan comorbilidades sin embargo los pacientes que se complicaron o murieron en su mayoría al realizar estudios presentaron elevación sérica de estudios predictores de mal pronóstico, por lo cuando estos estudios predictores de mal pronóstico son detectados a tiempo nos ayudaran a prevenir las complicaciones y la muerte de muchos pacientes por lo cual podemos anticiparnos al tratamiento enérgico del paciente covid-19 y por lo cual nos hacemos la siguiente pregunta:

¿Cuál es mejor predictor de gravedad y mortalidad en los pacientes con covid-19 al comparar la diferencial de Neutrófilos Plaquetas vs la diferencial de Neutrófilos Linfocitos?

### **3. HIPOTESIS:**

#### **4.1 HIPOTESIS VERDADERA**

La diferencial de Neutrófilos Plaquetas es mejor predictor de la evolución de la enfermedad por Covid-19 que la diferencial Neutrófilos Linfocitos.

#### **4.2 HIPOTESIS NULA**

La diferencial de Neutrófilos Plaquetas es igual predictor de la evolución de la enfermedad por Covid-19 que la diferencial Neutrófilos Linfocitos.

## **5 OBJETIVOS:**

### **5.1 OBJETIVO GENERAL**

Comparar los valores de la diferencia de Neutrófilos Plaquetas contra la diferencial de Neutrófilos Linfocitos en la evolución de la enfermedad por covid 19.

### **5.2 OBJETIVOS PARTICULARES**

- 1.- Medir los niveles séricos de Neutrófilos en los pacientes con covid-19 a su ingreso y a los 5 días de ingreso hospitalario.
- 2.- Medir los niveles séricos de Linfocitos en los pacientes con covid-19 a su ingreso y a los 5 días de ingreso hospitalario.
- 3.- Medir los niveles séricos de Plaquetas en los pacientes con covid 19 a su ingreso y a los 5 días de ingreso hospitalario.
- 4.- Evaluar y comparar resultados de predictores de la diferencial de Neutrófilos Plaquetas vs la diferencial de Neutrófilos Linfocitos en pacientes con covid-19.

## **6. MATERIAL Y METODOS:**

**6.1. TIPO DE ESTUDIO:** Cuantitativo.

### **6.1.1.- CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO:**

Por la participación del investigador: el estudio es observacional.

Por la temporalidad: el estudio es prospectivo.

Por el propósito del estudio: es descriptivo y analítico.

Por la medición: es longitudinal.

**6.2. UBICACIÓN ESPACIO-TEMPORAL:** El estudio se llevará a cabo en el Hospital General Zona Norte de Puebla, en el periodo marzo- noviembre 2021.

### **6.3. ESTRATEGIA DE TRABAJO:**

Se solicita laboratorio de análisis clínico de todos los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión de neumonía por covid-19 durante el periodo de estudio.

Los datos de los expedientes serán concentrados en el formato de recolección de datos que consistirá en obtener la fecha de ingreso, las variables sociodemográficas, causas de diagnóstico de neumonía por covid 19, tipo de estudio predictivo, valores séricos de Neutrófilos, Linfocitos y Plaquetas, las comorbilidades en control asociadas al diagnóstico de covid-19.

### **6.4. MUESTREO:**

#### **6.4.1. DEFINICIÓN DE LA UNIDAD DE POBLACIÓN.**

La unidad de población del presente estudio se conformará con aquellos pacientes con diagnóstico de neumonía por covid-19.

#### **6.4.2. SELECCIÓN DE LA MUESTRA.**

Todos los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión.

### **6.4.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LAS UNIDADES DE MUESTREO.**

#### **6.4.3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.**

Pacientes con expediente clínico.

Todos los pacientes que cumplan con los criterios de diagnóstico de neumonía covid 19.

Pacientes de 18 a 90 años.

Género: ambos.

Pacientes con IMC mayor de 18 y menor de 40.

Tiempo de evolución clínica menor a 10 días.

Pacientes con valoración ASA I, ASA II y ASA III.

Pacientes que acepten participar en el estudio.

#### **6.4.3.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.**

Pacientes con cardiopatías.

Pacientes con falla renal crónica.

Pacientes con de alteraciones de la coagulación previa.

Pacientes con alteraciones del sistema inmunológico previo.

#### **6.4.3.3. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.**

Pacientes que fallecieron.

Pacientes con muestras mal tomadas.

Pacientes sin resultados de laboratorio.

### **6.4.4. DISEÑO Y TIPO DE MUESTREO.**

Estudio probabilístico, se revisarán expedientes clínicos seleccionados de acuerdo a la unidad de población y selección de la muestra. Obteniendo datos en libreta de recolección de datos, en una base de datos, se utiliza fórmula para estudio, se realiza análisis descriptivo y estadístico para tener resultados, realizar una discusión y las conclusiones.

## 6.5.- DEFINICIÓN DE VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN:

<b>Variable</b>	<b>Tipo</b>	<b>Escala</b>	<b>Medición</b>
Covid-19 leve	Cuantitativa	De razón	Si o No
Genero	Cualitativa	Nominal	Femenino o Masculino
Edad	Cuantitativa	De razón	Años
IMC	Cuantitativa	De razón	Kg/m2
Tiempo de estancia hospitalaria	Cuantitativa	De razón	Días
Tiempo de evolución	Cuantitativa	De razón	Días
Escala de valoración ASA	Cuantitativa	De razón	Estadio I o II

## 6.6. MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Libreta de recolección de datos.

## 6.7. TÉCNICA Y PROCEDIMIENTOS:

**Formula ocupada para la diferencial**

**Valor absoluto de neutrófilos entre el valor absoluto de linfocitos  
Valor absoluto de neutrófilo entre valor absoluto de plaquetas.**

## 7. LOGÍSTICA:

### 7.1.- RECURSOS HUMANOS:

Autor y Directora de tesis.

### 7.2.- RECURSOS MATERIALES:

Expediente clínico, estudios de laboratorio, libreta de recolección de datos, computadora procesadora de datos, Biometría Hemática Completa, Correlación de Pearson, Rho de Spearman.

### 7.3.- RECURSOS FINANCIEROS:

No se requiere ya que solo es recolección de datos y análisis.

### 7.4.- CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:

ACTIVIDADES	AÑO 2021						
	Meses						
	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	A-S-O.	Nov.-Dic
Elaboración Y Aceptación de protocolo.	X						
Recolección de información.	X	X	X	X	X		
Organización de información				X	X		
Análisis de información					X	X	X
Procesamiento de información						X	X
Elaboración de documento preliminar						X	X
Presentación final.							X

## 8. BIOETICA:

La atención médica se llevará a efecto de conformidad con los principios científicos y éticos que orientan la práctica médica tal como lo marca el Artículo 9º del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Prestación de Servicios de Atención Médica el 17 de Julio del 2018.

La realización de este estudio contiene las bases éticas que marca la ética médica respetar el derecho del paciente a la confidencialidad, así como el médico debe esforzarse por utilizar los recursos de salud de la mejor manera para beneficio de los pacientes y su comunidad, respetar el derecho del paciente competente a aceptar o rechazar un tratamiento esto basado en el Código Internacional de Ética Médica, adoptado por la 3ª. Asamblea General de la AMM, Londres Inglaterra en octubre de 1949 y enmendado por la 22 Asamblea Médica Mundial, Sídney en Australia en agosto de 1968, y la 57ma. Asamblea General de la AMM en Pilanesberg en Sudáfrica en octubre del 2006.

Se tomaron en cuenta los principios de la ética en todo momento como son el principio de beneficencia, autonomía, justicia y no maleficencia. Tal como lo hace el Informe Belmont estadounidense que identifica estos principios básicos a tomar en cuenta en toda investigación biomédica. De manera que el diseño de la investigación sea acertado y que los investigadores sean competentes, para realizar la investigación como para salvaguardar el bienestar de las personas que participan en ella.

El proceso de informar a los participantes de un estudio o procedimiento medico se considera uno de los principios de autonomía que obliga a la selección equitativa de los sujetos de la investigación, este estudio tiene un nivel de riesgo mínimo ya únicamente observamos resultados de estudios de laboratorio y medimos algunas variables por consulta de expedientes clínicos (Aarons, 2017), sin técnicas invasivas al paciente.

## 9. RESULTADOS ESTADISTICOS:

La diferencial de neutrófilos plaquetas vs la diferencial de neutrófilos linfocitos como predictor de gravedad en pacientes con COVID-19.

Ho: Es igual.

Ha: La diferencial de neutrófilos plaquetas es mejor predictor de evolución de la enfermedad por covid 19 que la diferencial neutrófilos linfocitos

Objetivo general:

Comparar los valores de la diferencial de neutrófilos plaquetas vs diferencial neutrófilos linfocitos en la evolución de la enfermedad por covid 19

Objetivos específicos

Medir niveles séricos de neutrófilos al día 1 y 5

Medir niveles séricos de plaquetas

Medir niveles de linfocitos

Comparar resultados.

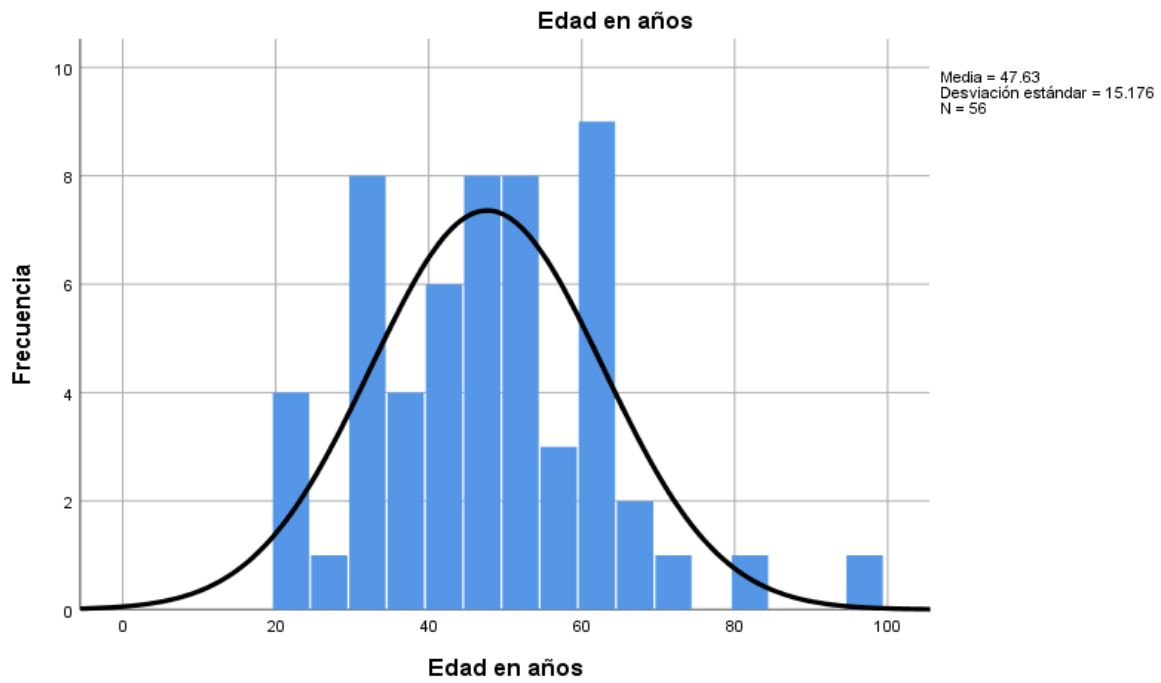
Evaluar y comparar los resultados de ambas diferenciales.

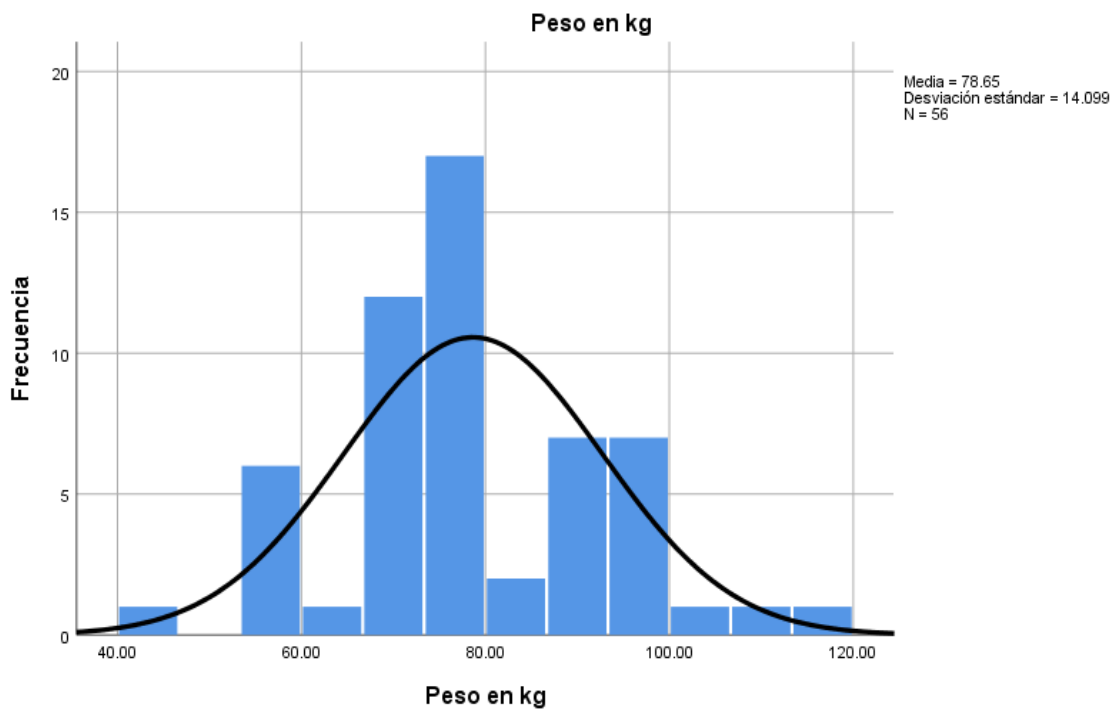
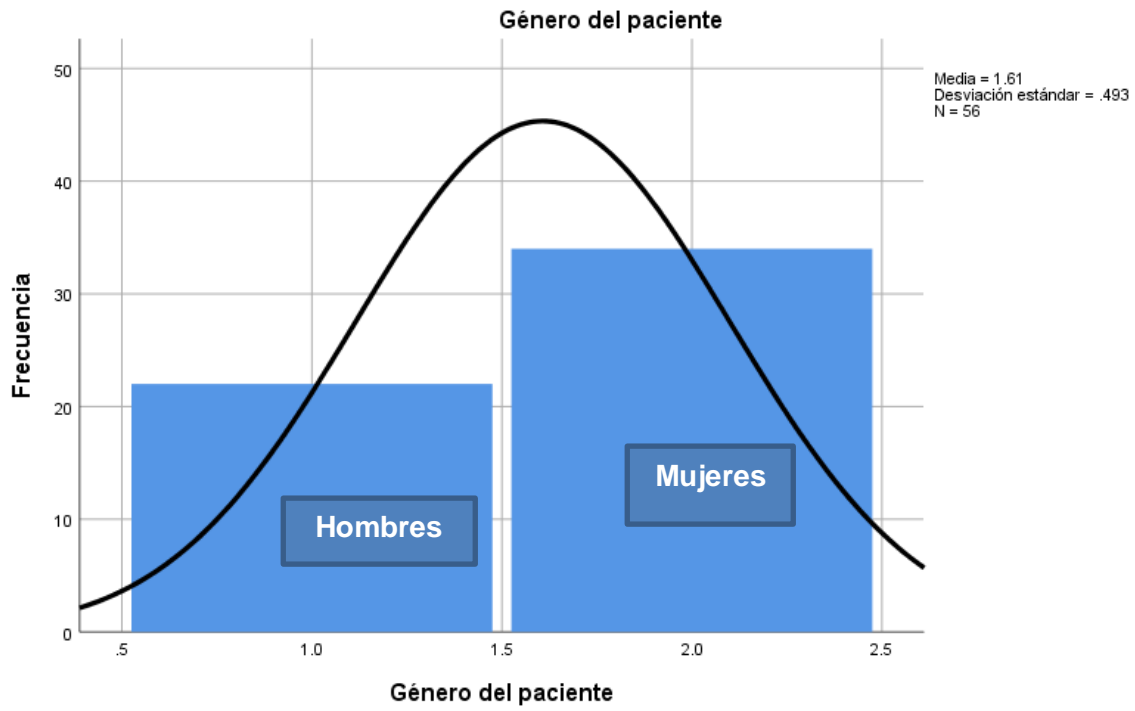
Análisis descriptivo:

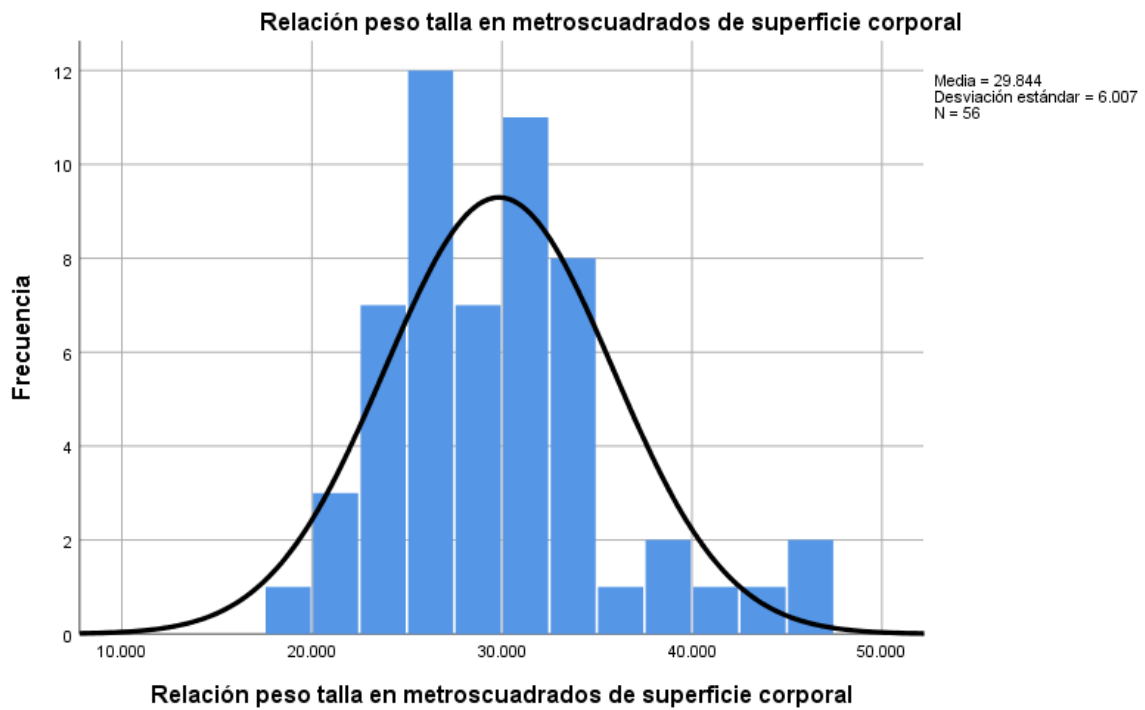
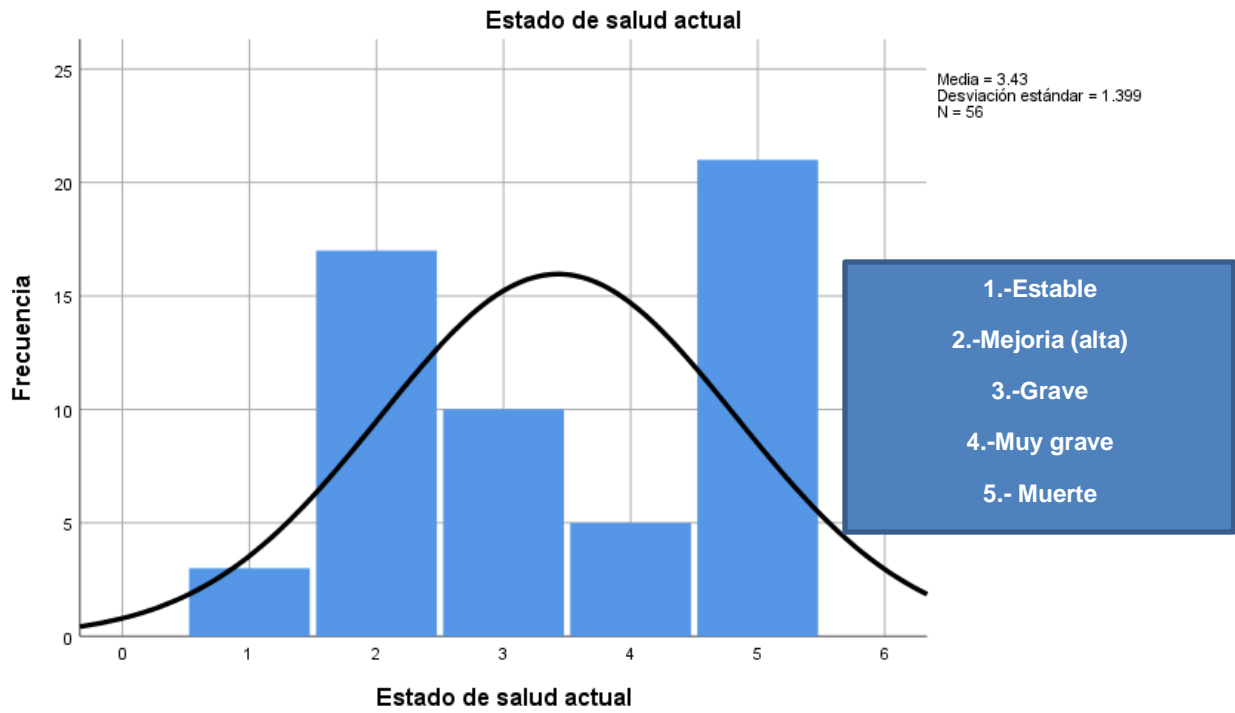
<b>Estadísticos</b>						
		Edad en años	Género del paciente	Peso en kg	Estado de salud actual	Relación peso talla en metros cuadrados de superficie corporal
N	Válido	56	56	56	56	56
	Perdidos	1	1	1	1	1
Mediana		46.00	2.00	76.4000	3.00	29.26000
Desv. Desviación		15.176	.493	14.09851	1.399	6.007358

### Estadísticos

		Relación N-P inicial	Relación N-P subsecuente	Relación N-L inicial	Relación N-L subsecuente	Concentración de Dímero D plasmática
N	Válido	56	56	56	56	56
	Perdidos	1	1	1	1	1
Mediana		.03000	.04300	11.58000	12.95000	573.00000
Desv. Desviación		.385937	.084641	10.581510	14.927032	4582.759322







Análisis Inferencial:  
Comparación de medias con t de student para muestras relacionadas

**Prueba de muestras emparejadas**

	Diferencias emparejadas					t	Gl	Sig. (bilateral)
	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio	95% de intervalo de confianza de la diferencia				
				Inferior	Superior			
Par 1 INPi – INLi-	-13.4909	10.616208	1.418650	-16.334003	-10.647925	-9.510	55	.000
Par 2 INPs – INLs	-16.1140	14.925205	1.994464	-20.111067	-12.117075	-8.079	55	.000

Evaluamos la distribución de la muestra:

**Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra**

		Relación neutrófilos- plaquetas inicial	Relación neutrófilos- plaquetas subsecuente	Relación neutrófilos- linfocitos inicial	Relación neutrófilos- linfocitos subsecuente	Estado de salud actual
N		56	56	56	56	56
Parámetros normales <sup>a,b</sup>	Media	.11243	.06841	13.60339	16.18248	3.43
	Desv. Desviación	.385937	.084641	10.581510	14.927032	1.399
Máximas diferencias extremas	Absoluto	.426	.285	.143	.177	.244
	Positivo	.426	.285	.143	.177	.203
	Negativo	-.393	-.245	-.127	-.139	-.244
Estadístico de prueba		.426	.285	.143	.177	.244
Sig. asintótica(bilateral)		.000 <sup>c</sup>	.000 <sup>c</sup>	.006 <sup>c</sup>	.000 <sup>c</sup>	.000 <sup>c</sup>

- La distribución de prueba es normal.
- Se calcula a partir de datos.
- Corrección de significación de Lilliefors.

Por tanto, evaluamos con correlación de Spearman:

Correlación entre la diferencial de plaquetas/neutrófilos con estatus del paciente

### Correlaciones

			Relación neutrófilos- plaquetas inicial	Estado de salud actual
Rho de Spearman	Relación neutrófilos- plaquetas inicial	Coeficiente de correlación	1.000	.359**
		Sig. (bilateral)	.	.007
		N	56	56
	Estado de salud actual	Coeficiente de correlación	.359**	1.000
		Sig. (bilateral)	.007	.
		N	56	56

\*\* . La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

Podemos afirmar con un 95% de confianza que hay relación entre la relación neutrófilos-  
plaquetas al primer día de ingreso hospitalario con el estatus del paciente con un p valor  
de .007 con una correlación de Spearman del 36%, para una asociación baja.

### Correlaciones

			Estado de salud actual	Relación neutrófilos- plaquetas subsecuente
Rho de Spearman	Estado de salud actual	Coeficiente de correlación	1.000	.425**
		Sig. (bilateral)	.	.001
		N	56	56
	Relación neutrófilos- plaquetas subsecuente	Coeficiente de correlación	.425**	1.000
		Sig. (bilateral)	.001	.
		N	56	56

\*\* . La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

Y ésta correlación incrementa a moderada a los 5 días de la medición con una correlación  
de Spearman de .425 para establecer una asociación positiva moderada con un p valor  
de .001

En cuanto a Correlación entre índice de neutrófilos-linfocitos y estatus del paciente tenemos:

### Correlaciones

				Estado de salud actual	Relación neutrófilos-linfocitos inicial
Rho de Spearman	Estado de salud actual	Coefficiente de correlación		1.000	.258
		Sig. (bilateral)		.	.055
		N		56	56
	Relación neutrófilos-linfocitos inicial	Coefficiente de correlación		.258	1.000
		Sig. (bilateral)		.055	.
		N		56	56

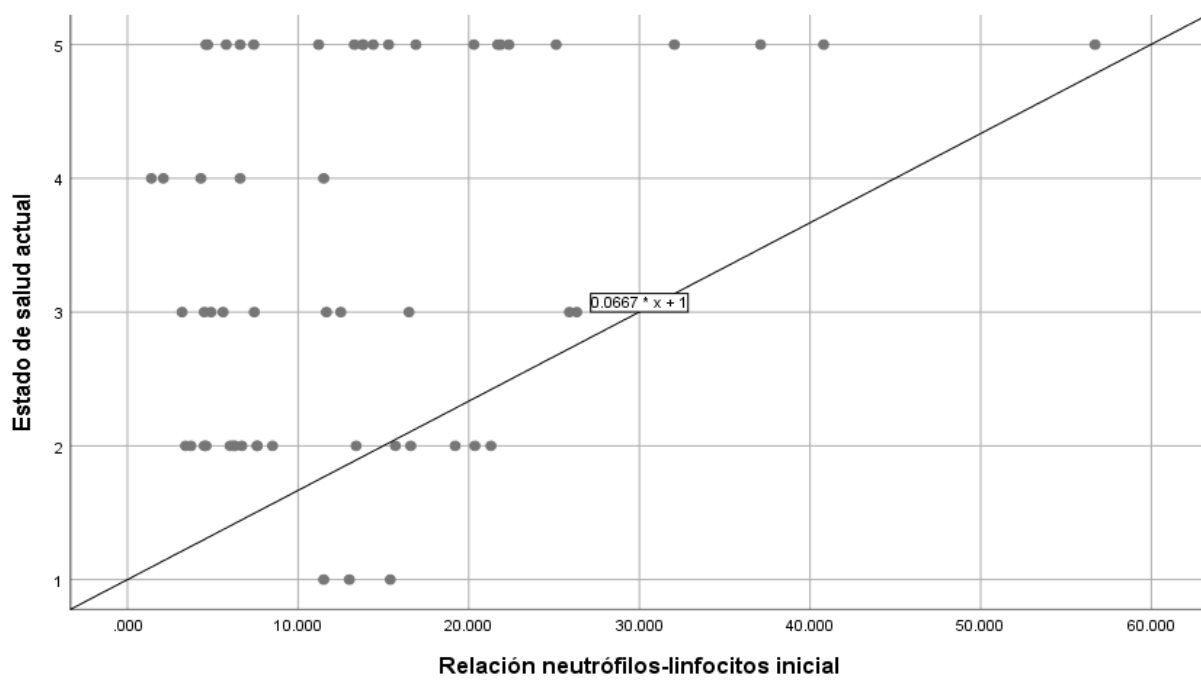
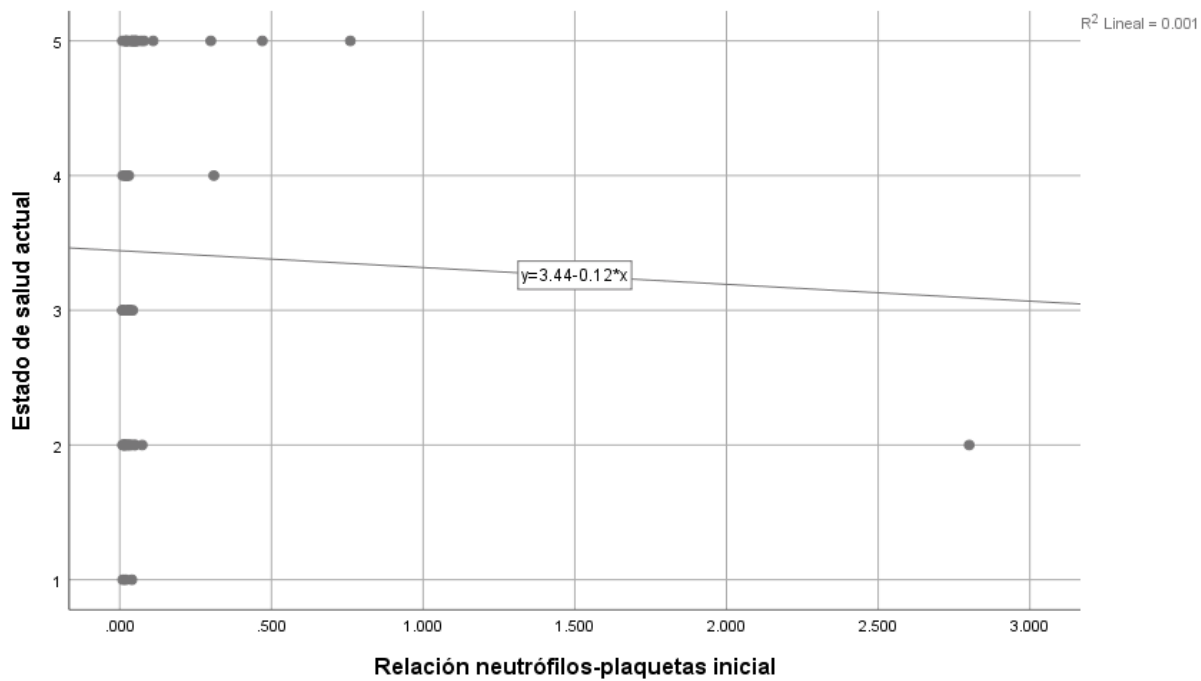
Con un nivel de confianza del 95% con un coeficiente de Spearman de .258 con un p valor de 0.55, podemos decir que no hay correlación entre relación neutrófilos-linfocitos y estado del paciente en el primer día de estancia hospitalaria y a los 5 días observamos:

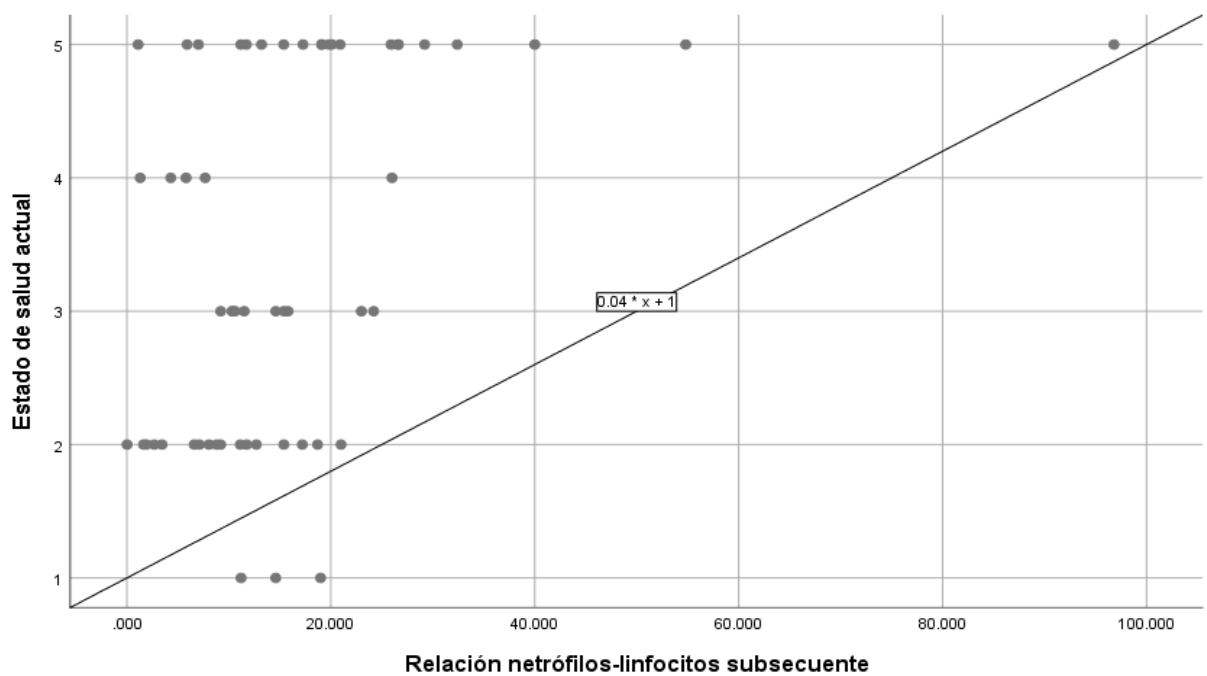
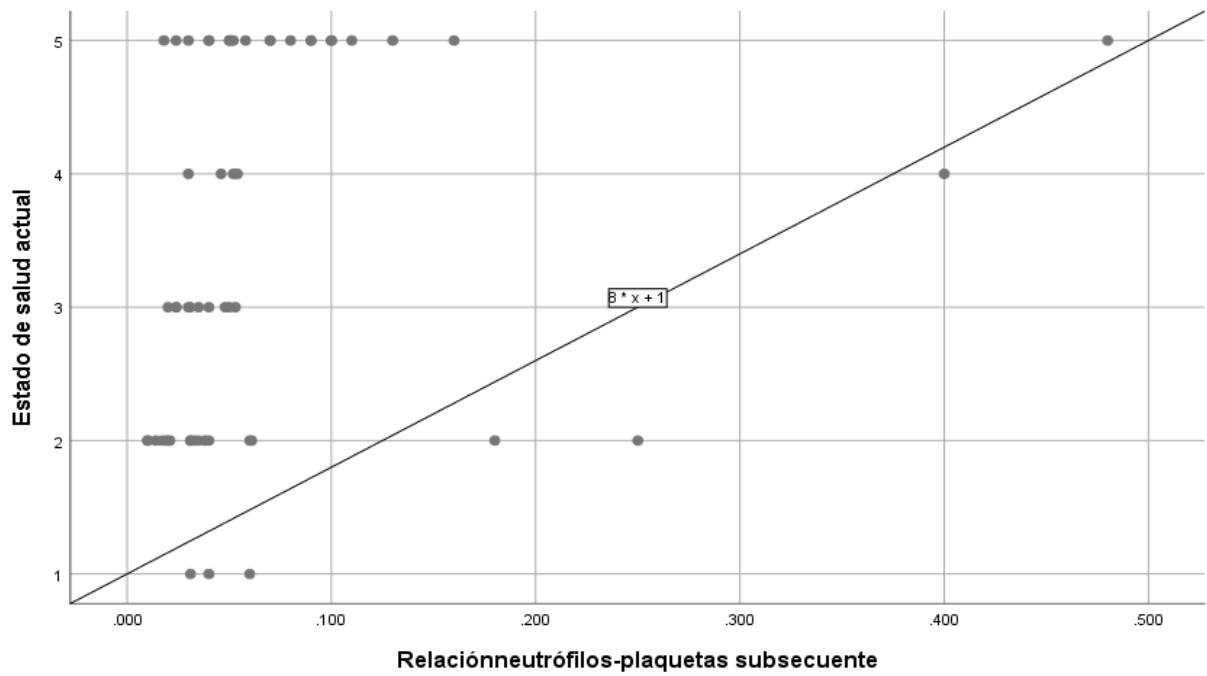
### Correlaciones

				Estado de salud actual	Relación neutrófilos-linfocitos subsecuente
Rho de Spearman	Estado de salud actual	Coefficiente de correlación		1.000	.405**
		Sig. (bilateral)		.	.002
		N		56	56
	Relación neutrófilos-linfocitos subsecuente	Coefficiente de correlación		.405**	1.000
		Sig. (bilateral)		.002	.
		N		56	56

\*\* . La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

Y aquí observamos que si hay asociación entre relación neutrófilos-linfocitos y estado del paciente a los 5 días de estancia hospitalaria, con un coeficiente de Spearman de .405 con una asociación positiva moderada con un p valor de .002





## 10. DISCUSIÓN:

La comparación asociación INP en pacientes positivos a enfermedad por Covid-19 que fueron ingresados a hospitalización contra índice INL observamos mayor asociación inicial para el INP que para el INL, comparado con el estudio subsecuente que se realiza en nuestro estudio se observa incremento en ambos índices. Coincidimos con la literatura en que el INL se incrementa en pacientes graves sin embargo INP presenta asociación importante para casos que la postre se presentaron de forma grave y observando aumento y mayor asociación en la toma subsecuente.

En cuanto la relación INL es un índice bastante estudiado en varios países el cual se encuentra bastante elevado en paciente con diagnóstico de covid-19 grave como lo menciona uno de numerosos estudios como valor diagnóstico y predictivo (22).

Henry et al (23) concluyen en un meta análisis de 21 estudios con 3377 Covid-19 positivos con enfermedad grave y mortal los cuales aumentaron los niveles de leucocitos, disminuido el recuento de linfocitos y plaquetas comparados con pacientes no graves y sobrevivientes. Lo cual coincide totalmente con nuestro estudio.

La Relación Neutrófilos Linfocitos en el ingreso de pacientes con el diagnóstico Neumonía por Covid-19 muestran cambios significativos en relación a estudios subsecuentes. En las últimas décadas las investigaciones demuestran que la relación neutrófilos linfocitos es un índice predictivo eficaz para procesos de sepsis en nuestro estudio los cambios fueron relevantes en pacientes críticos y muestran alteraciones propias del proceso inflamatorio y van en relación a la gravedad del padecimiento pero aunando este índice a los Índices de Neutrófilos Plaquetas nos ayuda aún más a identificar de manera precoz la gravedad de la enfermedad y que cuando estos índices presentan aumentos importantes estamos ante un caso de enfermedad grave por lo tanto tomar en cuenta desde su inicio ambos son eficaces para predecir el curso de la enfermedad. Los porcentajes de elevación de índices con respecto a pacientes críticos si comparamos los índices es mayor para INP que para el INL.

En nuestro estudios se observa elevación importante del INP desde el inicio hasta la gravedad del paciente o desenlace fatal como la muerte observando índice aún más elevado sin embargo es una relación no encontrada en otras literaturas la cual se realiza por la gran importancia que le damos a la neutrofilia ya que consideramos relevante para el pronóstico más que a la ya estudia linfógena que se presenta en este tipo de pacientes, aunado a ello la coagulopatía como una de las causas principales de la fisiopatología de la enfermedad por covid.

## 11.- CONCLUSIONES:

El resultado de esta investigación tiene también correlación con la clínica que fortalece nuestro resultado final. Los estudios de Biometría Hemática que se realizaron a los pacientes con diagnóstico de Covid-19 de donde se obtuvieron la cifras para realización relación de INL y INP se pueden calcular de forma rápida por un análisis de sangre de manera rutinaria, se puede identificar pacientes con covid-19 con alto riesgo de mortalidad en un periodo inicial como se demuestra en otros estudios (24).

Podemos decir que, si hay relación positiva moderada para el INP desde el ingreso de los pacientes a hospital y de forma subsecuente se mantiene el INP alterado lo cual, con un nivel de confianza desde el ingreso de los pacientes y durante su evolución por tanto la relación neutrófilos plaqueta es mejor predictor que la relación neutrófilos linfocitos en el resultado final.

Podemos mencionar a futuro se pudieran estudiar este índice de INP con mayor número de pacientes y de manera multicéntrica pudiéramos concluir o no de nuestra asociación NP nos daría resultados de 99 a 100% de confianza los cual lo pudiéramos comprobar con métodos adecuados como Post Hoc o Anova.

Una parte frágil de nuestra investigación reconocemos la presencia de las infecciones nosocomiales lo cual no es idónea para el resultado ni para la evolución de estos pacientes, la presencia de comorbilidades que forma sin duda parte inherente de la evolución de la enfermedad.

Esperemos la ciencia y nuestros deseos de apegarnos a el metodo científicos como médicos e investigadores a futuro descubrir el predictor más eficaz para la gravedad de Covid-19 junto con los avances terapéuticos a evitar más muertes por esté virus.

## 12.- BIBLIOGRAFIA:

1. R. Mojica-Crespo y M.M. Morales-Crespo Pandemia COVID-19, la nueva emergencia sanitaria de preocupación internacional: una revisión, SEMERGEN Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria mayo de 2020.
2. To Sing Fung and Ding Xiang Liu Annual Review of Microbiology- Human Coronavirus: Host-Pathogen Interaction 73:529–57, jun. 2019.
3. Rojas W, Anaya JM, Cano LE, Ariztizábal BH, Gómez LM, Lopera D. Inmunología de Rojas. Medellín: Editorial Fondo CIB; 2016, p.104-126.
4. Abbas A, Lichtman A, Pillai S. Celular and molecular immunology. España: Ediciones Elsevier; 2015, p.13-33.
5. Pérez Martín OG, Vega García IG. La inmunología en el humano sano para estudiantes de Ciencias Médicas. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2016. p.81-82.
6. Fehr AR, Perlan S. Coronaviruses: and overview of their replication and pathogenesis. Methods Mol Biol 2015; 1282:1-23.
7. Worldometers. Info. Covid-19 coronavirus pandemic. Delaware, USA: Datax Limited; 2020. matzo 2020.
8. Shi Y, Wang Y, Shao C, Huang J, Gan J, Huang X et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. Cell Death Differ. 2020; 27(5): 1451-1454
9. Nikolich-Zugic et al., SARS-CoV-2 and Covid-19 in older adults: what we may expect regarding pathogenesis, immune responses, and outcomes. Geroscience 2020; 42(2): 505-514.
10. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020 382(18): 1708-1720.
11. G.J. Ruiz Argüelles, Fundamentos de Hematología 4ª Edición, Editorial Panamericana, Pag. 21, 2009.
12. Guyton y Hall, Tratado de Fisiología Médica, Décimo tercera edición. Ed. Elsevier 2016, España. Hemostasia y coagulación sanguínea, plaquetas. Pag. 1144-1160.
13. Guyton y Hall, Tratado de Fisiología Médica, Décimo tercera edición. Ed. Elsevier 2016, España. Hemostasia y coagulación sanguínea, plaquetas. Pag. 1183-1193.
14. Ignacio Fernández Lozano, et al. Mejorar la prevención de la trombosis y las complicaciones cardiovasculares durante la pandemia de COVID-19. Edit. Elsevier Public

Health Emergency Collection. Rev. Española de Cardiología Suplementos. 2021-Julio 21: 1: 1-8.

15. To Sing Fung and Ding Xiang Liu Annual Review of Microbiology- Human Coronavirus: Host-Pathogen Interaction 73:529–57, jun. 2019.

16. Zhang G. et al (2020). Analysis of clinical characteristics and laboratory finding of 95 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A retrospective analysis. Respirares 21:74.

17. Dingo X, Ya Y, Lu B, Hubo J, Chan M, King Y, et al, Perfil dinámico e implicaciones clínicas de los parámetros hematológicos en pacientes hospitalizados con enfermedad por coronavirus 2019. Clin Chem Lab. Med, 2020; 58: 1365-71.

18. Myers GL, et al. CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: Report from the Laboratory Science Discission Group. Circulation. 2004 (citado sept. 2013) 110(25): 545-9.

19. Huan C, Wang Y, Li X, Ren L, Hu Y, et al. Características clínicas de pacientes infectados con el nuevo coronavirus del 2019 en Wuhan, China. Lanceta 2020; 395: 497-506.

20. Rothan H, Byrereddy SN. Epidemiología y patogenia del brote de enfermedad por coronavirus. J Autoimmun. 2020; 109.

21. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chan SD, Jin HJ, et al. El origen de la transmisión y las terapias clínicas del brote de la enfermedad por coronavirus 2019: una actualización del estado Mil Med Res. 2020; 7:11.

22. Yang Ap, Liu Jp. Et al. El papel diagnóstico y predictivo de INL, ILP en pacientes con Covid-19 Int. Inmunopharmacol. 2020; 84: 106-504.

23. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, et al. Anomalías de biomarcadores hematológicos, bioquímicos e inmunes asociadas con enfermedad grave y mortalidad en la enfermedad por Covid-19: un metaanálisis. Clin Chem Lab Med. 2020.

24. Yuwei Liua, Xuebei Dua, Jing Chena, Yalei Jina, Li Penga, Et al, Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. The British Infection Association. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved. April 2020

## 13.- ANEXOS

### 13.1 PALABRAS CLAVE

**Covid-19:**

La COVID-19 es la enfermedad infecciosa causada por el coronavirus que se ha descubierto más recientemente. Tanto el nuevo virus como la enfermedad eran desconocidos antes de que estallara el brote en Wuhan (China) en diciembre de 2019.

**Edad:**

Años transcurridos desde el nacimiento.

**Sexo:**

Identificación biológica de las personas en masculino y femenino.

**Letalidad:**

Cantidad de personas que mueren en un lugar y en un período de tiempo en relación con el total de una población determinada.

**Mortalidad:**

Indica el número de defunciones por lugar, intervalo de tiempo y causa, en el total de la población.

**NLR:**

Diferencial de Neutrófilos Linfocitos.

**NPR:**

Diferencial de Neutrófilos Plaquetas.

**Formato de consentimiento informado:**

Control de autorización por el paciente a realizarse estudios para su adecuado estudio y control de enfermedad y derecho a que dichos estudios se vean reflejados en la libreta de estudio para su análisis.

**Predictor de gravedad:**

Son estudios de laboratorios que nos ayudan a predecir la mala evolución de enfermedad por covid-19. Su aplicación nos permite utilizar algoritmos y la racionalización de recursos en situaciones de crisis sanitarias.

## 13.2 HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS.




COMITÉ DE INVESTIGACIÓN DEL HGZNP "BI"  
ASUNTO: AUTORIZACION DE TESIS

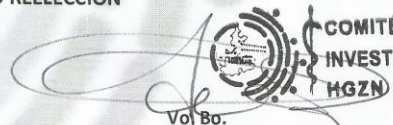
**DRA. LIS ROSALES BÁEZ**  
SECRETARIA DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS DE POSGRADO FMBUAP  
PRESENTE.

Por Medio del presente, hago de su conocimiento que el C. Cruz Flores Eduardo, Médico Residente de la Especialidad de Anestesiología, realizó su Tesis con título: "LA DIFERENCIAS DE NEUTRÓFILOS PLAQUÉTAS CONTRA LA DIFERENCIAL DE NEUTROFILOS LINFOCITOS COMO PREDICTOR DE GRAVEDAD EN PACIENTES CON COVID", realizado en el Hospital General Zona Norte de Puebla, "Bicentenario de la Independencia", bajo la dirección de la Dra. Rosa María Flores Alvarado, ha sido revisada en su contenido v estructura, por lo que se autoriza para su impresión.

Sin más por el momento y agradeciendo su apoyo, le envío un cordial saludo.

ATENTAMENTE  
H. PUEBLA DE ZARAGOZA A 15 DE DICIEMBRE DE 2021  
"SUFRAGIO EFECTIVO, NO REELECCIÓN"

  
HGZNP JEFE DE ENSEÑANZA  
AUTORIZA  
DRA. MARIANA L. MIGUEL SARDANETA  
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN  
HGZNP "BI"

  
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN  
HGZN  
Vol. Bo.  
DRA. MARIA ELENA LUNA RUIZ  
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE  
INVESTIGACION  
DEL HGZNP "BI"

  
DRA. ROSA MARÍA FLORES ALVARADO  
DIRECTOR DE TESIS

Correo electrónico: investigacionhgzn2020@gmail.com