



BUAP

**Facultad de Medicina
Hospital Universitario de Puebla**

Nombre de la Tesis

**ÍNDICE NEUTRÓFILO-LINFOCITO Y DESENLACE
CLÍNICO EN PACIENTES HOSPITALIZADOS BAJO
VENTILACIÓN MECÁNICA INVASIVA POR COVID-
19 CRÍTICO EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE
PUEBLA**

Tesis para Obtener el Diploma
de Especialidad en:

MEDICINA INTERNA

Presenta:

DR. EMILIO REBOLLAR OSORNIO

Director:

DR. SAÚL HERNÁNDEZ GARCÍA

Asesor experto:

DR. JULIO GONZÁLEZ QUINTERO

Asesor metodológico 1:

MC. DIANA FERNANDA DE LUNA CERDA

Asesor metodológico 2:

MC MARÍA JOSÉ MUÑOZ PÉREZ

Fecha:

H. PUEBLA DE ZARAGOZA. ENERO DE 2022.





BUAP

**Facultad de Medicina
Hospital Universitario de Puebla**

Nombre de la Tesis

**ÍNDICE NEUTRÓFILO-LINFOCITO Y DESENLACE
CLÍNICO EN PACIENTES HOSPITALIZADOS BAJO
VENTILACIÓN MECÁNICA INVASIVA POR COVID-
19 CRÍTICO EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE
PUEBLA**

Tesis para Obtener el Diploma
de Especialidad en:

MEDICINA INTERNA

Presenta:

DR. EMILIO REBOLLAR OSORNIO

Director:

DR. SAÚL HERNÁNDEZ GARCÍA

Asesor experto:

DR. JULIO GONZÁLEZ QUINTERO

Asesor metodológico 1:

MC. DIANA FERNANDA DE LUNA CERDA

Asesor metodológico 2:

MC MARÍA JOSÉ MUÑOZ PÉREZ

Fecha:

H. PUEBLA DE ZARAGOZA. ENERO DE 2022.



DICTAMEN DE AUTORIZACIÓN



**BENEMERITA UNIVERSIDAD AUTONOMA DE PUEBLA
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE PUEBLA
SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA, INVESTIGACION Y CAPACITACION EN SALUD**

AUTORIZACIÓN DE IMPRESIÓN DE TESIS

Por este medio la Subdirección de Enseñanza, Investigación y Capacitación en Salud del Hospital Universitario de Puebla, para la evaluación de la tesis del alumno **Emilio Rebotlar Osornio**, manifiesta que después de haber revisado su tesis: **"Índice Neutrófilo-Linfocitaria y desenlace clínico en pacientes hospitalizados bajo ventilación mecánica invasiva por COVID-19 crítico en el Hospital Universitario de Puebla"** desarrollada bajo la dirección del **Dr. Julio González Quintero** y asesoramiento metodológico **MC. Diana Fernanda De Luna Cerda, MC. María José Muñoz Pérez** el trabajo se **ACEPTA** para proceder a su impresión.

Al cumplir con este último requisito, usted será considerado candidato a obtener el Diploma de la Especialidad en: **Medicina Interna**.

Emite su voto aprobatorio:

Atentamente
"Pensar bien, para vivir mejor"
H. Puebla de Z., a 21 de enero 2022

M.C. Margarita Serrano Méndez
Subdirectora de Enseñanza, Investigación y Capacitación en Salud
Hospital Universitario de Puebla

Hospital
Universitario
de Puebla

25 Febrero 1391. Col. Volcanes
Puebla, Pue. C.P. 7430
01 (222) 229 85 00 Ext. 6200 y 6162

AGRADECIMIENTOS

A mi familia; Diana mi esposa y principal asesora durante este proyecto. Sin su apoyo y paciencia hubiera sido imposible concebir, desarrollar y por ende completar este trabajo. A mi hijo Alejandro, quien es el motor principal de todo lo que somos y hacemos. A mis padres y suegros, Manuel, Silvia, Mireya y Ulises; cerca o lejos siempre están presentes. Por último, a la Diosa Fortuna, por nuevamente estar de mi lado aunque sea poquito.

ÍNDICE

DICTAMEN DE AUTORIZACIÓN	IV
AGRADECIMIENTOS	V
ÍNDICE	VI
1. RESUMEN	1
1.1. ABSTRACT	3
2. INTRODUCCIÓN	5
3. ANTECEDENTES	7
3.1. ANTECEDENTES GENERALES	7
3.1.1. SARS-CoV-2.....	7
3.1.2. COVID-19	7
3.1.3. Epidemiología mundial	10
3.1.4. Epidemiología en México.....	11
3.1.5. Fisiopatología	11
3.1.6. Diagnóstico	13
3.1.7. Índice Neutrófilo/Linfocito	15
3.2. ANTECEDENTES ESPECÍFICOS.....	17
3.2.1. Índice Neutrófilo/Linfocito en COVID-19.....	17
4. JUSTIFICACIÓN	18
5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	18
6. HIPÓTESIS	19
7. OBJETIVOS	19
7.1. OBJETIVO PRINCIPAL	19
7.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	19
8. MATERIAL Y MÉTODOS.....	20

8.1.	TIPO DE ESTUDIO.....	20
8.2.	CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO	20
8.3.	UBICACIÓN ESPACIOTEMPORAL	20
8.4.	ESTRATEGIA DE TRABAJO.....	20
8.5.	Marco muestral	21
8.5.1.	Universo.....	21
8.5.2.	Población elegible.....	21
8.6.	CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	21
8.6.1.	Criterios de inclusión	21
8.6.2.	Criterios de exclusión	22
8.6.3.	Criterios de eliminación	22
8.7.	DISEÑO Y TIPO DE MUESTREO	23
8.8.	TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	23
8.9.	DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES	23
8.9.1.	Variables sociodemográficas.....	23
8.9.2.	Variables del estudio	23
8.10.	MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	27
8.11.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	27
9.	CONSIDERACIONES ÉTICAS	28
10.	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	30
11.	RESULTADOS.....	31
12.	DISCUSIÓN	35
13.	CONCLUSIONES	37
14.	REFERENCIAS.....	38
15.	ANEXOS	41

15.1. ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS 41

Índice Neutrófilo-Linfocito y desenlace clínico en pacientes hospitalizados bajo ventilación mecánica invasiva por COVID-19 crítico en el Hospital Universitario de Puebla

1. RESUMEN

Introducción: La infección por el virus SARS-CoV-2 es una emergencia mundial, muchos pacientes que cursan con enfermedad grave requieren de ventilación mecánica invasiva como terapia de soporte y el pronóstico en ellos no es fácil de determinar. El índice neutrófilo/linfocito (INL) al inicio de la estancia hospitalaria se ha tomado como una alternativa para conocer aquellos pacientes que pudieran presentar complicaciones mayores y fallecer.

Objetivo: Determinar la evolución del índice neutrófilo-linfocito y su relación con el desenlace clínico de sujetos con diagnóstico de COVID-19 crítico y bajo ventilación mecánica invasiva.

Material y métodos: Se realizó un estudio retrospectivo, comparativo y longitudinal dentro de la Unidad de Enfermedades Respiratorias Agudas (UERAS) en el Hospital Universitario de Puebla entre el periodo del primero de marzo 2020 al 28 de febrero 2021. Se incluyeron a pacientes mayores de 18 años de edad, hombres y mujeres, con diagnóstico de COVID-19 confirmado mediante prueba positiva a SARS-CoV-2 por medio de reacción en cadena de polimerasa en tiempo real, que requirieron ventilación mecánica invasiva; se excluyeron a pacientes bajo tratamiento con esteroides o inmunosupresores previo al internamiento, pacientes con diagnóstico de enfermedades oncológicas, hematológicas, reumáticas, insuficiencia orgánica avanzada, o enfermedades terminales previas al ingreso a hospitalización o VIH positivos. Se analizó edad, sexo, talla, peso, IMC, presencia de diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica y/o enfermedad renal crónica sin terapia de la sustitución renal; además se analizaron variables de evolución clínica como días de estancia intrahospitalaria, días de tratamiento esteroide, ausencia o presencia de antibioticoterapia antibacteriana, complicaciones cardiovasculares graves durante el internamiento e insuficiencias orgánicas agudas, además de resultados de las

citometrías hemáticas al ingreso, a la mitad y antes del egreso así como el desenlace clínico de cada individuo.

Resultados: Participaron 92 pacientes, 26 mujeres (28.3%), y 66 hombres (71.7%), la media de edad fue de 66.6 ± 9.5 años, 43 (46.7%) pacientes tuvieron diabetes, 47 (51.1%) hipertensión arterial, 11 (12%) enfermedad renal crónica sin terapia sustitutiva y 71 (77.1%) sobrepeso u obesidad. 25 pacientes fueron dados de alta por mejoría clínica (27.2%), mientras que 67 pacientes fallecieron (72.8%). Entre los pacientes que fallecieron el índice neutrófilo/linfocito (INL) al ingreso fue de 10.1 (RIC 12.0—21.1), a la mitad de la estancia hospitalaria fue de 19.7 (22.4—37.3) y previo al egreso fue de 18.1 (19.2—33.1); entre los pacientes que sobrevivieron, el INL al ingreso fue de 14.9 (17.0—45.4), a la mitad de la estancia se observó un INL de 16.2 (16.5—37.4) y previo al egreso fue de 4.2 (3.9—8.8). La comparación mediante la prueba Kruskal-Wallis entre los grupos arrojó un resultado estadísticamente significativo previo al egreso ($p < 0.001$); entre las demás variables, se observaron diferencias estadísticas entre la edad y la presencia de enfermedad renal crónica en cuanto a la supervivencia ($p = 0.001$ y 0.031). Así mismo se observó una diferencia significativa dependiendo de la evolución del INL ($p = 0.002$).

Conclusión: La modificación del índice neutrófilo/linfocito durante la hospitalización tuvo una diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes que sobrevivieron y los que fallecieron, se observó una tendencia hacia el aumento durante todo el tiempo de hospitalización en aquellos que tuvieron un desenlace fatal, mientras que la tendencia en quienes sobrevivieron fue de elevación al inicio del internamiento con un descenso posterior y tendencia a la normalización previo al egreso.

Palabras clave: COVID-19, Índice neutrófilo/linfocito, ventilación mecánica invasiva.

2. ABSTRACT

Background: SARS-CoV-2 virus infection is a worldwide emergency; many patients need invasive mechanical ventilation and the prognosis in this population is not easy to determine. The neutrophil/lymphocyte (INL) index has been adopted as a simple way to predict, at the beginning of hospitalization which patients could present major complications and possibly die; albeit there has not been a consensus on whether its fluctuations during clinical evolution represent a useful prognostic marker.

Objective: To determine the changes in the neutrophil/lymphocyte index and its relationship with the outcome of subjects with a diagnosis of critical COVID-19 and under invasive mechanical ventilation.

Material and methods: A retrospective, comparative, longitudinal study was carried out within the Unit for Acute Respiratory Diseases at the Puebla University Hospital between the first of March of 2020 and the 28th of February 2021. Patients older than 18 years of age, men and women, with a diagnosis of COVID-19 confirmed by a positive test for SARS-CoV-2 by a real-time polymerase chain reaction, who required invasive mechanical ventilation were included. We excluded patients under previous treatment with steroids or immunosuppressants, patients with previous diagnosis of any oncological, hematological or rheumatic diseases, advanced organ failure or any terminal disease, as well as HIV positive patients prior to admission to hospitalization. Age, sex, height, weight, BMI, presence of diabetes mellitus, hypertension and chronic kidney disease without replacement therapy, as well as clinical variables during hospital stay such as days of hospitalization, days of steroid, treatment with antibiotics, acute organ failure and adverse cardiovascular events during stay were included for analysis; we also determined results of hematic cytometry on admission, at the middle of hospital stay and before discharge as well as clinical outcome for every patient.

Results: 92 patients participated, 26 women (28.3%), and 66 men (71.7%), the mean age was 66.6 ± 9.5 years, 43 (46.7%) patients had diabetes, 47 (51.1%) hypertension, 11 (12%) patients with chronic kidney disease without renal replacement therapy before admission and 71 (77.1%) were overweight or obese. 25 patients were discharged with improvement (27.2%), while 67 died (72.8%). Among the patients who died, the INL upon admission was 10.1 (IQR 12.0—21.1), at the middle of hospital stay it was 19.7

(22.4—37.3) and prior to discharge was 18.1 (19.2—33.1). Among those who survived, the INL upon admission was 14.9 (17.0—45.4), an INL 16.2 (16.5—37.4) at the middle of hospital stay was observed and prior to discharge the INL was 4.2 (3.9—8.8). The comparison using the Kruskal-Wallis test between the groups yielded a statistically significant result prior to discharge ($p < 0.001$), among the other variables statistical differences were observed between age and the presence of chronic kidney disease prior to admission in terms of survival ($p = 0.001$ and 0.031). Likewise, a significant difference is observed according to the evolution of the INL ($p = 0.002$).

Conclusion: The modification of the INL during hospitalization had a statistically significant difference between the patients who survived and those who died, observing a trend towards elevation during the entire time of hospitalization in those who had a fatal outcome, while the trend in those who survived was a moderate elevation at the middle of hospital stay and a significant decline towards normalization right before discharge.

Key words: COVID-19, neutrophil/lymphocyte ratio, invasive mechanical ventilation.

3. INTRODUCCIÓN

La pandemia de COVID-19 ha sentado precedentes hasta ahora nunca antes vistos en la historia de la ciencia. En sólo unas semanas a inicios del año 2020 el mundo se paralizó y dobló ante una enfermedad que hasta la segunda mitad del año 2021 aún continúa generando estragos humanos y materiales inconmensurables; los contagios y las muertes asociadas superan los cientos de miles de casos a nivel global y con las nuevas variantes circulando y el poco conocimiento que se tiene respecto a la inmunidad que generan tanto vacunas como la propia infección la situación parece no ofrecer tregua y un fin se vislumbra por ahora lejano. No obstante, el mundo ha observado a la par un esfuerzo coordinado en múltiples áreas del conocimiento humano; que van desde las ciencias de laboratorio hasta las ciencias clínicas, desde el estudio patológico hasta la ecología de masas, abarcando también cuestiones sociales, políticas e incluso religiosas y espirituales; todas ellas que comparten un sólo objetivo, el cual es contribuir al conocimiento y entendimiento de esta terrible enfermedad para combatirla y eventualmente dominarla. En la práctica clínica, la pandemia de COVID-19, aceleró la creación de muchas herramientas diagnósticas y terapéuticas, en tiempo récord se estableció la estructura del virus causante, la fisiopatología, y más recientemente se diseñaron y produjeron vacunas así como tratamientos específicos que actualmente se encuentran en desarrollo.

Entre estas herramientas, los estudios de laboratorio han sido esenciales también para poder otorgar tratamiento y realizar seguimiento ambulatorio y hospitalario; no obstante, algunos de ellos son caros o demoran mucho tiempo y las decisiones y acciones médicas en ocasiones deben ser aplicadas más rápido de lo que se puede esperar a un resultado.

En esta lucha, los marcadores inflamatorios han constituido un aliado a nivel hospitalario para la determinación del estado bioquímico de los pacientes ayudando a su vez en la distinción de aquellas personas que ameritan una vigilancia más estrecha o bien que se encuentran en mayor riesgo de presentar complicaciones. El índice neutrófilo/linfocito es uno de ellos. Su fácil y barata obtención, además de la experiencia y su relación con otras enfermedades de origen inflamatorio han hecho

que su medición sea propuesta como un determinante fiable y reproducible de la condición clínica en pacientes con COVID-19, pudiendo ser utilizado incluso como marcador pronóstico durante la hospitalización en casos graves y críticos.

La mayoría de los estudios han intentado establecer un punto de corte que permita conocer la probabilidad de que un paciente se agrave o necesite ventilación mecánica, e incluso de que fallezca; sin embargo, un punto de corte estándar no ha podido ser establecido.

La vigilancia de las modificaciones de este índice puede resultar de mayor utilidad para conocer la posibilidad de que un paciente evolucione desfavorablemente e incluso de que fallezca, pues refleja el estado del sistema inmunológico y su relación temporal con la historia natural de la enfermedad de una manera longitudinal y no transversal. Por esta razón el objetivo principal de este estudio fue determinar los cambios del índice neutrófilo/linfocito y su relación con el desenlace clínico de sujetos con diagnóstico de COVID-19 crítico y bajo ventilación mecánica invasiva.

4. ANTECEDENTES

3.1. ANTECEDENTES GENERALES

3.1.1. SARS-CoV-2

Durante la historia de la humanidad se han presentado distintas pandemias con irregular envergadura en sus repercusiones, pero siempre caracterizadas por el número de personas afectadas y de vidas perdidas. Sin embargo, tal vez ninguna ha sido tan detalladamente documentada como la actual pandemia por SARS-CoV-2. Desde finales del año 2019 en la ciudad de Wuhan, China se empezaron a tener reportes de casos sobre personas con neumonía de etiología desconocida, algunas de ellas con progresión franca a dificultad e insuficiencia respiratoria. Relativamente poco tiempo después se logró la identificación del virus causante; el Centro de Control y Prevención de Enfermedades Chino declaró que el agente causal de esta enfermedad era una nueva forma de β -coronavirus. La enfermedad por su parte recibió el nombre de COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019*, por sus siglas en inglés), y el virus identificado más tarde fue llamado SARS-CoV-2 (1,2).

Los coronavirus son una familia de virus previamente conocidos, capaces de causar enfermedades tanto en humanos como en animales; específicamente el SARS-CoV-2 tiene una morfología esférica con un diámetro que varía de 60 a 140 nm, en su envoltura presenta múltiples proteínas de membrana, de importancia unas moléculas espiculares de entre 8 y 12 nm de largo involucradas fundamentalmente tanto en la infección inicial como en la generación de inmunidad posterior a la infección; en el interior de la nucleocápside se encuentra una sola cadena de RNA monocatenario con polaridad positiva que contiene aproximadamente 30 000 pares de bases (3,4).

Los coronavirus suelen causar síntomas de resfriado común, pero dos de ellos - SARS-CoV y Coronavirus del Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) - pueden causar neumonía, insuficiencia respiratoria, disfunción orgánica y muerte (5).

3.1.2. COVID-19

Se trata de una enfermedad inflamatoria de etiología viral, de afección multisistémica causada por el novel coronavirus SARS-CoV-2, la cual se presenta con amplia variabilidad clínica y cuya principal manifestación grave en adultos es la neumonía, el

síndrome de distrés respiratorio agudo y la subsecuente falla respiratoria. Estudios epidemiológicos y virológicos han concluido que la mayor transmisión ocurre principalmente de personas sintomáticas y presintomáticas a otras personas en contacto cercano a través de gotas respiratorias (5).

El período de incubación varía de los 0 a los 14 días; con una media entre 5 y 6 días. Las manifestaciones de la infección por SARS-CoV-2 pueden ir desde las más leves hasta aquellas con desenlaces fatales; entre las primeras manifestaciones reportadas y las más conocidas se encuentran fiebre por arriba de 38 °C, tos seca, cefalea, mialgias, artralgias y fatiga, así como alteraciones del gusto y el olfato, conforme avanza la enfermedad y en aquellos con presentaciones más graves de la misma se agregan síntomas de afectación marcadamente pulmonar como tos, dolor torácico y dificultad respiratoria, siendo este último el signo y síntoma cardinal de enfermedad grave. No obstante, a medida que ha avanzado el entendimiento y comprensión de la enfermedad se ha encontrado que un número importante de pacientes presentan síntomas ajenos al aparato respiratorio, con afectación en múltiples órganos y sistemas, principalmente el aparato cardiovascular, el sistema nervioso, endócrino - metabólico y el sistema renal-urinario. Dentro de los síndrome clínicos descritos se documentan desde vértigo y mareos hasta encefalitis grave y otros síndromes neuroinmunológicos como Guillain-Barré, entre otros. Además se han documentado gran cantidad de accidentes vasculares cerebrales, infartos al miocardio, miocarditis, arritmias y trombosis de plexo venoso y arterial en múltiples órganos; así como hematuria y lesión renal aguda como afectación renal principal, síndromes gastrointestinales que van desde la diarrea, dolor abdominal e intolerancia a los alimentos hasta, ictericia, hepatitis y pancreatitis fulminante. Así mismo, se han descrito múltiples afectaciones dermatológicas que van desde la urticaria clásica hasta dermatosis ampollas graves, pasando por múltiples alteraciones endócrino-metabólicas entre otras más. (6,7).

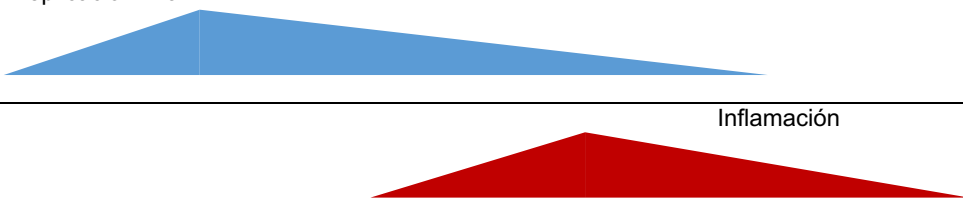
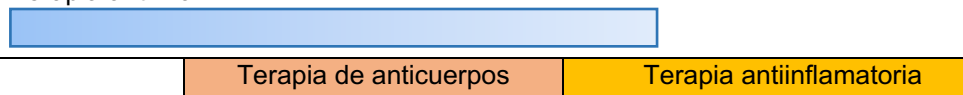
El espectro clínico de la enfermedad se ha clasificado en cinco grupos dependiendo de la gravedad de los signos y síntomas, siendo que la mayoría de los pacientes presentan enfermedad leve a moderada (5) :

- 1) Asintomático o presintomático (?)
- 2) Leve (40%)
- 3) Moderado (40%)
- 4) Grave (15%)
- 5) Crítico (5%)

Aunque no todos los pacientes presentan el mismo curso clínico, con el tiempo se ha podido dilucidar en menor o mayor medida el curso natural de la enfermedad grave y crítica. Algunos estudios han permitido establecer protocolos terapéuticos específicos de cada etapa de la enfermedad, así como recomendaciones de seguimiento y vigilancia hospitalaria de acuerdo a las necesidades de cada grupo en cuestión (**Tabla 1**) (5).

Tabla 1. Manejo y evolución de la enfermedad por SARS-CoV-2. Traducido del trabajo de Gandhi et al. (5).

	Asintomático o presintomático	Enfermedad leve	Enfermedad moderada	Enfermedad severa	Enfermedad crítica
Características	Prueba positiva de SARS-CoV-2, sin síntomas	Síntomas leves (fiebre, tos, cambios en el gusto u olfato), sin disnea	Evidencia clínica o radiográfica de enfermedad de vías respiratorias bajas; saturación de oxígeno igual o superior a 94%	Saturación de oxígeno inferior a 94%, frecuencia respiratoria igual o superior a 30 por minuto, infiltrado pulmonar en estudio radiográfico mayor al 50%	Falla respiratoria, choque, disfunción o falla multiorgánica

Exámenes	Realizar examen si el paciente tuvo una exposición a paciente o realizar exámenes diagnósticos	Realizar exámenes diagnósticos	Realizar exámenes diagnósticos	Realizar exámenes diagnósticos	Realizar exámenes diagnósticos
Aislamiento	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Patogénesis propuesta de la enfermedad	Replicación viral 				
Tratamiento potencial	Terapia antiviral 				
Consideraciones de tratamiento	Realizar monitoreo de síntomas	Monitoreo clínico y cuidados de soporte	Monitoreo clínico, si el paciente está hospitalizado y en riesgo grave de deterioro se consideran pautas farmacológicas	Hospitalización y oxigenoterapia, tratamiento específico (remdesivir, dexametasona, inmunomoduladores)	Cuidado crítico y tratamiento específico (esteroide y posiblemente remdesivir)

3.1.3. Epidemiología mundial

Hasta el 29 de noviembre de 2021, la Organización Mundial de la Salud, ha reportado un total de 260,867,011 casos acumulados a nivel mundial, con un total de 5,200,267 muertes; la mayoría de los casos confirmados han ocurrido en el continente Americano (96 650 725 casos), seguido por Europa (86 446 525 casos), el sur este de Asia (44 543 649 casos), la región del este del Mediterráneo, región del Pacífico Occidental y África (33 225 348 casos entre las tres últimas regiones) (8). Entre los países más

afectados, Estados Unidos se encuentra en el primer lugar en cuestión de casos confirmados y muertes relacionadas; sin embargo, la letalidad observada no es más alta que la estimada a nivel mundial, la cual ronda el 2%. (2).

3.1.4. Epidemiología en México

En México, para el 29 de noviembre de 2021 se han confirmado 3 884 566 casos y 293 950 defunciones; la distribución por sexo en los casos confirmados muestra un ligero predominio en mujeres (50.2%). La mediana de edad en general es de 39 años. Hasta este momento alrededor del 80% de los pacientes son ambulatorios. En cuanto al número total de defunciones, la distribución por sexo distingue un predominio del 62% en hombres respecto a las mujeres, con una mediana de edad de 64 años. En cuanto a los estados más afectados de acuerdo con el escenario epidemiológico del país, la ciudad de México y el estado de México encabezan la lista de los estados con mayor proporción de casos y defunciones, junto con Nuevo León, Guanajuato, Jalisco, Tabasco, Puebla y Veracruz que en conjunto conforman más de la mitad de todos los casos acumulados del país (9).

3.1.5. Fisiopatología

En las fases iniciales, SARS-CoV2 infecta células del epitelio respiratorio a través de las múltiples espículas de membrana (*Proteína S* o *Spike Protein*) las cuales tienen alta afinidad por el receptor de la enzima convertidora de angiotensina II (ACE2) el cual se expresa abundantemente en neumocitos tipo II (10).

La entrada a la célula huésped se facilita por la activación de la proteasa de membrana TMPRSS2 con la subsecuente activación de la proteína S y liberación de ARN al citoplasma de la célula huésped en donde se completa su ciclo de multiplicación intracelular previo a la salida de los viriones maduros.

En la fase tardía de la infección cuando la replicación viral aumenta a nivel del epitelio alveolar-respiratorio comienza una serie de sucesos que definen el curso clínico de la enfermedad grave: el SARS-CoV-2 infecta células del endotelio pulmonar activando vías inflamatorias que favorecen la migración de monocitos y neutrófilos al epitelio y espacio alveolar. Las células del sistema inmunológico innato comienzan la producción

de citocinas proinflamatorias orquestadas principalmente por las vías de los interferones (IFN I/IFN III) y activación del sistema inmunológico adaptativo (10).

De manera similar a otras enfermedades virales respiratorias, como la influenza, la linfopenia en ocasiones grave puede ocurrir en individuos con COVID-19 de manera multifactorial, al inicio de la enfermedad el SARS-CoV-2 infecta y destruye directamente a los linfocitos mientras que en las fases avanzadas de la enfermedad grave se observa disfunción hematológica, así como una acentuada incapacidad para montar una respuesta inmunológica adaptativa adecuada. Se observa por lo tanto una cascada inflamatoria no regulada, que consiste principalmente en una sobreactivación del sistema innato el cual comprende principalmente células polimorfonucleares y macrófagos activados y una inmunidad adaptativa deficiente (que comprende la inmunidad humoral y celular); ambos procesos alteran la linfopoyesis aumentando a la par la apoptosis de linfocitos maduros y efectores.

En etapas posteriores de la infección, cuando la replicación viral se acelera, la integridad de la barrera epitelial-endotelial se ve comprometida. Además de las células epiteliales, el SARS-CoV-2 infecta las células endoteliales capilares pulmonares, acentúa la respuesta inflamatoria y desencadena una afluencia de monocitos y neutrófilos al espacio alveolar (10).

Las autopsias muestran un engrosamiento difuso de la pared alveolar con células mononucleares y macrófagos que se infiltran en los espacios aéreos, además de endotelialitis. Se desarrollan edema e infiltrados inflamatorios mononucleares en el espacio intersticial y alveolar los cuales aparecen como opacidades en vidrio esmerilado en las imágenes por tomografía computarizada. Después se presenta edema pulmonar no cardiogénico que llena los espacios alveolares con formación de membrana hialina. Hallazgos compatibles con el síndrome de dificultad respiratoria aguda en fase temprana (SDRA) (**Figura 1**). El angioedema pulmonar dependiente de bradicinina puede contribuir también en el desarrollo de la enfermedad respiratoria (10).

En conjunto, la alteración de la barrera endotelial y epitelial, la disfunción del espacio intersticial en la transmisión de oxígeno alveolo-capilar y la marcada disminución en la capacidad de difusión de oxígeno son rasgos característicos de COVID-19 grave.

En el COVID-19 grave, se produce una alteración fulminante en los mecanismos de coagulación; promoviendo formación de trombos principalmente en la microvasculatura pulmonar y posteriormente sistémica y el consumo de factores de coagulación; todo ello contribuye a la alta incidencia de complicaciones trombóticas e el sistema venoso, tales como trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar, además de complicaciones arteriales (e.g. insuficiencia arterial aguda, evento cerebrovascular isquémico, infarto al miocardio) en pacientes críticos. El desarrollo de sepsis viral, definida como disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta no regulada del huésped a la infección, puede contribuir aún más a la falla multiorgánica.

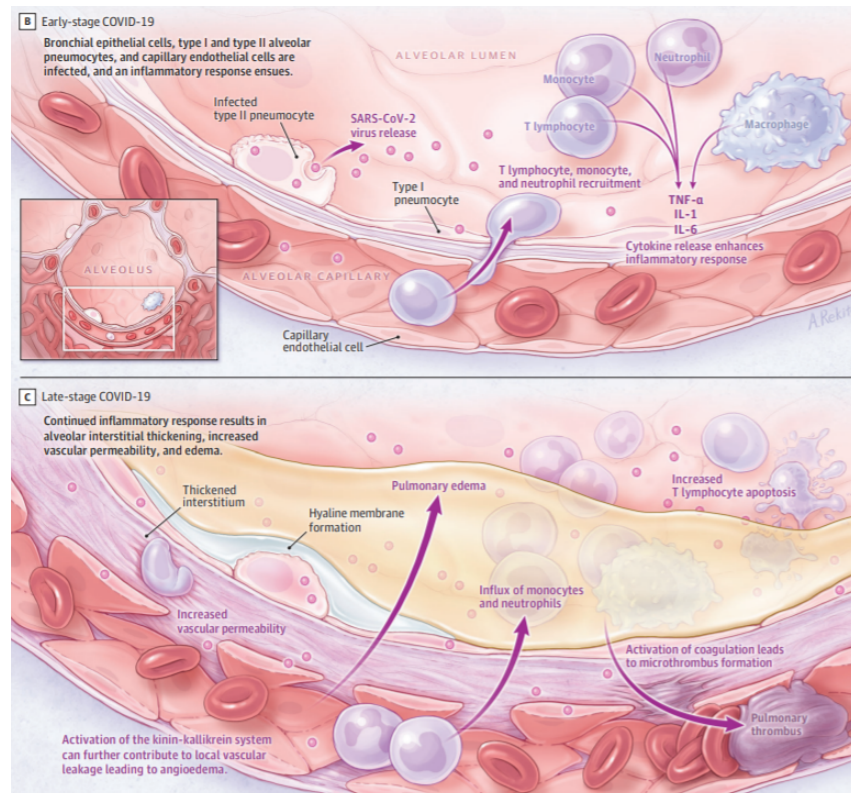


Figura 1. Patogénesis de la infección por SARS-CoV-2 (10).

3.1.6. Diagnóstico

Actualmente, muchos kits comerciales de detección de SARS-CoV-2, a los que inicialmente se les concedió autorización de uso de emergencia (EUA) por parte de la FDA, pueden identificar regiones genéticas virales específicas mediante técnicas de

amplificación de ácidos nucleicos (reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa en tiempo real (RT-PCR) y amplificación isotérmica de ácido nucleico), constituyendo estas últimas las pruebas diagnósticas de mayor especificidad y por lo tanto las únicas aceptadas a nivel global como pruebas confirmatorias; por otra parte, los anticuerpos producidos por el sistema inmunológico en respuesta a la infección viral (pruebas de serología / inmunoglobulina M (IgM) / inmunoglobulina G (IgG)), y la prueba de antígeno mediante ensayos de flujo lateral han ido tomando relevancia a través del tiempo como pruebas diagnósticas complementarias; la primera de ellas, para establecer un diagnóstico en la fase tardía de la enfermedad y como prueba de seguimiento inmunológico y la segunda como prueba rápida y con alta sensibilidad en las fases sintomáticas iniciales. Todos los resultados de dichas pruebas deben ser operados en su totalidad en laboratorios designados por personal capacitado, bajo condiciones específicas y con alto nivel de seguridad biológica (11).

Las pruebas serológicas no diagnostican directamente la presencia del virus, sino moléculas del sistema inmunológico, como IgM e IgG, que el cuerpo produce cuando se enfrenta con el virus. Las pruebas de IgG / IgM desempeñan un papel importante en la lucha contra COVID-19 al clasificar con precisión a las personas que desarrollaron una respuesta inmune debido a la infección natural por SARS-CoV-2. Aunque las pruebas de serología son adecuadas para el diagnóstico indirecto, pueden ser insuficientes para la detección. Además, la vida útil de los anticuerpos producidos, así como la eficacia, sigue siendo vaga, lo que restringe la participación de las pruebas rápidas basadas en anticuerpos como una herramienta sólida de diagnóstico y vigilancia (11).

El estándar de oro actual para el diagnóstico de COVID-19 se basa en una prueba molecular de la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR), cuyo objetivo es detectar el ARN del virus en muestras respiratorias como hisopos nasofaríngeos o aspirado bronquial. La RT-PCR proporciona un método sensible y específico para detectar SARS-CoV-2, con diferentes protocolos de diagnóstico que incluyen secuencias de cebadores diana disponibles en la base de datos pública de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Sin embargo, los

investigadores deben ser conscientes de que esta prueba también puede dar falsos negativos si la cantidad de genoma viral es insuficiente o si se pierde la ventana de tiempo correcta de replicación viral. Aunque se estima que el período de incubación de COVID-19 es de 5 días, los resultados falsos negativos son comunes dentro de los 7 días posteriores a la infección (12).

3.1.7. Índice Neutrófilo/Linfocito

El índice neutrófilo/linfocito (INL) es un marcador inflamatorio novedoso que se ha asociado con la gravedad y el pronóstico de muchas enfermedades de causas múltiples, dentro de las cuales destacan las enfermedades oncológicas y los pacientes en condición crítica. El INL es un marcador inflamatorio económico y de fácil acceso (13). Los neutrófilos, como células fagocíticas, participan en la eliminación de patógenos en la respuesta inicial a infecciones y desempeñan un papel importante en la reparación de tejidos y en la regulación inmunitaria en la inflamación aséptica; de igual forma representan un vínculo directo entre la respuesta inicial a la inflamación tisular y el reclutamiento de células presentadoras de antígenos. Por su parte, los linfocitos participan en la respuesta a largo plazo del sistema inmunológico. El INL combina las dos vías inmunológicas diferentes y sirve como un indicador integral del estado inmunológico de cada paciente (14), y por lo tanto puede representar de forma indirecta el estado de inflamación del organismo en cuestión. Para su cálculo se emplea una fórmula simple en la que se obtiene la proporción de neutrófilos entre linfocitos (15).

Este índice y otros marcadores de la respuesta inflamatoria sistémica, son predictores útiles de supervivencia en pacientes diagnosticados con afecciones hepáticas graves y diferentes padecimientos oncológicos como colangiocarcinoma, cáncer de esófago, páncreas, gástrico y colorrectal (16).

También se ha asociado con otras enfermedades; por ejemplo, un INL alto se asocia con menor supervivencia y menor tiempo libre de enfermedad en pacientes con cáncer de mama (17), o con enfermedades cardiovasculares (14) y síndrome metabólico, en el cual un INL fuera de los rangos normales aumenta la probabilidad de la presencia de dicho síndrome y sus complicaciones (18).

Como estos existen otros ejemplos en los que la elevación del INL se asocia no solo con la presencia de una enfermedad, sino también con el pronóstico de mejoría para el paciente.

3.2. ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

3.2.1. Índice Neutrófilo/Linfocito en COVID-19

Varios estudios han demostrado que el INL es útil para predecir los resultados de diferentes tipos de infecciones, incluida la neumonía adquirida en la comunidad, la bacteremia y la endocarditis. En cuestión de infecciones virales no causadas por SARS-CoV-2, pocos estudios han informado sobre la aplicación del INL. Un estudio mostró el valor pronóstico en pacientes infectados con influenza H1N1 mientras que varios estudios publicados recientemente han encontrado que el INL tiene una sensibilidad del 70 al 86% para detectar la infección por el virus de la influenza (A y B) tanto en niños como en adultos, sin embargo, estos estudios fueron a pequeña escala e incluyeron hasta 100 pacientes en el grupo de casos y hasta 225 pacientes en el grupo de control (19).

Muchos estudios han reconocido el aumento del INL como un factor pronóstico independiente para los pacientes con COVID-19, especialmente en los mayores de 50 años. Cuatro metanálisis han demostrado que su aumento puede servir como una señal de advertencia temprana de la enfermedad grave (19).

Un estudio encontró que un INL mayor a 6.11 al ingreso representaba un mayor riesgo de mortalidad. Sin embargo, es importante destacar que el tratamiento con corticosteroides en los individuos del estudio se asoció con un menor riesgo de mortalidad por todas las causas a los 60 días (20).

Un estudio español de Ruiz et al., encontró que los peores resultados eran principalmente en personas mayores y en quienes presentaban un INL significativamente más alto al ingreso ($p= 0,001$), un mayor aumento en el pico del INL ($p <0,001$) y una mayor velocidad de aumento ($p= 0,003$) en comparación con los pacientes que sobrevivieron. En dicho estudio, en una regresión logística multivariable, la edad, la enfermedad cardiovascular y la proteína C reactiva al ingreso y el pico del INL se asociaron significativamente con la muerte (21).

4. JUSTIFICACIÓN

A pesar del esfuerzo multinacional para frenar la pandemia y los recursos destinados a ello, los contagios, hospitalizaciones y defunciones continuarán a nivel mundial por un tiempo indefinido por lo que el conocimiento y entendimiento de la situación actual es de fundamental importancia para mitigar el problema.

En el contexto clínico; el INL destaca por su bajo costo, reproducibilidad, amplio acceso y facilidad de interpretación para utilizar como marcador pronóstico en COVID-19. El conocer si existe una asociación entre la normalización o disminución del índice y la mejoría clínica podría sentar bases para estudios que lo contemplen y lo validen como marcador de buen pronóstico, eficacia al tratamiento y predictor de supervivencia.

5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se han reconocido múltiples marcadores bioquímicos con distintas utilidades y rendimientos para predecir mortalidad hospitalaria y progresión a enfermedad grave en pacientes con COVID-19, dentro de los cuales destaca como uno de los más consistentes, el INL, siendo en su mayoría estudios en población asiática y europea. Aún se desconoce si la reducción del INL o la tendencia hacia la normalidad durante la estancia hospitalaria se asocia a la mejoría clínica.

¿Existe asociación entre la variación del índice neutrófilo/linfocito durante la estancia hospitalaria y el desenlace clínico en pacientes bajo ventilación mecánica invasiva en el Hospital Universitario de Puebla?

6. HIPÓTESIS

El alta hospitalaria está asociada con la disminución del índice neutrófilo/linfocito durante el internamiento.

7. OBJETIVOS

7.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Determinar la variación en el índice neutrófilo/linfocito durante la estancia hospitalaria y su relación con el desenlace clínico de sujetos con diagnóstico de COVID-19 crítico y bajo ventilación mecánica invasiva.

7.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 7.2.1. Calcular el índice neutrófilo/linfocito en la primera citometría hemática del paciente a su ingreso a cualquier servicio de hospitalización.
- 7.2.2. Calcular el índice neutrófilo/linfocito a la mitad de la estancia hospitalaria con una variación máxima de dos días.
- 7.2.3. Calcular el índice neutrófilo/linfocito de la última citometría hemática antes a la defunción o egreso hospitalario del paciente.
- 7.2.4. Conocer los desenlaces clínicos de todos los pacientes involucrados.
- 7.2.5. Comparar los valores de los índices neutrófilo/linfocito de cada citometría hemática dependiendo del desenlace de cada uno de los grupos.
- 7.2.6. Comparar la modificación a través del tiempo en los tres índices con respecto al desenlace clínico de cada uno de los grupos.
- 7.2.7. Conocer la influencia de las variables sociodemográficas y clínicas de los pacientes en el desenlace clínico.

8. MATERIAL Y MÉTODOS

8.1. TIPO DE ESTUDIO

Estudio analítico longitudinal.

8.2. CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO

Por el objetivo general: comparativo

Por la maniobra del investigador: observacional.

Por el número de mediciones de las variables: longitudinal.

Por la recolección de la información: retrospectivo.

Por la fuente de la información: retrolectivo.

Por la conformación de los grupos: homodémico

Por el número de unidades participantes: unicéntrico

8.3. UBICACIÓN ESPACIOTEMPORAL

El presente estudio fue llevado a cabo en el servicio de Unidad de Enfermedades Respiratorias Agudas (UERAS) del Hospital Universitario de Puebla, ubicado en la Calle 25 poniente, con número 1301 en la colonia Los Volcanes, C.P.72410 en la Ciudad de Puebla, Puebla. El estudio fue realizado durante el 01 de marzo 2020 y el 28 de febrero de 2021.

8.4. ESTRATEGIA DE TRABAJO

Posterior a la aprobación del presente estudio, se identificaron los expedientes de pacientes diagnosticados con COVID-19 crítico y que requirieron ventilación mecánica invasiva, tratados entre el 01 de marzo 2020 y el 28 de febrero de 2021. Una vez identificados los expedientes se procedió a revisar e incluir aquellos pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y no presentaron ninguno de los criterios de exclusión.

Se recolectó la información general de los pacientes (edad y sexo), antecedentes (talla, peso, IMC, presencia de diabetes mellitus e hipertensión arterial sistémica, así como la presencia de enfermedad renal crónica sin terapia de sustitución renal) y la

información sobre el padecimiento (días de estancia, días de esteroide, uso de antibioticoterapia antibacteriana) así como los resultados de las citometrías hemáticas al ingreso, a la mitad y la última antes del desenlace. De igual forma se documentaron complicaciones intrahospitalarias tales como insuficiencia orgánica aguda no pulmonar (i.e. lesión renal aguda y lesión hepática aguda) y eventos cardiovasculares adversos durante el internamiento (i.e. arritmia, TVP/TEP, hemorragia, SICA, EVC e insuficiencia arterial aguda). Dicha información se vació en la hoja de recolección de datos (**Anexo 1**) y posteriormente se trasladó al programa Microsoft Excel para el ordenamiento y codificación de la base de datos y su análisis en el software IBM SPSS versión 24.

8.5. MARCO MUESTRAL

8.5.1. Universo

Pacientes en el Hospital Universitario de Puebla.

8.5.2. Población elegible

Pacientes hombres y mujeres, mayores de 18 años, diagnosticados con COVID-19 por RT-PCR, ingresados al servicio de Unidad de Enfermedades Respiratorias Agudas (UERAS) del Hospital Universitario de Puebla, entre el 01 de marzo 2020 y el 28 de febrero de 2021.

8.6. CRITERIOS DE SELECCIÓN

8.6.1. Criterios de inclusión

- 8.6.1.1. Pacientes mayores de 18 años de edad
- 8.6.1.2. Hombres y mujeres
- 8.6.1.3. Con diagnóstico de COVID-19 confirmado mediante prueba positiva a SARS-CoV-2 por medio de reacción en cadena de polimerasa en tiempo real (RT-PCR)
- 8.6.1.4. Ingresados en el Unidad de Enfermedades Respiratorias Agudas (UERAS) del Hospital Universitario de Puebla
- 8.6.1.5. Que hayan requerido ventilación mecánica invasiva

8.6.2. Criterios de exclusión

- 8.6.2.1. Pacientes bajo tratamiento con esteroide sistémico o inmunosupresores/inmunomoduladores durante 4 semanas o más previo al internamiento.
- 8.6.2.2. Pacientes con diagnóstico de enfermedades oncológicas activas, hematológicas, reumáticas, insuficiencia orgánica avanzada, o enfermedades terminales previas al internamiento.
- 8.6.2.3. Pacientes VIH positivos

8.6.3. Criterios de eliminación

- 8.6.3.1. Expedientes con información incompleta en una o más de las variables del estudio.
- 8.6.3.2. Pacientes que al ingreso hayan sido trasladados desde otra institución con ventilación mecánica invasiva por más de 5 días

8.7. DISEÑO Y TIPO DE MUESTREO

Muestreo no probabilístico; a conveniencia.

8.8. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se reclutó a la totalidad de pacientes atendidos en la Unidad de Enfermedades Respiratorias Agudas (UERAS) en el lapso de tiempo ya descrito y con requerimiento de ventilación mecánica y que además, cumplieron con los criterios de inclusión, ninguno de los criterios de exclusión y posterior a la selección, no presentaron ninguno de los criterios de eliminación.

8.9. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

8.9.1. Variables sociodemográficas

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Instrumento de Medición	Valor	Escala de Medición
Edad	Tiempo en la vida de un individuo desde su nacimiento	Edad del paciente, establecida en su expediente	Expediente	Años	Cuantitativa discreta
Sexo	Caracteres fenotípicos y genotípicos que determinan si una persona es hombre o mujer	Sexo del paciente establecido en su expediente	Expediente	Hombre Mujer	Nominal Dicotómica

8.9.2. Variables del estudio

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Instrumento de Medición	Valor	Escala de Medición
Días de estancia	Tiempo que pasa un paciente dentro del hospital	Días transcurridos desde el ingreso del paciente a hospitalización	Expediente	Días	Cuantitativa discreta

		hasta su desenlace			
Diabetes mellitus tipo 2	Enfermedad metabólica caracterizada por hiperglicemia secundaria a déficit cualitativo o cuantitativo de insulina	Presencia o ausencia del diagnóstico de DM2 en el paciente	Expediente	Presente Ausente	Nominal Dicotómica
Hipertensión arterial sistémica	Elevación persistente de tensión en las paredes arteriales por aumento del volumen vascular y/o aumento de las resistencias vasculares	Presencia o ausencia del diagnóstico de HTA en el paciente	Expediente	Presente Ausente	Nominal Dicotómica
Enfermedad Renal Crónica sin TSR	Limitación parcial de la función normal del riñón sin requerimiento de terapia de sustitución de la misma (estadios no terminales)	Presencia o ausencia del diagnóstico de ERC en el paciente	Expediente	Presente Ausente	Nominal Dicotómica
Talla	Medida sobre la altura de una persona	Número en metros de la estatura del paciente	Expediente	Metros	Cuantitativa continua
Peso	Medida de la fuerza de atracción gravitacional de un objeto en relación a su masa	Número en kilogramos sobre el peso del paciente	Expediente	Kilogramos	Cuantitativa continua

IMC	Medición sobre el estado de peso de un paciente	Resultado de la formula IMC= peso (kg)/talla ² (m)	Formula	Kg/m ²	Cuantitativa continua
Días de tratamiento con esteroide	Tiempo de tratamiento con esteroide sistémico en un paciente dado	Días que el paciente recibió tratamiento con esteroide durante su estancia hospitalaria	Expediente	Días	Cuantitativa discreta
Tratamiento Antibiótico	Tratamiento quimioterapéutico empleado con la finalidad de tratar y curar enfermedades infecto-contagiosas	Paciente recibió tratamiento con antibiótico hospitalario sin importar tipo o duración	Expediente	Presente Ausente	Nominal Dicotómica
Eventos Cardiovasculares durante la Hospitalización	Alteraciones patológicas graves en el sistema cardiaco y vascular que cuentan con criterios diagnósticos definidos y que comprometen el adecuado funcionamiento orgánico	Paciente presentó algunos de los siguientes eventos con diagnóstico confirmado por gabinete o laboratorio: arritmia, TVP/TEP, hemorragia SICA, insuficiencia arterial aguda, EVC	Expediente	Presente Ausente	Nominal Dicotómica
Insuficiencia Orgánica Aguda distinta a la Pulmonar	Alteraciones patológicas graves del enfermo crítico las cuales cuentan con criterios diagnósticos	Paciente presentó alteraciones funcionales durante el internamiento en	Expediente	Presente Ausente	Nominal Dicotómica

	definidos y que comprometen el adecuado funcionamiento orgánico	uno o más órganos de acuerdo a las definiciones conceptuales de lesión aguda de cada órgano en cuestión			
Índice Neutrófilo/Linfocito	Marcador inflamatorio de valor pronóstico utilizado en enfermedades agudas graves	Resultado de la división de los neutrófilos totales entre los linfocitos totales	Fórmula	Valor	Cuantitativa continua
Modificación del INL	Cambios que presenta el índice neutrófilo/linfocito	Cambio observado en el INL del paciente entre la primera, segunda y tercer medición	Formula	Elevación Disminución	Nominal Dicotómica
Desenlace clínico	Manera en la que una persona específica termina el curso de una enfermedad	Estado de salud del paciente a su egreso	Expediente	Mejoría Muerte	Nominal dicotómica

DM2 Diabetes Mellitus tipo 2, IMC índice de masa corporal, INL índice neutrófilo-linfocitos, TVP/TEP trombosis venosa profunda/tromboembolismo pulmonar, SICA síndrome coronario agudo, EVC eventovascular cerebral.

8.10. MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Los datos se recolectaron de los expedientes mediante la hoja de recolección de datos (**Anexo 1**), una vez completada la recolección, dichos datos se vaciaron a una hoja de cálculo en el programa Microsoft Excel, en el cual se realizaron las operaciones necesarias para el cálculo del IMC, el INL y la determinación de la modificación del INL, así mismo se codificaron las variables cualitativas. Una vez concluido el proceso los datos fueron exportados al programa IBM SPSS v 24 para su análisis estadístico.

8.11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todos los datos fueron analizados utilizando el *software* IBM SPSS®, versión 24, para Windows®.

Se realizó una determinación de la distribución de las variables cuantitativas empleando una prueba de Kolmogorov-Smirnov por tratarse de una muestra de más de 50 integrantes.

Para las variables cuantitativas con distribución normal o paramétrica, se empleó la media como la medida de tendencia central y la desviación estándar (\pm) como medida de dispersión; mientras que para las variables que mostraron una distribución no normal o no paramétrica se utilizó la mediana y el rango intercuartílico (RIC).

Las variables cualitativas fueron descritas mediante frecuencias y porcentajes.

La comparación entre los valores del INL se realizó mediante la prueba Kruskal-Wallis.

Para las comparaciones entre las variables cualitativas entre los grupos se empleó la prueba Chi².

Los valores por debajo de $p < 0.05$ fueron tomados como estadísticamente significativos.

9. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este protocolo fue diseñado de acuerdo con los lineamientos de:

La Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Títulos del primero al sexto y noveno 1987. Norma Técnica No. 313 para la presentación de proyectos e informes técnicos de investigación en las Instituciones de Atención a la Salud.

Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, publicada por decreto constitucional en el Diario Oficial de la Federación de fecha 3 de febrero de 1983, consagrada como garantía social, para el derecho a la Protección de la Salud.

Publicada el 7 de febrero de 1984 en el Diario Oficial de la Federación como Ley General de Salud, reglamentaria del párrafo tercero del Artículo 4o. de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, iniciando su vigencia el 1o. de julio del mismo año.

La clasificación del presente protocolo de acuerdo con la ley General de Salud en su artículo 17 fue:

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

Declaración de Helsinki: Adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre 1975 Nota de Clarificación del Párrafo 30, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004. Actualizada en la 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008. En el punto 5 de este código hacemos de su conocimiento que el paciente no tiene ningún riesgo.

Para el procesamiento de los datos no se empleó en ningún momento el nombre de los participantes, por lo que se mantuvo la confidencialidad de la información de los mismos. De la misma forma, ningún producto de la investigación expuso la identidad de los individuos partícipes y estos solo fueron utilizados para fines académicos y de

investigación, en concordancia con lo establecido por la Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados. No se identificó a los participantes en presentaciones o publicaciones que se hayan derivado de este estudio, manteniéndose en todo momento la confidencialidad de la información. Para los análisis estadísticos se eliminaron los nombres de la base de datos y los pacientes fueron identificados con números consecutivos.

Los potenciales participantes se seleccionaron con equidad y justicia, donde no existió ningún tipo de discriminación, ya sea por condiciones físicas, sociales, políticas, religiosas, género, preferencias sexuales, etc. Asimismo, los investigadores declaran no poseer conflictos de intereses con los resultados del estudio.

10. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	2021				2022		
	Enero- Marzo	Abril- Junio	Julio- Sept	Oct- Dic	Ene	Feb	Mar
Recolección de información bibliográfica							
Escritura del protocolo							
Evaluación por el comité de investigación y aprobación							
Recolección de la información							
Creación de la base de datos							
Análisis de los datos							
Redacción de resultados							
Revisión de tesis							
Aprobación de tesis							
Examen de grado							

11. RESULTADOS

Participaron en total 92 pacientes, 26 mujeres (27.2%), y 66 hombres (71.7%), la media de edad de los participantes fue de 66.5 ± 9.5 años, el más joven tuvo 38 años y el más grande 86 años. Las mujeres tuvieron una media de edad de 67.5 ± 8.9 años, mientras que los hombres tuvieron una media de edad de 66.3 ± 9.8 años.

Entre las comorbilidades, la diabetes estuvo presente en 43 pacientes (46.7%), la hipertensión arterial sistémica en 47 (51.1%), y 11 tenían enfermedad renal crónica sin tratamiento sustitutivo (12.0%).

En cuanto al sobrepeso y la obesidad, el 77.2% se encontró en alguna de las dos categorías; 34 pacientes tuvieron sobrepeso (37.0%), 25 tuvieron obesidad grado I (27.2%), 8 obesidad grado II (8.7%) y 4 obesidad grado III (4.3%), sólo 21 pacientes tuvieron un peso normal (21.8%).

Sobre el padecimiento actual, los días de estancia tuvieron una mediana de 16 días (RIC 95% de confianza 15.6 – 20.1), con un mínimo de 3 días y un máximo de 56 días; los días de administración de esteroide tuvieron una mediana de 10 días (RIC 6.9 – 8.4), con un mínimo de 0 días y un máximo de 10.

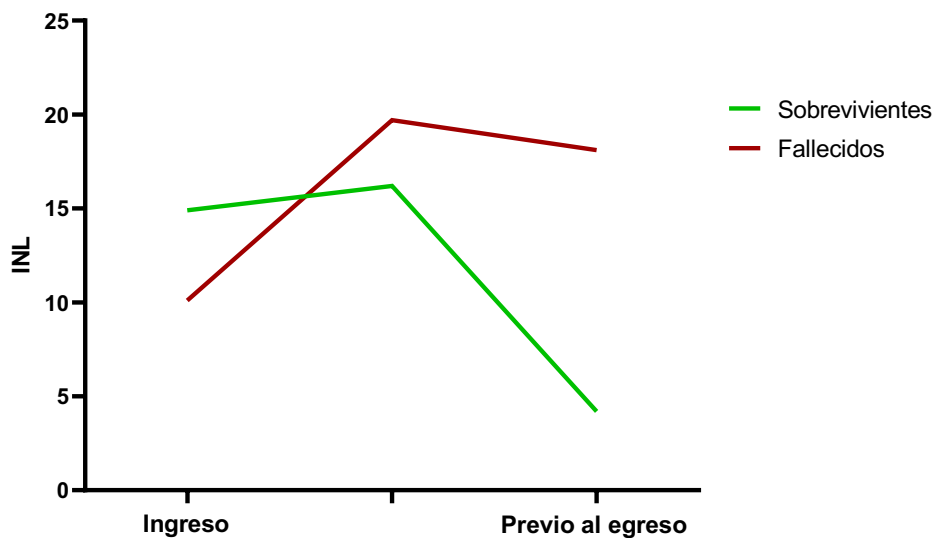
Durante la estancia intrahospitalaria, 41 pacientes desarrollaron lesión orgánica no pulmonar (45.1%), 18 tuvieron eventos cardiovasculares adversos durante la hospitalización (19.8%). La antibioticoterapia antibacteriana se administró a 55 pacientes (60.4%); mientras que se obtuvo un cultivo positivo a bacterias oportunistas en 30 pacientes; sin embargo no se realizaron cultivos bacterianos a todos los pacientes incluidos y por lo tanto se desechó esta variable en los resultados.

En cuanto al desenlace clínico, 25 pacientes fueron dados de alta con mejoría (27.2%) de los cuales se documentaron 6 mujeres (24%) y 19 hombres (76%), mientras que 67 pacientes fallecieron (72.8%); entre los pacientes fallecidos 47 (71%) fueron hombres y 20 (29%) fueron mujeres. Se realizó un cálculo de razón de momios, en el cual se obtuvo un OR= 1.34 para los hombres de padecer enfermedad grave, requerir intubación y ventilación mecánica y fallecer respecto de las mujeres.

En cuanto al INL para todos los pacientes en conjunto; al ingreso fue de 11.1 (RIC 15.8 – 27.1), a la mitad de la estancia, se obtuvo una mediana de 18.6 (RIC 22.9 – 34.8), y antes del egreso se obtuvo una mediana de 11.2 (RIC 14.5 – 24.7). Entre los pacientes

que sobrevivieron el INL al ingreso tuvo una mediana de 14.9 (RIC 17.0 – 45.4), a la mitad de la estancia fue de 16.2 (RIC 16.5 – 37.4) y previo al egreso fue de 4.2 (RIC 3.9 – 8.9); entre los pacientes que fallecieron al ingreso se observó un INL 10.1 (RIC 12.0 – 21.1), a la mitad de la estancia tuvo una mediana de 19.7 (RIC 22.4 – 37.3) y previo al fallecimiento fue de 18.1 (RIC 19.2 – 33.1). Las comparaciones por parejas de los valores de INL entre los pacientes que vivieron y aquellos que fallecieron, realizada con la prueba Kruskal-Wallis, arrojó diferencias estadísticamente significativas en el INL previo al desenlace clínico ($p < 0.001$).

Con los resultados, se determinó modificación y tendencia de los valores del INL durante la hospitalización, estableciendo 4 grupos de acuerdo a lo observado (aumento y posterior disminución, disminución y posterior aumento, siempre disminuyó y siempre aumentó). En los pacientes fallecidos se observó que la tendencia predominante fue siempre hacia el aumento, mientras que en los pacientes que sobrevivieron la tendencia predominante fue de aumento con posterior disminución; la comparación de estas tendencias se realizó mediante la prueba de χ^2 , la cual arrojó un resultado estadísticamente significativo (**Gráfica 1, Tabla 1**).



Gráfica 1. Modificación del índice neutrófilo/linfocito de los pacientes dependiendo de su desenlace clínico.

Tabla 1. Modificación del índice neutrófilo/linfocito en los pacientes dependiendo del desenlace, se muestran frecuencias y resultados de la comparación.

Modificación a través del tiempo del INL	Desenlace		Valor de <i>p</i> (Chi ²)
	Sobreviviente	Fallecido	
Disminuyó y después aumentó	1	7	0.002
Siempre disminuyó	9	15	
Aumentó y después disminuyó	14	18	
Siempre aumentó	1	27	

INL: índice neutrófilo/linfocito.

Se realizaron pruebas para conocer si hubo diferencia entre la edad, el sexo, el IMC y la presencia de DM2 o HAS dependiendo del desenlace clínico; se observaron diferencias estadísticas entre la edad y la presencia de enfermedad renal crónica sin terapia de sustitución renal previo al internamiento (**Tabla 2**).

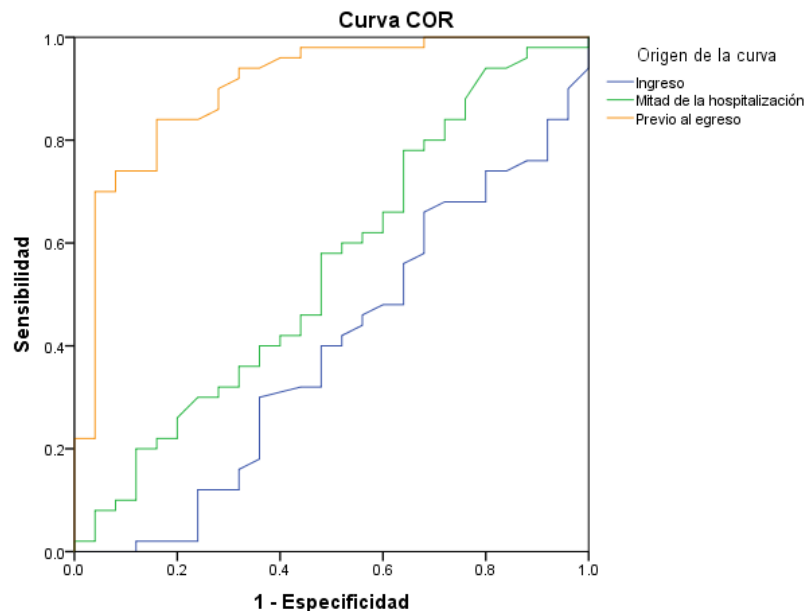
Tabla 2. Comparación de las características de los pacientes dependiendo del desenlace clínico.

	Fallecimiento		Valor de <i>p</i>
	No	Si	
Edad (años)	61.4 ± 7.8	68.6 ± 9.4	0.001 [¥]
Sexo (N)			
Mujer	6	20	0.579 [§]
Hombre	19	47	
HAS (N)			
No	14	31	0.406 [§]
Si	11	36	
DM2 (N)			
No	10	39	0.119 [§]
Si	15	28	

ERC (N)			
No	25	56	0.031 [§]
Si	0	11	
IMC (N)			
Normal	5	16	0.519 [§]
Sobrepeso	11	23	
Obesidad grado I	8	17	
Obesidad grado II	1	7	
Obesidad grado III	0	4	

¥ Prueba t de Student, § Prueba Chi ²

El análisis mediante curvas ROC, mostró un área bajo la curva para el INL al ingreso de 0.392, para la mitad de la hospitalización de 0.551 y para el momento previo al egreso de 0.903; empleando el resultado de la curva en el momento previo al egreso, que fue el que tuvo la mayor área bajo la curva, se obtuvo un índice de Youden, el cual arrojó un punto de corte para el INL de 7.6 con una sensibilidad del 86% y una especificidad del 72% (**Gráfica 2**).



Gráfica 2. Curva ROC del INL para cada uno de los 3 momentos de medición empleados en el estudio.

Dado que la elevación del INL se consideró como un factor de riesgo, se obtuvo el porcentaje de elevación de los pacientes; entre los pacientes que sobrevivieron la mediana del porcentaje de elevación fue de 11 (RIC -520 - 852), mientras que en los pacientes que fallecieron fue de 137 (RIC 162.8 - 424.6).

12. DISCUSIÓN

El objetivo principal del presente trabajo fue determinar los cambios del índice neutrófilo/linfocito durante el tiempo de hospitalización y su relación con el desenlace de sujetos con diagnóstico de COVID-19 crítico y bajo ventilación mecánica invasiva. Participaron 92 pacientes atendidos en la UERAS del Hospital Universitario de Puebla que requirieron ventilación mecánica invasiva. Principalmente se observaron pacientes hombres, un dato similar a numerosos reportes en los cuales los hombres tienen una tasa de complicaciones más alta que las mujeres cuando presentan COVID-19 (22). La media de edad de ambos grupos mostró que la mayoría de pacientes en este estudio se encuentran por encima de los 60 años, que también es esperable para la enfermedad y la necesidad de ventilación mecánica invasiva.

En cuanto a las comorbilidades, se observó que poco menos de la mitad de los pacientes padecían DM2 e hipertensión, sin embargo, la gran mayoría de ellos padecían sobrepeso u obesidad, que son dos factores de riesgo importantes para la presentación de complicaciones en presencia de COVID-19; por su parte, la obesidad está estadísticamente asociada con la presencia de falla respiratoria, tal como lo mencionan Monteiro et al. (23).

En cuanto a los días de estancia hospitalaria, los resultados obtenidos en el presente estudio son similares a lo observado en el estudio de Álvarez-Maldonado et al., en el cual, los pacientes con ventilación mecánica invasiva estuvieron 15.5 días (8.5 a 23.3) en el hospital (24).

Los datos mostraron una alta frecuencia de muerte entre los pacientes, más de la mitad de ellos murieron a pesar de las medidas de soporte recomendadas hasta la fecha y el uso de ventilación mecánica invasiva, este resultado es casi igual a lo observado en otros reportes en población mexicana. En el estudio de Álvarez-Maldonado et al., la

tasa de mortalidad de los pacientes que requirieron ventilación mecánica invasiva fue de 65.2% (24).

En los resultados del INL al ingreso, la muestra completa mostró un valor bastante mayor a lo que se ha propuesto con anterioridad como punto de corte para determinar la probabilidad de intubación; Tatum et al., obtuvieron un punto de corte mediante el empleo de una curva ROC de 4.94, en su investigación, si el paciente presentaba un INL por arriba de ese valor en el día 1, este era un predictor de intubación (25).

Las comparaciones entre los grupos al ingreso, a la mitad de la estancia y antes del egreso de los pacientes arrojaron resultados estadísticamente significativos en el tercer momento; esto puede estar relacionado con la modificación que sufrió el INL durante la hospitalización; se observó que los pacientes que fallecieron mantuvieron de manera predominante una tendencia hacia el incremento durante toda su estadía, mientras que en los pacientes que sobrevivieron, lo predominante fue la elevación y después la disminución; esta modificación también fue significativa y explica porqué sólo la comparación del valor en la última citometría fue significativa. Este resultado difiere del estudio de Kalabin et al., en su estudio realizado con 111 pacientes con COVID-19, la comparación entre los sobrevivientes y los fallecidos no arrojó un resultado estadísticamente significativo, aún cuando también se observó un valor más alto entre los fallecidos (8.01 versus 9.58, $p=0.29$) (26).

El punto de corte encontrado en este estudio tiene una sensibilidad y especificidad aceptable, no obstante, diferente a otros estudios este punto de corte se estableció ya iniciada la hospitalización, dado que en las determinaciones al ingreso y a la mitad de la hospitalización no se observaron diferencias estadísticamente significativas. Respecto de esto, los puntos de corte establecidos en estudios previos han sido diferentes en la gran mayoría de ellos, y encontrar un consenso parece una tarea difícil hasta el momento. Algo más importante puede ser el monitoreo de la tendencia que mantiene el INL; como se observó en los pacientes del presente estudio aquellos que fallecen mantienen una tendencia hacia el aumento durante toda su hospitalización, sin embargo, en los pacientes que sobrevivieron la tendencia fue de aumento hasta cerca de la mitad de la estancia, pero con una marcada disminución después, con esta observación se evaluó el porcentaje que había elevado el INL entre el ingreso y la

medición previa al egreso; en esta evaluación se encontró que los pacientes que fallecieron duplicaron casi 1.5 veces el INL con respecto del de ingreso, sin embargo, los que sobrevivieron solo lo elevaron un 11%, lo que puede ser más útil que el establecimiento de un punto de corte en un momento dado.

13. CONCLUSIONES

El índice neutrófilo/linfocito ha sido propuesto como un predictor del desenlace de los pacientes con COVID-19; en el presente estudio se evaluó el INL en tres momentos, al ingreso, a la mitad de la hospitalización y previo al egreso; las comparaciones estadísticas arrojaron una diferencia significativa en la determinación previa al egreso entre los pacientes que fallecieron y los que sobrevivieron. Además, se estableció un punto de corte en 7.6 con una sensibilidad y especificidad buena.

La modificación del INL durante la hospitalización tuvo una diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes que sobrevivieron y los que fallecieron, observando una tendencia hacia la elevación durante todo el tiempo de hospitalización en aquellos que tuvieron un desenlace fatal, mientras que la tendencia de quienes sobrevivieron fue de elevación al inicio con un descenso importante después.

14. REFERENCIAS

1. Chakraborty C, Sharma AR, Sharma G, Bhattacharya M, Lee SS. SARS-CoV-2 causing pneumonia-associated respiratory disorder (COVID-19): Diagnostic and proposed therapeutic options. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(7):4016–26.
2. Khan M, Khan ST. Epidemiology and Progress So Far. *Molecules.* 2020;23(26):1–25.
3. Soto GP. Bases Genéticas y Moleculares del COVID-19 (SARS-CoV-2). Mecanismos de Patogénesis y de Respuesta Inmune. *Int J Odontostomatol.* 2020;14(3):331–7.
4. Asselah T, Durantel D, Pasmant E, Lau G, Schinazi RF. COVID-19 : Discovery , diagnostics and drug development. *J Hepatol.* 2021;74:168–84.
5. Gandhi RT, Lynch JB, del Rio C. Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(18):1757–66.
6. Lauxmann MA, Santucci NE, Autrán-Gómez AM. The SARS-CoV-2 coronavirus and the COVID-19 outbreak. *Int Braz J Urol.* 2020;46(Suppl 1):6–18.
7. Gupta A, Madhavan M V., Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med [Internet].* 2020;26(7):1017–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>
8. World Health Organization. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [Internet]. Data last updated: 2021/1/15, 7:08pm CET. 2021. Available from: <https://covid19.who.int>
9. México G de. Covid-19 México, Información General [Internet]. 2021. Available from: <https://datos.covid-19.conacyt.mx>
10. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;324(8):782–93.
11. Yüce M, Filiztekin E, Ozkaya K. COVID-19 diagnosis —A review of current methods. *Biosens Bioelectron J.* 2021;172(January):112752.

12. Böger B, Fachi MM, Vilhena RO, Cobre AF, Tonin FS, Pontarolo R. Systematic review with meta-analysis of the accuracy of diagnostic tests for COVID-19. *Am J Infect Control*. 2021;49(1):21–9.
13. Afari ME, Bhat T. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and cardiovascular diseases: An update. *Expert Rev Cardiovasc Ther* [Internet]. 2016;14(5):573–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1586/14779072.2016.1154788>
14. Yu X, Xue Y, Bian B, Wu X, Wang Z, Huang J, et al. NLR—A simple indicator of inflammation for the diagnosis of left ventricular hypertrophy in patients with hypertension. *Int Heart J*. 2020;61(2):373–9.
15. Biyik M, Ucar R, Solak Y, Gungor G, Polat I, Gaipov A, et al. Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio independently predicts survival in patients with liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013;25(4):435–41.
16. Mouchli M, Reddy S, Gerrard M, Boardman L, Rubio M. Usefulness of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) as a prognostic predictor after treatment of hepatocellular carcinoma.“ Review article. *Ann Hepatol* [Internet]. 2021;22:100249. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2020.08.067>
17. Ethier JL, Desautels D, Templeton A, Shah PS, Amir E. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res* [Internet]. 2017;19(1):1–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13058-016-0794-1>
18. Liu CC, Ko HJ, Liu WS, Hung CL, Hu KC, Yu LY, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictive marker of metabolic syndrome. *Med (United States)*. 2019;98(43).
19. Prozan L, Shusterman E, Ablin J, Mitelpunkt A, Weiss-Meilik A, Adler A, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in COVID-19 compared with Influenza and respiratory syncytial virus infection. *Sci Rep* [Internet]. 2021;11(1):1–8. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-00927-x>
20. Cai J, Li H, Zhang C, Chen Z, Liu H, Lei F, et al. The Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Determines Clinical Efficacy of Corticosteroid Therapy in Patients with COVID-19. *Cell Metab* [Internet]. 2021;33(2):258–69. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7254017/pdf/main.pdf>

21. Jimeno S, Ventura PS, Castellano JM, García-Adasme SI, Miranda M, Touza P, et al. Prognostic implications of neutrophil-lymphocyte ratio in COVID-19. *Eur J Clin Invest.* 2021;51(1):1–9.
22. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, et al. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity.* 2020;28(7):1195–9.
23. Monteiro AC, Suri R, Emeruwa IO, Stretch RJ, Cortes-Lopez RY, Sherman A, et al. Obesity and smoking as risk factors for invasive mechanical ventilation in COVID-19: A retrospective, observational cohort study. *PLoS One.* 2020;15(12 December).
24. Álvarez-Maldonado P, Hernández-Ríos G, Ambríz-Mondragón JC, Gordillo-Mena JA, Morales-Serrano DF, Reding-Bernal A, et al. Characteristics and mortality of mexican patients with covid-19 and mechanical ventilation. *Gac Med Mex.* 2021;157(1):97–101.
25. Tatum D, Taghavi S, Houghton A, Stover J, Toraih E, Duchesne J. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Outcomes in Louisiana COVID-19 Patients. *Shock.* 2020;54(5):652–8.
26. Kalabin A, Mani VRK, Valdivieso SC, Donaldson B. Role of neutrophil-to-lymphocyte, lymphocyte-to-monocyte and platelet-to-lymphocyte ratios as predictors of disease severity in covid-19 patients. *Infez Med.* 2021;29(1):46–53.

15. ANEXOS

15.1. ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

ID: _____

Fecha ___/___/20___

Edad: ___ años

Sexo: Hombre Mujer

Diagnóstico de DM2: Si No

HAS: Si No

ERC no hemodiálisis: Si No

Peso (Kg): _____

Talla (m): _____

Días de estancia: _____

Días de esteroide: _____

Citometría al ingreso:

Neutrófilos totales: _____

Linfocitos totales: _____

Citometría a la mitad

Neutrófilos totales: _____

Linfocitos totales: _____

Citometría previa al egreso:

Neutrófilos totales: _____

Linfocitos totales: _____

Desenlace clínico: Mejoría Muerte

Insuficiencia orgánica no pulmonar: Si No

Sepsis bacteriana: Si No

Antibioticoterapia: Si No

Notas adicionales:
