



BUAP

FACULTAD DE MEDICINA.
HOSPITAL GENERAL DE PUEBLA
"DR. EDUARDO VÁZQUEZ N"

"ÍNDICE NEUTRÓFILO LINFOCITO Y SU RELACIÓN CON EL DESENLACE CLÍNICO DE LOS PACIENTES CON NEUMONÍA POR SARS-CoV-2 ATENDIDOS EN UN HOSPITAL DE SEGUNDO NIVEL"



Tesis para obtener el Diploma de Especialidad en Medicina Interna.

Presenta:

Patricia Benítez Hernández.

DIRECTORES

Asesor Experto

Dr. Carlos Rafael Ruíz Reyes.

Especialidad: Reumatología.

Asesor Metodológico.

Dr. Jorge Manuel Ramírez Sánchez.

Investigador de ciencias médicas y Coordinador de Investigación.

Heroica Puebla de Zaragoza, enero 2023.

Agradecimientos

Hacer mi especialidad estaba en mis sueños, ¿cuándo y en qué momento lo debía cumplir? no lo se. Pero todo, una vez más cuando tú lo deseas, cuando verdaderamente lo anhelas, siempre la presencia divina se manifiesta en las personas de noble corazón.

GRACIAS.

Dra. Guadalupe Martínez Cabrera jefa de enseñanza de la jurisdicción sanitaria número 3 Zacapoaxtla Puebla por invitarme y confiar en mí para participar en este proyecto y por facilitarme los medios.

Dr. Carlos Rafael Ruiz Reyes Reumatólogo por ser mi mentor desde el primer momento que decidí aceptarme para hacer frente a esta segunda etapa de la más bella profesión.

A mi amiga Adriana Sosa Rosales por apoyarme e incentivar me en mis momentos difíciles.

A mi esposo Dr. Gerardo López Cervantes por no detenerme en mi nuevo proyecto de vida profesional y por ese apoyo incondicional.

A mis hijos Liliana y Ángel Daniel López Benítez porque sin su motivación que día a día me daban cuando más débil y vulnerable me encontraba, me hicieron fuerte con sus palabras hasta lograr que yo cumpliera con mi objetivo, no me arrepiento de haberlos escuchado, los amo hijos gracias por ser impulsores de mi aspiración.

A mis asesores de tesis, Dr. Jorge Manuel Ramírez Sánchez Investigador de ciencias médicas, Dr. Carlos Rafael Ruiz Reyes Reumatólogo y a todos mis maestros Dra. Pérez F MI, Dra. Lien Chang, Hematóloga, Dr. W. Herrera MI/ Hematólogo, Dra. A. Salazar MI, Dra. M.R. Hernández Pediatra e inmunóloga, Dr. M. A Puente Psiquiatra, Dra. Dulce Fraire Endocrinóloga, Dr Cruz MI, Dr. Martínez MI, Dr. J.A Cerón Neurólogo, Dr. A. Salazar MI de mi formación académica que me acompañaron en este capítulo de mi vida, donde se resumen cuatro años de batallas ganadas y también perdidas donde se deja plasmado tantos retos ahora logrados gracias por caminar a mi lado.

Gracias mami Antonia Hernández V, gracias papi Santos Benítez Alvarado por darme la vida para ser de este mundo un instrumento de Dios y así ayudar a quien más lo necesite

GRACIAS A TI MI DIVINO MAESTRO.

Por todo lo que tocaste, moviste, hiciste para que yo cumpliera mi más grande sueño.

Especialista en Medicina Interna.

Índice

I.- RESUMEN.....	8
II.- ANTECEDENTES.....	10
A.- ANTECEDENTES GENERALES.....	10
B.- ANTECEDENTES.....	23
ESPECÍFICOS.....	23
III.- JUSTIFICACIÓN.....	29
IV.- DEFINICIÓN DEL PROBLEMA.....	29
A.- PRESENTACIÓN DEL PROBLEMA.....	29
B.- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	30
V.- HIPÓTESIS.....	30
VI.- OBJETIVOS.....	30
A.- GENERAL.....	30
B.- PARTICULARES.....	31
VII.- MATERIAL Y METODOS.....	31
A.- DISEÑO DEL ESTUDIO.....	31
B.- DEFINICIÓN DE UNIDADES DE OBSERVACIÓN.....	32
C.- ESTRATEGIA DE MUESTREO.....	32
D.- DEFINICIÓN DE VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN.....	32
E.- RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.....	35
IX.- DISCUSIÓN.....	47
X.- CONCLUSIONES.....	50
A.- EXPOSICIÓN DE CONCLUSIONES.....	50
B.- PROPUESTAS Y RECOMENDACIONES.....	51
XI.- REFERENCIAS BIBLIO-HEMEROGRÁFICAS.....	52
XII.- ANEXOS.....	57
A.- INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	57

Abreviaturas, siglas y acrónimos

COVID 19.	CO del sufijo corona VI del sufijo virus D. del sufijo enfermedad.
SARS -CoV.	Coronavirus del Síndrome respiratorio agudo severo.
MERS CoV.	Coronavirus del Síndrome respiratorio de oriente medio.
CoV.	Coronavirus.
HKU1.	Coronavirus HKU1.
NL63.	Coronavirus NL63.
OC43.	Coronavirus OC43.
229E.	Coronavirus 229E.
ECA.	Enzima convertidora de angiotensina.
rRT-PCR.	Reacción en cadena de polimerasa en tiempo real. Identifica el Ag SARS-CoV2.
ECA2	Enzima convertidora de angiotensina 2.
S1.	Subunidad 1.
S2.	Subunidad2.
ARN.	Ácido ribonucleico.
IC.	Intervalo de confianza.
UCI.	Unidad de cuidados intensivos.
Pa / Fi.	Fracción inspirada entre presión arterial.
SDRA.	Síndrome de dificultad respiratoria aguda.
FiO2.	Fracción inspirada de oxígeno.
SARS.	Síndrome respiratorio agudo severo.
CoV2.	Coronavirus 2.
mmHg	Milímetros de mercurio.
SpO2.	Saturación de oxígeno.
PEEP.	Presión positiva al final de la expiración.
CPAP.	Presión positiva continua de las vías respiratorias.
DAMP.	Patrón molecular asociado a daño.
PAMP.	Patrón molecular asociado a patógeno.
PRR.	Receptores de patron de reconocimiento.
FNT.	Factor de necrosis tumoral.
IL.	Interleucina
TGF-B.	Factor de crecimiento transformante Beta.
ECMO.	Oxigenación por membrana extracorpórea.
Ag.	Antígeno.
LDH.	Deshidrogenasa láctica.
AST.	Aspartato amino transferasa

ALT.	Alanino aminotransferasa.
TP.	Tiempo de protrombina.
TTP.	Tiempo de tromboplastina
VSG.	Velocidad de sedimentación globular.
CKMB.	Creatina cinasa isoenzima MB.
Pro BNP.	Péptido natriurético de tipo B.
C3.	Complemento 3.
C4.	Complemento 4.
RNL.	Relación neutrófilo linfocito.
INL.	Índice neutrófilo linfocito.
PCR.	Reacción en cadena de la polimerasa.
ROC.	Característica operativa del receptor.
Co - RADS.	Sistema de interpretación e informe estandarizado, creado por la sociedad radiológica irlandesa.
NICE.	Instituto Nacional de salud y excelencia clínica del reino unido.
JaK.	Janus cinasa.
HOMA-IR.	Índice de resistencia a la insulina.

Lista de tablas

Tabla 1. Clasificación de gravedad de COVID-19.

Tabla 2. Descripción general de las categorías de CO-RADS y el nivel de sospecha correspondiente de compromiso pulmonar en COVID-19.

Tabla 3. Casos confirmados de COVID-19 por entidad federativa hasta diciembre 2021.

Tabla 4. Cuadro de operacionalización de variables.

Tabla 5. Características sociodemográficas de los pacientes con neumonía por la COVID-19.

Tabla 6. Estadística descriptiva del INL inicial y final.

Tabla 7. Relación del INL con las características sociodemográficas.

Tabla 8. Clasificación de gravedad de la COVID-19 según INL.

Tabla 9. Relación del INL con la clasificación de la gravedad de la COVID-19.

Tabla 10. Comorbilidades de pacientes con neumonía por COVID-19 y su relación con el INL.

Tabla 11. Comparación de los indicadores del hemograma completo inicial y final.

Tabla 12. Comparación del perfil renal y perfil lipídico inicial y final.

Tabla 13. Comparación del perfil hepático inicial y final.

Tabla 14. Comparación de electrolitos y proteínas iniciales y finales.

Tabla 15. Desenlace clínico de los pacientes con neumonía por la COVID-19.

Tabla 16. Relación del INL con el desenlace clínico de los pacientes con neumonía por COVID-19.

Tabla 17. Comparación de INL inicial por desenlace clínico* y comorbilidades.

Tabla 18. Comparación de INL final por desenlace clínico* y comorbilidades.

Lista de figuras

Figura 1. Clasificación de la gravedad de la COVID-19 según INL.

Figura 2. Desenlace clínico de los pacientes con neumonía por COVID-19.

I.- RESUMEN.

ÍNDICE NEUTRÓFILO LINFOCITO Y SU RELACIÓN CON EL DESENLACE CLÍNICO DE LOS PACIENTES CON NEUMONÍA POR SARS-COV-2 ATENDIDOS EN UN HOSPITAL DE SEGUNDO NIVEL.

Objetivo general: Evaluar la relación del índice neutrófilo linfocito con el desenlace clínico de los pacientes con neumonía por SARS CoV 2 atendidos en el Hospital General de Puebla “Dr. Eduardo Vázquez N” en el periodo 01 de marzo 2020 al 31 de marzo 2021.

Diseño del estudio: estudio observacional, analítico, retrospectivo, transversal.

Sitio de realización: Hospital General del Sur. Dr. Eduardo Vázquez N.

Población participante: Todo paciente mayor de 18 años que solicito atención medica por la COVID-19 con pruebas RT-PCR SARS CoV 2 positiva, que haya ingresado a hospitalización y que cuente con un expediente clínico completo.

Variables: datos sociodemográficos, comorbilidades, gravedad de la enfermedad por la COVID 19, índice neutrófilo linfocito, resultados del desenlace.

Resultados: se estudiaron 91 expedientes de pacientes mayores de 18 años que ingresaron al Hospital Dr. Eduardo Vázquez N por enfermedad de COVID-19. de ellos 89 cumplieron con los criterios de inclusión, de las características sociodemográficas predominantes fueron sexo masculino, edad promedio y ocupación, de los 89 expedientes analizados 56 tuvieron un desenlace clínico inevitable con una tasa de mortalidad de 62.92%, la edad promedio de los pacientes fue de 56.9 años con un 24.7% de los casos, de acuerdo a la ocupación se observó que el 22.5% (20) pacientes eran amas de casa seguido del 16.9% (15) comerciantes, de acuerdo a la clasificación de gravedad de la enfermedad por la COVID-19, 59 pacientes (66.3%) tuvieron una neumonía grave, según el INL se observó que los pacientes graves fallecidos tuvieron un INL mayor a 10. Se analizan las comorbilidades con el INL encontrando que el 42.7% pacientes (38) eran diabéticos, 47.2% (42) hipertensos, la mediana de estancia hospitalaria en el desenlace clínico fue prolongada (>16 días), comparada con las altas por mejoría reportando una estancia intermedia de 11 días.

Conclusión: en este estudio se puede analizar que la población mayormente afectada con respecto al sexo son los hombres debiendo tener especial cuidado en la identificación oportuna de factores de riesgo que pudieran agravar el cuadro, ya que se ha visto que a mayor número de comorbilidades más riesgo de complicaciones, de las comorbilidades más frecuentes se encontró que la hipertensión arterial y la diabetes se relacionaron con desenlaces fatales, con respecto al grupo etario más afectado es de 50 a 59 años con 22 casos, la ocupación laboral tuvo un alto porcentaje en las amas de casa, el fallecimiento por la gravedad de la enfermedad por la COVID 19 fue del 61.7% con una relación índice neutrófilo linfocito mayor a 10 lo que indica que a mayor puntuación del índice neutrófilo linfocito mayor gravedad de la enfermedad.

Palabras clave. Índice neutrófilo linfocito, Neumonía, desenlace.

I.- SUMMARY. LYMPHOCYTE NEUTROPHIL INDEX AND ITS RELATIONSHIP WITH THE CLINICAL OUTCOME OF PATIENTS WITH SARS-COV-2 PNEUMONIA CARED FOR IN A SECOND-LEVEL HOSPITAL.

General objective: To evaluate the relationship of the neutrophil-lymphocyte index with the clinical outcome of patients with pneumonia due to SARS CoV 2 treated at the General Hospital of Puebla "Dr. Eduardo Vázquez N" in the period from March 1, 2020 to March 31, 2021.

Study design: observational, analytical, retrospective, cross-sectional study.

Place of realization: General Hospital of the South. Dr. Eduardo Vázquez N.

Participating population: All patients over 18 years of age who requested medical attention for COVID-19 with positive RT-PCR SARS CoV 2 tests, who have been hospitalized and who have a complete clinical record.

Variables: sociodemographic data, comorbidities, severity of the COVID 19 disease, neutrophil-lymphocyte index, outcome results.

Results: 91 records of patients over 18 years of age who were admitted to the Dr. Eduardo Vázquez N Hospital due to COVID-19 disease were studied. Of these, 89 met the inclusion criteria, the predominant sociodemographic characteristics were male, average age, and occupation. Of the 89 records analyzed, 56 had an inevitable clinical outcome with a mortality rate of 62.92%, the average age of the patients. it was 56.9 years with 24.7% of the cases, according to the occupation it was observed that 22.5% (20) patients were housewives followed by 16.9% (15) merchants, according to the severity classification of the disease Due to COVID-19, 59 patients (66.3%) had severe pneumonia, according to the INL it was observed that the severely deceased patients had an INL greater than 10. Comorbidities with the INL are analyzed, finding that 42.7% patients (38) they were diabetics, 47.2% (42) hypertensive, the median hospital stay in the clinical outcome was prolonged (>16 days), compared with the discharges due to improvement reporting an intermediate stay of 11 days.

Conclusion: in this study it can be analyzed that the population most affected with respect to gender are men, special care must be taken in the timely identification of risk factors that could aggravate the condition, since it has been seen that the greater the number of comorbidities, the more risk of complications, of the most frequent comorbidities, it was found that arterial hypertension and diabetes were related to fatal outcomes, with respect to the most affected age group is 50 to 59 years with 22 cases, labor occupation had a high percentage in the housewives, death due to the severity of the disease from COVID 19 was 61.7% with a neutrophil-lymphocyte index ratio greater than 10, which indicates that the higher the neutrophil-lymphocyte index score, the greater the severity of the disease.

Keywords: Lymphocyte neutrophil index, Pneumonia, outcome.

II.- ANTECEDENTES

A.- ANTECEDENTES GENERALES.

Las infecciones respiratorias agudas son la causa más frecuente de morbilidad y elevada mortalidad a nivel mundial. La enfermedad por el coronavirus (COVID-19) que se registró por primera vez en la república popular china en diciembre 2019 y que se propago a nivel mundial para convertirse en la quinta pandemia documentada desde la pandemia de gripe de 1918. Para septiembre de 2021 dos años después de su registro había más de 200 millones de casos confirmados y más de 4.6 millones de muertes por esta enfermedad, reafirmando que las infecciones de las vías respiratorias siguen siendo la enfermedad transmisible más mortal del mundo¹.

Los coronavirus son un grupo de virus que pueden causar enfermedades tanto en animales como en humanos. La relación entre humanos y animales es profunda y antigua, su relación con los animales se está volviendo más compleja con el tiempo².

Durante las últimas dos décadas se han identificado dos coronavirus zoonóticos como causa de brotes de enfermedades de alto impacto: como el síndrome respiratorio agudo severo o SARS en el 2003 que se propago de murciélagos a gatos civetas antes de que el primer paciente humano se infectara, el síndrome respiratorio de Oriente Medio o MERS otro tipo de coronavirus que se informó por primera vez en Arabia Saudita en 2012 teniendo como reservorio intermedio a los dromedarios antes de pasar a los humanos.³ los agentes etiológicos tienen características en común son coronavirus altamente patógenos para los humanos y sus reservorios animales originales son los murciélagos³.

En el 2016 y 2017 otro coronavirus derivado de murciélagos causo un brote grave en animales conocido como SADS este brote fue transmitido directamente de los murciélagos a los cerdos a través de sus heces, en febrero de 2019 se dio a conocer por Fan et al. que en un futuro se originen brotes de enfermedades por coronavirus de murciélagos, once meses después se hace realidad con la enfermedad por coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave SARS-CoV-2 que es el séptimo coronavirus que se sabe infecta a los humanos⁴.

De los siete coronavirus el SARS-CoV, MERS-CoV y el SARS-CoV-2 causan enfermedades graves mientras que el HKU1, NL63, OC43 y 229E están asociados a sintomatología leve⁵.

Se han identificado 2 características genómicas del SARS-CoV-2 que explicarían la alta afinidad de una selección natural del humano. La primera es la unión de su proteína espiga al receptor humano enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2). Y la segunda característica es la presencia de un sitio de escisión polibásico en la unión de S1 y S2 las dos subunidades de la proteína espiga (S) permitiendo una

escisión efectiva por furina y otras proteasas lo cual le da un determinante en la infectividad viral y el rango de hospedero⁶.

Estructura

El SARS-CoV-2, pertenece al género beta coronavirus contiene ácido ribonucleico (ARN) de cadena sencilla, no segmentado, en sentido positivo, pertenece al subgénero sarbecovirus, subfamilia Orthocoronavirinae, se le llama coronavirus por la corona de puntas que se observa alrededor del virus las cuales corresponden a las glicoproteínas espiga (S), distribuidas en toda la superficie viral, dos tercios del ARN viral codifican 16 proteínas no estructuradas que interfieren con la respuesta inmune innata del hospedero, la parte restante del genoma del virus codifica cuatro proteínas estructurales esenciales incluida la glicoproteína espiga(S) responsable de la unión y fusión del virus con las membranas celulares; la proteína de membrana (M), responsable del transporte transmembrana de nutrientes, liberación de la partícula viral y eventual formación de su envoltura; las proteínas de nucleocápside (N) y las proteínas de envoltura (E)⁷

La enfermedad de la COVID – 19: es una infección aguda de las vías respiratorias causada por el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV2) altamente transmisible, que se propaga a través del tracto respiratorio y que clínicamente puede manifestarse desde un resfriado común hasta una neumonía viral grave potencialmente mortal ⁸.

Características clínicas

El periodo de incubación del SARS-CoV2 puede variar, de 2 a 14 días con un periodo medio de 5.2 días⁹. Estudios indican que la transmisión presintomática ocurrió entre 1 a 3 días antes del inicio de los síntomas en la paciente fuente presintomático¹⁰.

Por otro lado, usando el tiempo desde la exposición al inicio de la fiebre como el tiempo de incubación, se estimó que la mediana del periodo de incubación hasta el inicio de la fiebre fue de 5.7 días (IC 4.9 a 6.8 días), con un 2.5% de personas que experimentaron fiebre dentro de los 2.6 días (IC 2.1 a 3.7 días) y un 97.5% con fiebre dentro de los 12.5 días de exposición¹¹.

La infección por SARS-CoV2 y su espectro de síntomas clínicos, el 80% de la población infectada tenían síntomas leves o eran asintomáticas el 20% presento síntomas graves que requirió de hospitalización.

Los síntomas más comunes que desarrollaron fue: fiebre, tos seca y disnea.

Como síntomas sospechosos: diarrea, náuseas, exantema cutáneo e incluso síntomas neurosensoriales como cefalea, anosmia, ageusia.

Síntomas severos: se desarrollaban entre el día 7 y 9 desde el inicio clínico con síntomas típicos: fiebre, disnea, neumonía en la radiografía de tórax⁹.

Clasificación clínica de la neumonía por COVID-19 desarrollado por el comité nacional de salud de la república popular china en Leve síntomas clínicos leves y sin manifestaciones de neumonía en la

imagen. Moderada con fiebre, síntomas del tracto respiratorio o imágenes compatibles con neumonía. Grave dificultad respiratoria, Frecuencia respiratoria mayor de 30 en estado de reposo, saturación media de oxígeno menor a 93% o presión parcial de oxígeno en sangre arterial / concentración de oxígeno (PaFi) \leq 300mmHg crítica ocurre insuficiencia respiratoria y requiere ventilación mecánica se produce choque o se requiere admisión a UCI por insuficiencia orgánica múltiple¹².

Un estudio realizado en Bélgica reporta que la sintomatología más común en casos que dieron positivos a COVID-19 fue cefalea, mialgia, disfunción quimiosensorial (anosmia y disgeusia) en relación a formas leves a moderadas, la fiebre es más causada en otras formas de coronavirus y no en SARS-CoV-2 por lo que los pacientes afebriles pueden pasar asintomáticos, los síntomas gastrointestinales fueron menos comunes^{12,17}.

Paciente con enfermedades sobreagregadas al COVID-19 tienen más probabilidades de desarrollar un desenlace clínico desfavorable de la enfermedad; niveles graves de la enfermedad El riesgo de muerte en sujetos con antecedentes de comorbilidades fue 3.27 a 1.2 veces más que aquellos sin antecedentes de enfermedad ^{12,18}.

Patogenia

Antecedentes de casos COVID-19 relacionados con el mercado de comercio de animales de Hunan provincia de China no descarta la posibilidad que haya habido una fuente animal presente en dicho lugar, dada la alta similitud entre SARS-CoV y SARS-CoV-2 es probable que los murciélagos sean huésped reservorio del progenitor SARS CoV-2¹³.

La enfermedad por COVID-19 es altamente infecciosa y letal, puede ser devastadora en personas mayores de edad, se transmite a través de gotitas respiratorias durante el contacto cara a cara, la infección puede transmitirse por portadores asintomáticos, presintomáticos y sintomáticos, el tiempo promedio desde la exposición hasta el inicio de los síntomas es de 5 días y el 97.5 % de las personas que presentan síntomas lo hacen dentro de los 11.5 días. Los síntomas más comunes son fiebre, tos seca y dificultad para respirar¹⁴.

Aproximadamente el 5% de los pacientes con COVID-19 y el 20 % de los hospitalizados experimentan una neumonía grave (tabla 1 clasificación de gravedad de COVID-19)⁴², hiperinflamación, insuficiencia respiratoria hipoxémica, estado protrombótico, disfunción cardíaca, mortalidad sustancial y morbilidad persistente en algunos sobrevivientes¹⁴.

Tabla 1. Clasificación de gravedad de COVID-19.

Clasificación de gravedad		Manifestación clínica
Enfermedad leve	No cuadro de neumonía	Sintomático, sin evidencia de neumonía viral o hipoxia.
Enfermedad moderada	Neumonía	Signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, taquipnea) sin signos de

		neumonía grave y SpO2 \geq 90% con aire ambiente
Enfermedad severa	Neumonía severa	Signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, taquipnea) más uno de los siguientes; Fr > 30rpm, dificultad respiratoria grave; o SpO2 \leq 90% en aire ambiente
Enfermedad crítica	Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)	<p>Se presenta una semana después de inicio de la neumonía con síntomas respiratorios nuevos o que empeora.</p> <p>Opacidades bilaterales en imágenes de tórax que no se explican completamente por sobrecarga de volumen, colapso lobular/pulmonar o nódulos.</p> <p>Origen de los infiltrados pulmonares: insuficiencia respiratoria no explicada completamente por Insuficiencia cardíaca o sobrecarga de líquidos.</p> <p>Deterioro de la oxigenación: PEEP o CPAP 5 cmH2O.</p> <p>SDRA leve: $200\text{mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300\text{mmHg}$.</p> <p>SDRA moderado: $100\text{mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200\text{mmHg}$.</p> <p>SDRA severo: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100\text{mmHg}$</p>

Fuente: Sam M. Janes. Management of Coronavirus Disease 2019(COVID-19) Pneumonia. Encyclopedia of respiratory Medicine, 2nd Edition 1-8 (From World Health Organisation).

Fisiopatología

El SARS-CoV-2 consta de 4 glicoproteínas estructurales espiga (S) membrana (M), envoltura (E), y nucleocápside (N), las proteínas M,N y E son indispensables para el ensamblaje y la liberación de partículas virales, mientras que la S es responsable de la unión viral y la entrada de este al huésped a través de un receptor ACE2 la cual se expresa en células epiteliales alveolares y ciliadas nasales, además de los pulmones en intestino delgado, riñones, corazón tiroides, testículos y el tejido adiposo, una vez que se fusionan la membrana viral a la celular del huésped permite que el virus entre a la célula a través de cebado de proteína S o escisión por proteasas células huésped, también se sabe el SARS-CoV-2 posee un sitio de escisión similar a la furina en el dominio de la proteína S ubicado en las subunidades S1 y S2, las proteasas similares a las furina haciendo que el cebado de la proteína S pueda contribuir al tropismo celular ampliado y a la transmisibilidad mejorada del SARS-CoV.2. Una vez que el

virus ingresa a la célula libera el ARN al citoplasma traducido en dos poliproteínas virales y proteínas estructurales, en seguida el genoma del virus comienza a replicarse y forma una nucleocápside en combinación con el ARN genómico y la proteína de la nucleocápside, posteriormente las partículas virales utilizan los orgánulos de síntesis de proteínas celulares como el retículo endoplásmico y el complejo de Golgi para germinar, finalmente las vesículas que incluyen las partículas virales se transportan a la membrana plasmática donde se fusionan para ser liberadas e infectar otras células huésped¹⁵.

Respuesta inmunitaria fisiológica inicial

El organismo cuenta con una primera línea de defensa fisiológica contra la infección por SARS-CoV-2 (inmunidad innata) la muerte celular mediada por virus provoca la liberación de varios patrones moleculares asociados a daños (DAMP) y patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), se cree que estos patrones son reconocidos por receptores de patrones de reconocimiento (PRR) de macrófagos alveolares y células endoteliales por ejemplo los receptores tipo Toll estos reconocen a los PAMP en el espacio extracelular desencadenando la inducción de factores de transcripción de citoquinas proinflamatorias como el FNT, así como activando factores reguladores de interferón que median la respuesta antiviral dependiente de interferón tipo I, una vez que se une el PAMP al receptor PRR se activa y se produce una cascada de señalización que da como resultado la expresión de citoquinas proinflamatorias importantes en las primeras etapas de la inflamación. En la primera fase de la inflamación estas moléculas proteicas actúan como señales para el sistema inmune regulando la duración y la gravedad de la respuesta inmune frente al daño y dependiendo de la citocina específica que ha sido secretada, su función puede ser activar un proceso proinflamatorio o regular un estado antiinflamatorio de la respuesta del huésped¹⁶.

Diferentes tipos de células fagocíticas como macrófagos, y neutrófilos pueden secretar citoquinas quimiotácticas sin olvidar que las células endoteliales son responsables de más de la mitad de todas las citoquinas producidas, las quimiocinas facilitan la adhesión lo que facilita la migración; una vez activada la respuesta inflamatoria esta debe ser regulada para prevenir una inflamación sistémica o la llamada tormenta de citoquinas donde citoquinas con propiedades antiinflamatorias son responsables de controlar a la IL-10, factor de crecimiento transformante beta (TGF-β) e IL1 generada por infecciones virales que afectan pulmón induciendo inflamación tisular, fiebre y fibrosis, los macrófagos activados por el SARS-CoV2 están relacionados con una fase fibroproliferativa crónica marcada por el depósito progresivo del colágeno en el pulmón, la lesión pulmonar inducida por patógenos puede progresar hacia la lesión pulmonar aguda o su forma más grave que es el síndrome de dificultad respiratoria aguda llevando en muchos casos a desenlaces fatales¹⁶.

Diagnóstico

Se requiere de:

- a) Pruebas de diagnóstico.

- b) criterios clínicos.
- c) Criterios biológicos.
- d) Y estudios radiológicos para diagnosticar SARS-CoV2.

Las pruebas estándar para identificar personas infectadas con el SARS-CoV-2 son:

rRT-PCR. - Reacción en cadena de polimerasa en tiempo real. Identifica el Ag SARS-CoV-2.

Criterios Clínicos

Cualquier persona con al menos unos de los siguientes síntomas:

Tos.

Fiebre

Disnea (dificultad para respirar).

Aparición repentina de anosmia o disgeusia.

Criterios de diagnóstico por imagen

Evidencia radiológica que muestre lesiones compatibles con COVID-19.

Criterios de laboratorio

Detección de ácido nucleico o antígeno del SARS-CoV-2 en una muestra clínica.

Criterios epidemiológicos

Al menos uno de los dos vínculos epidemiológicos siguientes:

1.- Contacto cercano con un caso confirmado de COVID-19 en los 14 días previos al inicio de los síntomas.

2.- Haber sido residente o miembro del personal, en los 14 días anteriores al inicio de los síntomas, en una institución residencial para personas vulnerables donde se ha confirmado la transmisión continua de COVID-19.

Clasificación de casos

A. Caso sospechoso.

Cualquier persona que cumpla los criterios clínicos.

B. Caso probable.

Cualquier persona que cumpla los criterios clínicos con nexo epidemiológico o

Cualquier persona que cumpla los criterios de diagnóstico por imágenes.

C. Caso confirmado.

Cualquier persona que cumpla con el criterio de laboratorio¹⁹.

La prueba rápida de antígeno debe realizarse dentro de los 5 días desde el inicio de los síntomas o dentro de los 7 días desde el momento de la exposición. Si se desconoce el tiempo de exposición, la prueba rápida de antígeno debe realizarse lo antes posible.

Curso clínico y mortalidad

El SARS-CoV-2 tuvo un curso clínico devastador ya que publicaciones de un total de 174568 adultos que dieron positivo a enfermedad por la Covid-19, fueron hospitalizados 32472 y 6565 tuvieron un desenlace clínico grave que requirió de ventilación invasiva, ECMO, muerte o alta hospitalaria, la mediana de estancia hospitalaria fue de 5 días (rango intercuartílico, 2-10), la mortalidad fue de 11.6% entre los hospitalizados²⁰.

Hallazgos de laboratorio en pacientes hospitalizados

Biomarcadores.

Las pruebas de laboratorio en pacientes hospitalizados deben incluir.

a) Indicadores de función de filtración glomerular

Cistatina C

Química sanguínea

b) Pruebas de función hepática

Bilirrubina directa.

Colesterol.

LDH.

AST.

ALT.

c) Electrolitos séricos

d) Indicadores de Coagulación.

T.P

T.T.P

Fibrinógeno

Dímero D ²¹.

Pruebas adicionales que se realizan incluyen:

e) Indicadores de inflamación.

Proteína C reactiva.

Ferritina.

VSG.

f) Indicadores cardíacos.

Troponina I.

CKMB.

ProBNP.

g) Indicadores inmunológicos.

IL-6.

C3.

C4.

h) Procalcitonina²¹.

i) Analítica hemática.

Índice neutrófilo linfocito ^{6,22}.

Índice neutrófilo linfocito

Los neutrófilos y los linfocitos constituyen la primera línea de defensa contra la infección y juega un papel importante en la inflamación. La relación de neutrófilos y linfocitos (RNL) que está dada por el recuento absoluto de neutrófilos entre el recuento absoluto de linfocitos es un nuevo marcador inflamatorio utilizado como factor pronóstico en diversas enfermedades²³.

Los neutrófilos se consideran células proinflamatorias con una variedad de actividades antimicrobianas, que pueden desencadenarse por factores inflamatorios relacionados con virus, como la IL-6 y la IL-8, por otro lado la inflamación sistemática provocada por el SARS CoV2 deprime significativamente la inmunidad celular, lo que lleva a una disminución de las células T CD3+, células T CD4+ y células T CD8+; las células T infectadas con SARS_CoV-2 causan efectos citopáticos en las células T por lo tanto el índice neutrófilo linfocito un marcador rentable se puede calcular fácilmente a partir de pruebas de rutina de sangre periférica y puede estar asociado con la progresión y el pronóstico de COVID- 19. En cuanto al valor predictivo de la relación índice neutrófilo linfocito sobre la gravedad de la enfermedad este estudio reporta el AUC de INL para predecir gravedad de la enfermedad fue de 0.85 (IC del 95%: 0.81- 0.88), lo que indica un alto valor diagnóstico, el valor predictivo de INL sobre mortalidad el ROC fue de 0.90 (IC del 95%: 0.87-0.92), evaluar la relación neutrófilo linfocito puede ayudar a identificar casos

potencialmente graves de manera temprana realizar un triaje temprano e iniciar un manejo efectivo reduciendo la mortalidad por COVID-19²⁴.

En los últimos años, la proporción de neutrófilos linfocitos se ha considerado uno de los marcadores emergentes de lesión inmunitaria y reacción inflamatoria. La sensibilidad y especificidad de este marcador es mejor que el recuento de glóbulos blancos, el tiempo de aumento es más temprano y su duración es más larga, además la relación índice neutrófilo linfocito se puede utilizar para evaluar la gravedad de las enfermedades infecciosas y como marcador de alerta temprana de sepsis en pacientes en estado crítico, en condiciones fisiológicas, el factor de estrés de neutrófilos linfocitos es inferior a 5 como normal. Los valores de neutrófilos son inferiores 75% y los recuentos relativos de los linfocitos son superiores a 15% por lo tanto la relación de neutrófilos a linfocitos es 75:15=5²⁵.

El índice neutrófilo linfocito es el cociente entre el número absoluto de neutrófilos y el número absoluto de linfocitos constituye un marcador de inflamación subclínica con valor pronostico en enfermedades cardiovasculares, oncológicas e infecciosas, se puede obtener a partir de los datos del hemograma lo cual representa un costo mucho menor con respecto a otros marcadores²⁶.

Un estudio que evalúa la proporción de neutrófilos a linfocitos como predictor clínico de gravedad en la enfermedad por COVID-19 reporto que la mediana del valor de la proporción de neutrófilos a linfocitos de los pacientes graves fue dramáticamente más alta que la de los pacientes no graves (10.4 frente a 2.6; $P < 0.001$). en este estudio el valor de la relación neutrófilo linfocito igual a 5 fue un valor límite de referencia al tener más del 80% de los pacientes graves un valor superior a 5 y más del 80% de los pacientes no graves tenían una valor de INL inferior a 5; el valor de índice neutrófilo linfocito de pacientes con COVID – 19 se correlaciono positivamente con los valores de proteína C reactiva ($R=0.5921$, $p < 0.001$) lactato deshidrogenasa ($R= 0.4509$, $p < 0.001$), procalcitonina ($R= 0.5504$, $p < 0.001$), fibrinógeno ($R=0.4710$, $p < 0.001$) y dímeros D ($R=0.4425$, $p < 0.001$) sin duda el valor del índice neutrófilo linfocito se correlaciono con los valores de IL-10, IL-4, IL-17, IF gama, y FNT a ($p > .05$) dejando claro que la relación neutrófilo linfocito es un predictor crítico para la evaluación de la severidad de la enfermedad en pacientes con la COVID-19 teniendo una estrecha relación con el laboratorio²⁷.

Se han estudiado numerosos parámetros que pueden orientarnos hacia la gravedad y el pronóstico de la enfermedad de la COVID-19 desde indicadores de función de filtración glomerular (Cistatina C, Creatinina y urea), la bilirrubina directa, el colesterol y LDH, transaminasas (AST y ALT), y la alteración de la formula leucocitaria que incluyen recuento celular (neutrófilos y linfocitos totales), indicadores de inflamación (ferritina, proteína C reactiva), indicadores de coagulación (tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina y dímero D), indicadores cardiacos (troponina I, CKMB, ProBNP) e indicadores inmunológicos (IL-6, C3, C4) todos ellos buscando la relación en la identificación de pacientes críticos y mortalidad en pacientes con COVID-19. Sin embargo, la evidencia es escasa, manteniendo significancia

estadística solo en algunos de estos parámetros; el objetivo de este estudio fue identificar que marcadores séricos realizados en la primera analítica de urgencias que pueda ayudar junto con los parámetros clínicos a estratificar riesgo de mortalidad a 30 días en los pacientes con sospecha de infección por SARS-CoV-2. El resultado de parámetros séricos de función renal como urea, creatinina, así como los parámetros del recuento leucocitario, el dímero D, el índice neutrófilo linfocito total y la Proteína C reactiva son factores de riesgo temprano de mortalidad en estos pacientes. Predictores de mortalidad a los 30 días²⁸.

El síndrome de dificultad respiratoria aguda, el choque séptico, la lesión cardiaca aguda se pueden presentar inesperadamente en pacientes con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 una vez ingresado a la unidad de cuidados intensivos lo que llevaría a un desenlace clínico grave para el paciente, esto habla de que grandes cantidades de citocinas proinflamatorias en suero se asocian a inflamación y daño multiorgánico con predominio pulmonar. Numerosos estudios han encontrado que una proporción elevada de neutrófilos a linfocitos refleja parcialmente la respuesta inflamatoria resultando ser un factor pronóstico independiente de resultados adversos en pacientes con COVID-19²⁹.

Con el fin de describir la asociación que presento el índice neutrófilo linfocito en relación a la mortalidad en la población en estudio, se calculó la media poblacional de este a su ingreso al servicio de urgencias y en su estancia a la unidad de cuidados intensivos y en ninguno reporto una significancia estadística ($p=0.278$ y 0.75). con respecto a la curva ROC arrojo un resultado significativo solo en el índice neutrófilo linfocito cuando el paciente se encontraba en cuidados intensivos con un área bajo la curva de 0.728 (IC $0.597-0.860$) ($p=0.004$) lo que muestra una especificidad de 80% cuando el índice tenía un valor de 10.35 o mayor en estos pacientes²⁹.

La proporción de neutrófilos a linfocitos es un parámetro simple para evaluar fácilmente el estado inflamatorio de un sujeto, ha demostrado ser útil en la estratificación de la mortalidad en eventos cardiacos mayores y como factor pronóstico en varios tipos de cánceres o bien como predictor y marcador de patologías inflamatorias o infecciosas, sin embargo determinar los límites de los valores de INL en población adulta no geriátrica sin ninguna enfermedad aguda y/o crónica es de utilidad para discriminar los resultados normales de los anormales³⁰.

En un estudio donde se evalúa la relación de recuentos de neutrófilos a linfocitos considerado parámetro rápido y simple de inflamación sistémica y estrés en pacientes críticos donde se formaron 3 grupos, se pudo observar que la respuesta fisiológica de los leucocitos circulantes al estrés quirúrgico en el (grupo A) varia por la aparición marcada de neutrofilia (62.5% antes de la cirugía hasta 84.4% después de la cirugía) y linfocitopenia significativa (28.1% antes de la cirugía a 10.3% después de la cirugía. En el (grupo B) de pacientes con infección abdominal tenían recuentos elevados de neutrófilos antes de la cirugía (83.2%) y valores bajos de recuentos de linfocitos (9.5%). en el (grupo C) tuvieron valores

significativamente más altos de recuentos de neutrófilos (94% $p < 0.05$ frente al grupo A y marcados valores más bajos de recuentos de linfocitos (3.8%, $p < 0.05$ frente al grupo A, la gravedad de curso clínico (según puntuación SOFA y APACHE II) se correlaciono con la divergencia de los recuentos de neutrófilos y linfocitos en el cuadro de glóbulos blancos (neutrofilia marcada y linfocitopenia)³¹.

Desde el punto de vista radiológico los pacientes con COVID-19 la fase inicial se caracterizó por una neumonía viral poco precisa. En algunos pacientes con el inicio de la respuesta inmunitaria se produce un daño pulmonar agudo con patrones radiológicos de neumonía organizada y daño alveolar difuso³², la enfermedad moderada a grave se asocia con un episodio alto de tromboembolismo pulmonar generalmente de distribución periférica y asociado a daño endotelial, días de estancia hospitalaria prolongada y coagulopatía de la enfermedad³³. otras complicaciones frecuentes que se observaron en estos pacientes fueron neumotórax y neumomediastino espontáneos secundario a rotura de paredes alveolares y baro trauma en pacientes que requirieron de ventilación mecánica, la sobreinfección es más frecuente en pacientes graves generalmente de origen bacteriano y menos frecuente fúngico³⁴.

Otros autores clasifican el daño pulmonar a través de un esquema categórico de evaluación por tomografía computada en pacientes con sospecha de SARS-CoV-2 conocido por CO-RADS (Tabla 2), según la sociedad radiológica holandesa en una escala de 1 muy baja sospecha a 5 muy alta sospecha sistema diseñado para ser usado en pacientes que presentan síntomas moderados a severos de COVID-

19. Se incluyeron dos categorías adicionales al sistema que codifican una técnica insuficiente categoría (0) y RT- SARS CoV2 por PCR infección en el momento del examen (CO-RADS categoría 6) confirmando que el estándar de referencia para el diagnóstico de COVID 19 sigue siendo el resultado de la RT-PCR.

Tabla 2. Descripción general de las categorías de CO-RADS y el nivel de sospecha correspondiente de compromiso pulmonar en COVID-19.

Categoría CO-RADS	Nivel de sospecha de afectación Pulmonar por COVID-19	Resumen
0	No interpretable	Escaneo técnicamente insuficiente para asignar una puntuación.
1	Muy bajo	Normal o no infectado.
2	Bajo	Típico de otra infección, pero no de COVID-19
3	Equivoco/ inseguro	Características compatibles con COVID-19 pero también con otras enfermedades

4	Alto	Sospechosos de COVID-19
5	Muy alto	Típico para COVID-19
6	probado	RT-PCR positivo para SARS-CoV2

Fuente: Matthias Prokop, MD, PhD y col CO-RADS: A Categorical CT Assessment Scheme for Patients Suspected of Having COVID-19 Definition and Evaluation. Radiology 2020; 296:E97–E104.

Interpretación según categorías

Categoría CO-RADS 0 No interpretable, calidad insuficiente, debido a artefactos graves como tos o a la respiración.

Categoría CO-RADS 1.

Hallazgos normales considerado como nivel muy bajo de sospecha de compromiso pulmonar por COVID-19 basado en resultados de tomografías normales o hallazgos de TC de origen no infeccioso.

Categoría CO-RADS 2.

Hallazgos de tomografía en los pulmones típicos de origen infeccioso, que se consideraban no compatibles con COVID-19 como bronquitis, bronquiolitis infecciosa, la bronconeumonía, neumonía lobar y el absceso pulmonar las características incluyen signo del árbol en brote, patrón nodular centro lobulillar, consolidación lobular o segmentaria y cavitación pulmonar son características a la categoría de apariencia atípica.

Categoría CO-RADS 3.

Hallazgos que se pueden encontrar en otras neumonías virales como opacidad en vidrio esmerilado perihiliar, opacidad en vidrio esmerilado homogénea y extensa con y sin preservación de algunos lóbulos pulmonares secundarios u opacidad en vidrio esmerilado junto con engrosamiento septal interlobulillar liso con o sin derrame pleural en ausencia de otros hallazgos típicos en la tomografía y pequeñas opacidades en vidrio esmerilado que no son centrolobulillares, patrones de consolidación compatibles con neumonía organizada.

Categoría CO-RADS 4.

Alto nivel de sospecha de afectación pulmonar por COVID-19, también puede mostrar superposición con otras neumonías virales opacidades en vidrio esmerilado con o sin consolidaciones pulmonares y que no estén en contacto con la pleura visceral.

Categoría CO-RADS 5.

Múltiples áreas en vidrio esmerilado con demarcación redondeada y poco nítida y/o también se pueden ver áreas en vidrio esmerilado bien delineadas; el patrón de empedrado que aparece más tardía mente de la enfermedad muestra con líneas interlobulillares visibles.

A medida que avanza la enfermedad se producen más consolidaciones dentro de las áreas de opacidad en vidrio deslustrado con consolidaciones subpleurales extensas y broncogramas aéreos.

Categoría CO-RADS 6.

Indica COVID-19 probado como lo indica la prueba RT.PCR³⁵.

Tratamiento

El tratamiento de la neumonía por COVID-19 tiene una evidencia muy limitada al ser una enfermedad nueva ³⁶, por lo que a falta de terapias probadas y protocolos de ensayos clínicos se llevó al empleo de diferentes pautas terapéuticas y modificaciones rápidas de los protocolos de atención, además se propuso la teoría de que la enfermedad por COVID-19 se presenta en varias fases evolutivas propuestas por Siddiqui y Mehra. Fase I o de infección precoz, caracterizada por una elevada carga vírica, momento para iniciar un tratamiento antivírico efectivo. Fase II o fase pulmonar y una fase III representada por una respuesta inflamatoria (tormenta de citocinas) donde se emplearían fármacos antiinflamatorios ⁵⁹.

El tratamiento de la neumonía por COVID-19 debe ser dirigido en base a la gravedad de la enfermedad y el riesgo de deterioro, tomando en cuenta comorbilidades del paciente, ambiente del hogar; en pacientes con enfermedad leve (asintomáticos, sintomáticos sin neumonía o hipoxia con una prueba PCR de SARS CoV 2 positiva) el autocontrol en el hogar con hidratación, antipiréticos y analgésicos simples y conocimiento de cuando buscar ayuda puede ser apropiado.

La OMS establece que los pacientes y cualquier miembro del hogar deben permanecer aislados en el hogar un mínimo de 10 días después del inicio de los síntomas o después de una prueba positiva de COVID-19 si son asintomáticos, mas, al menos tres días adicionales sin fiebre ni síntomas respiratorios.

Los pacientes con neumonía grave por COVID-19 deben ser hospitalizados para un seguimiento y tratamiento estratificando el riesgo para predecir mortalidad³⁶.

La sociedad de cuidados intensivos recomienda a todos los pacientes que reciben $FiO_2 > 0.28$ intento de posicionamiento en decúbito prono y en pacientes con ARDS con apoyo mecánico invasivo con esto reduce el desajuste de ventilación/perfusión, la hipoxemia y la derivación estrategia de posición boca abajo que demostró un retraso o una reducción en la necesidad de ingreso a cuidados intensivos³⁷.

La coinfección bacteriana al momento de la presentación y la infección secundaria después de la presentación es baja en pacientes con neumonía por COVID-19

La guía de NICE sobre el uso de antibióticos en la infección por COVID-19 recomienda que se administre antibióticos si existe sospecha clínica de infección bacteriana y no comenzar con antibióticos si las características son típicas de COVID-19³⁸.

Se han descrito altas tasas de tromboembolismo arterial y venoso en pacientes hospitalizados con COVID-19 secundario a la inflamación endotelial mediada por virus, anomalías protrombóticas que conducen a la hipercoagulabilidad y la microangiopatía trombótica, por lo que es fundamental considerar la profilaxis por riesgo trombótico para pacientes hospitalizados con COVID 19 en ausencia de contraindicaciones³⁹.

Por otro lado varios estudios proyectados al comienzo de la pandemia buscaron terapias potenciales que pudieran alterar el curso de la enfermedad y reducir la mortalidad y morbilidad en específico RECOVERY donde se destaca el uso de tratamiento con antiinflamatorios como Dexametasona oral

durante 10 días, cuyo resultado primario de este ensayo fue la mortalidad por todas las causas dentro de los 28 días posteriores; la administración de 6 mg de dexametasona 1 vez al día por un máximo de 10 días redujo la mortalidad por todas las causas a los 28 días en paciente con ventilación mecánica invasiva (29.3 % frente a 41.4%) el NICE recomienda corticoesteroides para todos los pacientes con neumonía grave o crítica por COVID-19 usando dexametasona 6mg una vez al día o hidrocortisona 50 mg cada 8 horas por 7 a 10 días con el cuidado de vigilar la hiperglucemia, la infección bacteriana o fúngica secundaria, los efectos psiquiátricos y la reactivación de la infección latente; se probaron medicamentos antivirales como lopinavir un inhibidor de la proteasa en combinación con ritonavir usados en tratamiento para VIH los ensayos no informaron una reducción significativa de la muerte, la progresión a la ventilación mecánica invasiva o a la estadía larga hospitalaria. Cao et al 2020; Horby et al., 2020⁴⁰.

También se probaron medicamentos inmunomoduladores Remdesivir profármaco nucleótido de adenosina capaz de inhibir la replicación viral al unirse al ARN polimerasa dependiente de ARN viral ningún estudio a demostrado un beneficio clínico significativo de supervivencia sin embargo al combinarse con un inhibidor de la cinasa janus (JAK) 1 y 2 baricitinib interrumpe vías de señalización intracelular y ha demostrado efectos antivirales al afectar la endocitosis del SARS-CoV-2

El tratamiento con anticuerpos monoclonales específicos contra el receptor de IL-6 Tocilizumab y sarilumab la hipótesis de estos agentes mejoraron los resultados al amortiguar el síndrome hiperinflamatorio de COVID-19 cuando se administró dentro de las 24 horas posteriores al ingreso de cuidados intensivos con neumonía grave por COVID-19 la mediana de días sin soporte de órganos después de la administración de tocilizumab fue de 10 días (IQR 1^a 16) sarilumab 11 días (IQR 0 a 16) en comparación con el grupo de control 0 días (IQR 1 a 15)⁴¹.

B.- ANTECEDENTES

ESPECÍFICOS.

Índice neutrófilo linfocito y neumonía

El conocimiento de la respuesta inmunológica y molecular durante la sepsis ha progresado desde el modelo inicial de hiperinflamación creado entre 1980 y 1990. En 2014 Gómez y su grupo demostraron que el proceso de respuesta inflamatoria sistémica y la respuesta compensatoria antiinflamatoria son interdependientes en el curso de la sepsis⁴², tal como se menciona en la nueva definición de sepsis: respuesta anómala de la homeostasia con disfunción orgánica a consecuencia de factores de un patógeno y del hospedero⁴³, eliminándose el criterio de respuesta inflamatoria sistémica con un solo componente.

Ante una respuesta inflamatoria descontrolada en conjunto con respuesta antiinflamatoria, se ha propuesto el índice neutrófilo/linfocito como marcador de diferentes padecimientos, iniciado a finales del siglo pasado como predictor en apendicitis ⁴⁴ y retomado a inicio de este siglo para predecir la respuesta a tratamiento y mortalidad de pacientes con cáncer (principalmente colorrectal, de páncreas, renal y mesotelioma) ⁴⁵. También se ha propuesto como marcador inflamatorio para el pronóstico de enfermedades cardiovasculares debido a su relación con diabetes, resistencia a insulina evaluada mediante HOMA-IR (*homeostasis model assessment of insuline resistance*), hipertensión arterial, hiperlipidemia y disfunción endotelial mediante cociente albúmina/creatinina urinaria ^{46,47}. Por ello se ha tomado como marcador de sepsis y se ha encontrado que éste se incrementa en bacteriemia y que predice no sólo mortalidad con mayor sensibilidad y especificidad que otros marcadores, como la cuenta total de leucocitos o neutrófilos, sino la bacteriemia previa a su confirmación ⁴⁸.

Índice neutrófilo linfocito, neumonía y COVID-19

El índice neutrófilo-linfocito (INL) es el cociente entre el número absoluto de neutrófilos y el número absoluto de linfocitos y constituye un novedoso marcador de inflamación subclínica con valor pronóstico en enfermedades cardiovasculares, oncológicas e infecciosas ⁴⁹.

El INL se puede obtener a partir de los datos del hemograma, lo cual representa un costo mucho menor con respecto a los otros marcadores conocidos. Existen publicaciones recientes donde sugieren que un aumento en el INL predice enfermedad grave por COVID-19. Si bien se tratan de análisis de trabajos retrospectivos realizados en población china, en dichos estudios utilizan el valor de INL con distintos puntos de corte y en distintos momentos de la enfermedad ⁵⁰.

Por lo que Basbus y colaboradores tuvieron como objetivo analizar la asociación entre un $INL \geq 3$ y el desarrollo de un cuadro grave por COVID-19 en pacientes internados en el Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA).

Ellos realizaron un estudio de cohorte retrospectiva de pacientes con diagnóstico de COVID-19 por reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) kit comercial Bosphore novel coronavirus (2019-nCov) Detection Kit V2 de Anatolia Gene Works Bioars, en el laboratorio central del HIBA, en el período comprendido entre el 12 de marzo y el 25 de mayo de 2020. Se incluyeron solo los mayores de 18 años con diagnóstico confirmado por RT-PCR. Fueron excluidos aquellos pacientes en cuyas historias clínicas no estuvieran consignados los datos del hemograma (necesario para el cálculo de INL). A los fines del análisis, la muestra se dividió luego en dos grupos, según el valor de $INL \geq 3$ o < 3 , punto de corte elegido según Akilli y col.

En este estudio se observó que un INL elevado (≥ 3) se asoció a una evolución desfavorable en pacientes con COVID-19. Esto evidencia su potencial utilidad como marcador pronóstico. También se halló asociación entre la elevación de los marcadores inflamatorios ya conocidos (PCR-US, ferritina y dímero D) y el desarrollo de enfermedad grave por COVID-19, al igual que en los estudios previamente

publicados. Resulta importante conocer el rédito diagnóstico de cada uno de ellos a los fines de hacer un uso apropiado de los mismos en la práctica médica ⁵¹.

En el mes de diciembre de 2019 en Wuhan China un nuevo coronavirus se identificó como la causa de neumonía y distrés respiratorio, dejándose ver que para el 11 de enero ya había cobrado la primera víctima mortal, la rápida propagación a escala comunitaria, regional, e internacional el 30 de Enero 2021 el director general de la OMS declara brote de COVID-19 como emergencia de salud pública de importancia, un mes después el 11 de febrero el centro de control y prevención de enfermedades de china tenía 72 314 casos reportados y el 11 de marzo 37 364 casos reportados fuera de China, declarando oficialmente como “pandemia” ⁵², con un total de casos confirmados de 601.939.766 contagios y 6.474.697 muertes, siendo uno de los mayores brotes virales de los últimos 50 años a nivel mundial que ha afectado al hombre hasta agosto 2022.

En la región de las Américas en Estados Unidos el 20 de enero del 2020 se reporta el primer caso de COVID-19, Brasil y el Caribe el 26 de febrero 2020, México 27 de febrero 2020, desde entonces la velocidad de crecimiento e impacto, el coronavirus se ha extendido a 230 países ⁵³.

A 64 días después del primer caso en México el número de pacientes aumento aceleradamente alcanzando un total de 19.224 casos confirmados y 1859 fallecidos la edad promedio de los afectados fue de 46 años con un rango entre 30 y 59 años con una incidencia en hombres de 58.18% que en mujeres (41.82%) los pacientes fallecidos tenían una o múltiples comorbilidades la más frecuente hipertensión, diabetes y obesidad ⁵⁴.

El virus del SARS CoV2 causa afecciones desde formas leves hasta formas más severas como el síndrome respiratorio agudo severo (SARS) los síntomas más comunes son fiebre (80%), tos seca(70%), dificultad respiratoria (40%), y otros como malestar general, mialgias, artralgias, cefalea, anosmia y disgeusia y un 48.5% de pacientes adultos consultaron por síntomas digestivos (diarrea, vomito, dolor abdominal e hiporexia) y la presencia de estos estuvo asociada con una estancia hospitalaria más prolongada y un peor pronóstico.

La mayoría de los casos se clasificó como leves (81%), el 14% fueron graves (disnea, Fr > 30lpm, Saturación de oxígeno en sangre <93%, relación de presión parcial de oxígeno arterial a fracción de oxígeno inspirado <300 y o infiltrados pulmonares <50% en 24 a 48 h) y el 5% fueron críticos (insuficiencia respiratoria, Shock séptico y/o disfunción o insuficiencia de múltiples órganos)⁵⁵.

Las alteraciones de laboratorio en pacientes hospitalizados con neumonía por SARS CoV2 contienen Leucocitosis, leucopenia, linfopenia, transaminasemia, trombocitopenia, anemia, hipoalbuminemia, o lesión renal aguda, algunos estudios han relacionado la gravedad de la enfermedad tanto en la presentación como en los resultados con la elevación de marcadores bioquímicos como la LDH, la ferritina, la interleucina 6 y el dimero D, algunos pacientes con enfermedad grave tienen una confirmación de laboratorio de una respuesta inflamatoria excesiva, comparable a un síndrome de liberación de citocinas o tormenta de citocinas asociada con fiebre persistente y elevación de

marcadores, lo cual se ha relacionado con enfermedad crítica. La inflamación descontrolada conduce a la falla de múltiples órganos en particular renal, cardiovascular y hepática ⁵⁶.

Hasta finales de junio de 2020 la pandemia ha resultado en más de 10 millones de casos confirmados y 500 000 muertes en todo el mundo, las tasas de mortalidad relacionadas con COVID-19 según estimaciones basadas en los datos de China, el Reino Unido, Italia, y el crucero Diamond Princess, la tasa de mortalidad general de los casos confirmados de COVID-19 es de alrededor 0.7% - 1.3%, aumentando bruscamente a 8% en personas mayores de 80 años, que es mucho mayor que la influenza en aproximadamente 0.1% ⁵⁷.

El comportamiento de las curvas epidemiológicas de casos positivos y de mortalidad varían según la regiones, con un marcado incremento en países como Italia España y en los Estados Unidos de América, la diferencia en la velocidad de crecimiento y magnitud del impacto depende de múltiples variables como lo son la edad promedio de la población afectada, prevalencia de factores de riesgo, aspectos raciales, sociales y climáticos, pero sobre todo en sistemas de salud de cada país y de las diversas estrategias para la aplicación de medidas de detección y prevención ⁵⁸.

Los reportes hasta el 10 de abril del 2020 a nivel mundial se habían registrado 1 521 252 casos confirmados de COVID-19 y 92 798 defunciones con una tasa de letalidad global de 6.1%, la Organización Mundial de la Salud estimó que la pandemia en China había alcanzado su punto máximo entre finales de enero y principios de febrero del 2020⁵⁹.

La evolución de la pandemia COVID-19 el 27 de febrero en México, el titular de la subsecretaría de prevención y promoción de la salud anuncia el primer caso índice de COVID-19, se trataba de un mexicano que había viajado a Italia y presentaba síntomas leves.

El 28 de febrero se confirmaron dos casos más de COVID-19 un hombre de 35 años de edad de nacionalidad italiana, residente en la Ciudad de México y un ciudadano de 41 años mexicano, del estado de Hidalgo que se encontraba en Sinaloa dieron positivo a la prueba para SARS CoV2, los dos habían viajado recientemente a Italia. Con esto inicia la primera fase de COVID-19 observando que en esta fase los casos son importados del extranjero, sin casos de contagio local, el número de personas infectadas con el virus es limitado y solo acciones que difundir para evitar contagios.

El cuarto caso se confirmó el 29 de febrero del 2020 en una joven del estado de Coahuila que viajó recientemente a Milán (Italia).

Quinto caso: joven que estudiaba en Italia da positivo a COVID 19 en Tuxtla Gutiérrez Chiapas el día 1º de marzo.

Sexto caso: 6 de marzo Estado de México hombre 71 años turista viajó a Italia.

Séptimo caso: 7 de marzo hombre de 46 años de la Ciudad de México.

El 11 de marzo el mismo día en que la Organización Mundial de la Salud declara a la COVID-19 como pandemia se informaron de 4 nuevos casos dos en la ciudad de México y uno más en Querétaro todos ellos posterior de haber realizado un viaje España cuya edad eran de 30 y 41 años, mismo día una mujer

de 64 años del estado de México había viajado a Estados Unidos recientemente, para esta fecha ya había 11 casos en el País.

El 14 de marzo del 2020 la secretaria de educación pública adelanta el periodo de vacaciones de semana santa en todo el país, extendiéndolo a 1 mes, del 23 de marzo al 20 de abril.

El 18 de marzo de 2020 se reporta 118 casos confirmados de COVID 19 un incremento del 26% en comparación con el resultado anterior, mismo día la Secretaría de Salud confirma la primera defunción por COVID-19 en México.

El 23 de marzo la secretaria de salud emite un comunicado de la Jornada Nacional de Sana Distancia para disminuir los contagios.

El gobierno federal decreto el 24 de marzo el inicio de la fase 2 de la pandemia COVID-19 en el país, tras registrar las primeras infecciones locales. En esta fase se suspenden actividades económicas, se restringen las congregaciones masivas y se recomienda permanecer en domicilio a población en general, especialmente a los mayores de 60 años, personas con diagnóstico de diabetes, hipertensión arterial, enfermedad cardiaca o pulmonar, inmunosupresión inducida o adquirida, mujeres embarazadas y en puerperio inmediato.

El 26 de marzo se suspende toda actividad no relacionada con servicios de seguridad, salud, energía y limpieza, se recomiendan todas las medidas preventivas.

El 30 de marzo se decreta emergencia de salud nacional en México debido a la cantidad de casos confirmados y de fallecidos por esta enfermedad.

21 de abril del 2021 se da iniciada la fase 3 por COVID-19 en México por evidencia de brotes y propagación en el territorio nacional con más de mil casos extendiéndose la jornada nacional de sana distancia hasta el 30 de mayo.

Al 30 de abril se tenía un reporte de 19 221 casos COVID-19, de ellos 11 637 fueron ambulatorios, 7 587 necesitaron de hospitalización por presentar sintomatología de gravedad y un total de 1 859 decesos y 5 728 continúan hospitalizados 1 785 de ellos estables, 3 068 graves y 875 se encontraban con apoyo mecánico ventilatorio⁶⁰.

La pandemia de COVID-19 en México hasta el 22 de julio de 2020 ya había registrado 362 274 casos confirmados, del 17 de marzo al 22 de julio el registro de defunciones confirmadas fue de 41 190.

A partir de la semana epidemiológica No. 50 del 2021, todas las entidades del país presentan un incremento en la positividad de casos, alcanzando un 42% en Aguascalientes, 45% en Durango, 40.2% en Guanajuato, 39.5% en Querétaro, 38.2% en San Luis Potosí y 53.3% en Zacatecas. (Tabla 3)⁶¹.

Tabla 3. Casos confirmados de COVID-19 por entidad federativa hasta diciembre 2021.

Entidad Federativa	Defunciones	Número de Casos acumulados
--------------------	-------------	----------------------------

Aguascalientes	3098	16 522
Baja California	10752	33 049
Baja California Sur	2405	17 001
Campeche	2067	7 189
Coahuila	7760	48 196
Colima	2229	7 761
Chiapas	2133	8 169
Chihuahua	8635	35 684
Ciudad de México	52777	312 342
Durango	3073	24 754
Guanajuato	13281	80 161
Guerrero	6119	25 640
Hidalgo	7773	23 590
Jalisco	17591	50 197
México	33091	140 641
Michoacán	8055	32 301
Morelos	4913	9 333
Nayarit	3023	7 758
Nuevo León	13831	80 222
Oaxaca	5412	27 632
Puebla	15743	45 576
Querétaro	5875	30 517
Quintana Roo	4024	15 639
San Luis Potosí	6772	39 194
Sinaloa	9018	26 360
Sonora	9148	50 100
Tabasco	5927	43 098
Tamaulipas	7333	38 664
Tlaxcala	2812	10 629
Veracruz	14836	42 391
Yucatán	5858	26 302
Zacatecas	3375	20 605

Fuente: SSA/ SPPS/DGE/DIE/INDRE/ Informe COVID-19/ México 18 de diciembre 2021.

La mayoría de las defunciones ocurrieron en personas entre 60 a 69 años con predominio del sexo masculino (62%) con una relación de 1.6 hombres por cada mujer, la mediana de muertes corresponde a 65 años el 53% corresponde a hombres, un 32% de las defunciones presentaban una comorbilidad y el 14 % presentaron tres o más comorbididades entre las más frecuentes fueron: Hipertensión arterial, diabetes y obesidad⁶².

III.- JUSTIFICACIÓN

Existen numerosos marcadores séricos que nos pueden orientar hacia la estratificación de la gravedad y el pronóstico de COVID – 19, dado que hay considerables parámetros, muchos son de alto coste entre los que destacan e parámetros Inmunológicos: IL6, C3 y C4, Indicadores cardiacos: Troponina I, CKMB, ProBNP, Indicadores de coagulación: Tiempo de Protrombina, Tiempo de tromboplastina y Dímero D, Indicadores de inflamación: Proteína C reactiva y Ferritina, indicadores de función de filtración glomerular: Cistatina C, Creatinina y Urea e indicador de función hepática: Bilirrubina directa, Colesterol, DHL, AST, ALT, todos en busca de identificar oportunamente pronósticos de gravedad, sin embargo la evidencia es escasa, algunos difíciles de adquirir, otros limitado al recurso económico.

El desarrollo de complicaciones respiratorias, cardiacas y neurológicas están fuertemente asociadas a desenlaces clínicos irremediables en pacientes con COVID-19; contar con técnicas de laboratorio sencillas y oportunas como es el índice neutrófilo/linfocito que surge como un potencial marcador de disfunción endotelial sistémica de bajo coste, rápido, no invasivo e independiente de otros factores conocidos, su simplicidad será útil en entornos de sistemas de salud con recursos limitados donde posiblemente sea el único medio que se tendría para evaluar la gravedad del paciente con enfermedad por la COVID-19 pudiendo ayudar a guiar los esfuerzos destinados a reducir la tasa de mortalidad. Este estudio se ocupa en analizar si el Índice Neutrófilo Linfocito tiene importancia como predictor en el desenlace clínico de los pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 en el Hospital General de Puebla Dr. Eduardo Vázquez N.

IV.- DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

A.- PRESENTACIÓN DEL PROBLEMA

Área del problema: índice neutrófilo linfocito y su relación con el desenlace clínico en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2.

Objetivo del estudio: Índice neutrófilo/linfocito.

Sujeto de estudio: pacientes con diagnóstico de neumonía por la COVID-19, del hospital general de Puebla Dr. Eduardo Vázquez N.

La infección por SARS CoV2 se caracteriza por síntomas diversos que van desde una fatiga leve hasta una neumonía potencialmente mortal, tormenta de citocinas y falla orgánica múltiple.

Esta infección viral se caracteriza analíticamente por linfopenia y producción elevada de citocinas con niveles elevados de IL-1 β , IL-2, IL-6, IL7, y factor de necrosis tumoral, interferón γ , proteína inflamatoria de macrófagos 1 α y 1 β asociándose a una respuesta inflamatoria exagerada y fuera de control.

Los biomarcadores como IL-6 e IL-1 β , se asocian a resultados de supervivencia corta pero dado que no están ampliamente disponibles y de tener un coste alto, se necesitan de otros estudios como el Índice neutrófilo linfocito que al ser un análisis de sangre de acceso rápido de fácil calculo y de bajo coste ayude a identificar rápidamente a los pacientes con alto riesgo de un desenlace clínico fatal y por tanto mejorar su manejo.

B.- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la relación del índice neutrófilo linfocito con el desenlace clínico de los pacientes con neumonía por SARS CoV 2 atendidos en el hospital General de Puebla “Dr. Eduardo Vázquez N” en el periodo 01 de marzo 2020 al 31 de marzo 2021?

V.- HIPÓTESIS

Índice neutrófilo linfocito se relaciona con el desenlace clínico de los pacientes con neumonía por SARS CoV 2 atendidos en el Hospital General de Puebla “Dr. Eduardo Vázquez N” en el periodo 01 de marzo 2020 al 31 de marzo 2021.

VI.- OBJETIVOS

A.- GENERAL

Evaluar la relación del índice neutrófilo linfocito con el desenlace clínico de los pacientes con neumonía por SARS CoV 2 atendidos en el Hospital General de Puebla “Dr. Eduardo Vázquez N” en el periodo 01 de marzo 2020 al 31 de marzo 2021.

B.- PARTICULARES

1.- Identificar las características sociodemográficas de los pacientes con Neumonía por la COVID – 19 y su relación con el índice neutrófilo linfocito en el Hospital General “Dr. Eduardo Vázquez N” en el periodo 01 de marzo 2020 al 31 de marzo 2021.

2.- comparar la gravedad de la enfermedad COVID -19 de los pacientes del hospital general Dr. Eduardo Vázquez N con la relación entre el índice neutrófilo linfocito. en el periodo 01 de marzo 2020 al 31 de marzo 2021.

3.- Analizar comorbilidades presentes en pacientes con neumonía por COVID -19 y su relación con el índice neutrófilo linfocito.

4.- Comparar la analítica tomada al ingreso del paciente con neumonía por la COVID-19 y la analítica sérica al desenlace clínico en el Hospital General “Dr. Eduardo Vázquez N” en el periodo 01 de marzo 2020 al 31 de marzo 2021.

VII.- MATERIAL Y METODOS

A.- DISEÑO DEL ESTUDIO

Tipo de estudio: estudio observacional, analítico, retrospectivo, transversal.

Lugar: Área de hospitalización para pacientes con infección por SARS-CoV-2 en el Hospital General de Puebla “Dr. Eduardo Vázquez N”.

Periodo de estudio: se realizó en un periodo de 12 meses, del 01 de marzo 2020 al 31 de marzo 2021.

Es un estudio observacional, analítico, retrospectivo, transversal en pacientes que ingresaron al área de hospitalización con diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2 del Hospital General de Puebla Dr. Eduardo Vázquez N, los datos se obtuvieron del archivo extrayendo características sociodemográficas, toxicomanías, comorbilidad, sintomatología, pruebas de RT-PCR, laboratorios, gasometría, reporte de tomografías y radiografías, estancia hospitalaria, tratamiento, soporte de oxígeno, complicaciones.

B.- DEFINICIÓN DE UNIDADES DE OBSERVACIÓN

Se estudió a toda la población que cumplió con la definición operacional de neumonía por COVID-19 que haya sido hospitalizada y que contara con analítica de rutina del Hospital General de Puebla Dr. Eduardo Vázquez N. en el tiempo comprendido del 01 de marzo 2020 al 31 de marzo 2021.

Criterios de selección de las unidades de muestreo

Criterios de inclusión

Expedientes de pacientes hospitalizados vivos y muertos con diagnóstico de Neumonía por SARS-CoV-2 con RT-PCR, Tomografía de tórax y que tuvieran laboratorios de rutina en el periodo comprendido de 01 de marzo 2020 al 31 de marzo 2021 en el Hospital General de Puebla Dr. Eduardo Vázquez N.

Criterios de exclusión

Expedientes de pacientes con referencia a otra unidad hospitalaria para continuar con su protocolo terapéutico.

Expedientes de pacientes atendidos fuera del periodo del estudio.

Criterios de eliminación

Expedientes extraviados e incompletos.

C.- ESTRATEGIA DE MUESTREO

Selección de la muestra

Se seleccionó de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión en forma consecutiva y abierta en el periodo comprendido 01 de marzo 2020 al 31 de marzo 2021 según la cantidad de pacientes identificados con la enfermedad por COVID-19 con el rango de edad mayor a 18 años.

Diseño y tipo de muestreo

No probabilístico.

D.- DEFINICIÓN DE VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN

Tabla 4. Cuadro de operacionalización de variables.

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA	UNIDAD DE MEDICIÓN
Edad.	Duración que ha vivido hasta el momento una	Años cumplidos al ingreso del estudio	cuantitativa	discreta	Años cumplidos

	persona.				
Sexo	Identidad biológica que distingue entre un hombre y una mujer	Características sexuales observadas en el sujeto de estudio	cualitativa	nominal	Hombre o mujer
Nivel de estudios	es el grado más elevado de estudios realizados o en curso, incluye educación básica, media superior y universitario.	Se toma en cuenta hasta el momento del ingreso al estudio.	cualitativa	nominal	Sin estudios. Primaria. Secundaria. Preparatoria. Licenciatura. Posgrado.
Sintomatología.	Conjunto de síntomas con los cuales se presenta una enfermedad	Síntomas que presenta el sujeto al inicio y progresión del cuadro clínico	Cualitativa	nominal	Si/No
Pruebas de laboratorio	son análisis de sangre que evalúan el estado de salud de un paciente,	Pruebas medidas mediante laboratorio cuyos valores indican o no respuesta inflamatoria sistémica	cuantitativa	discreta	Valores. g/dl. 10 ³ /ul. Mg/dl.
Índice neutrófilo/ linfocito.	Se considera un índice de respuesta infamatoria sistémica en pacientes con enfermedad grave.	Es el recuento absoluto de neutrófilos dividido por el recuento absoluto de linfocitos	Cualitativa nominal	dependiente	Índice $\geq \leq 3$ puntos.
RT-PCR para COVID-19	Es una técnica de laboratorio que permite amplificar pequeños fragmentos de material genético de un patógeno que causa enfermedad.	Es una prueba en tiempo real que detecta presencia de material genético específico de COVID-19	Cualitativa nominal	dependiente	Positiva Negativa
q- SOFA	Escala de medición de Sepsis	Escala de medición y estratificación riesgo de Sepsis Cuando tiene un índice > a 2.	Cualitativa nominal	independiente	Puntaje mayor a dos puntos ingresa a UCI
SOFA	Sistema de evaluación de falla orgánica	se calcula a través de la hoja de enfermería y resultados de laboratorio al ingreso	cuantitativa	discreta	puntaje

Enfermedad por COVID-19	Enfermedad infecciosa causada por el virus SARS CoV2	Por su gravedad esta se puede manifestar en leve, moderada, grave y critica SDRA, Sepsis, Choque séptico, trombosis.	cuantitativa	discreta	puntaje
Apoyo ventilatorio	Reemplazo transitorio de la función ventilatoria cuando esta es ineficaz corroborado visualmente	Apoyo suplementario de oxígeno mediante un dispositivo	Cualitativa	Nominal Politómica	1.- puntas nasales. 2.- mascarilla simple. 3.- mascarilla con reservorio. 4.- intubación. 5.-ninguno
Choque séptico	Es un estado de hipoperfusión tisular grave desencadenado por la respuesta inflamatoria generalizada de origen infeccioso.	Registro en hoja de enfermería, resultados de gasometría y laboratorio cuyos valores indican necesidad de uso de vasopresores	Cualitativa		mmol/l, mmHg.
estancia hospitalaria	Es un indicador indirecto de la calidad del cuidado otorgado a los pacientes en unidades de segundo y tercer nivel.	Días en que permanece el paciente en el hospital desde su ingreso	Cuantitativa discreta	dependiente	1.- corta < 7 días. 2.- intermedia de 8 a 15 días. 3.- prolongada > 16días.
Desenlace clínico o Estado del egreso	Motivo de egreso del paciente hospitalizado.	Motivo por el cual el paciente con COVID 19 es dado de alta del hospital	Cualitativa	nominal	Vivo o muerto.
Comorbilidades	La presencia de una o más enfermedades que ocurren en la misma persona que puede empeorar la evolución de su padecimiento.	La presencia de una o más enfermedades además de la enfermedad por COVID 19.	cualitativa	Nominal Politómica	Diabetes Hipertensión Obesidad Dislipidemias Enf Cardiovascular. Enf Pulmonar Enf Hepática Enf Renal. Cáncer.

E.- RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

1.- Se acudió a la plataforma de estadística del Hospital General de Zona Dr. Eduardo Vázquez N. para identificar a todos los pacientes que ingresaron a hospitalización con diagnósticos de neumonía por la COVID-19 en el periodo comprendido 01 de marzo 2020 al 31 de marzo 2021.

2.-Se sacó una lista de los números de expedientes.

3.- Se acudió al archivo clínico y se identificaron los expedientes que cumplieran con los criterios de inclusión donde se obtuvieron las iniciales del paciente para mantener su confidencialidad, datos sociodemográficos, comorbilidades, prueba de RT-PCR, biometría hemática y marcadores de inflamación, resultado de imagenología, gasometría arterial, soporte de oxígeno, tratamiento.

4.- Se recolectaron los datos en un formato Word y posteriormente fueron vaciados a un paquete estadístico SPSS para su análisis estadístico.

VIII.- RESULTADOS

Se analizó la información de 89 pacientes de los cuales el 66.3% (59) eran hombres y el 33.7% (30) eran mujeres. La edad mínima fue 19 años, la edad máxima fue de 85 años, la media de la edad fue de 56.9 años con una desviación estándar de 15.4 años; el grupo de edad más frecuente fue el de 50 a 59 años con el 24.7% (22) de los pacientes, seguido de los grupos de 40 a 49 años y 70 y más con el 21.3% (19) cada uno; y del grupo de 60 a 69 años con el 20.2% (18). Se encontró que el 22.5% (20) de los pacientes eran amas de casa seguido de los comerciantes con el 16.9% (15) t de los empleados con el 14.6% (13), además el 23.6% (21) reportaron tener otra ocupación (Tabla 5).

Tabla 5. Características sociodemográficas de los pacientes con neumonía por la COVID-19.

		n	%
Género	Mujer	30	33.7
	Hombre	59	66.3
Edad*	18-29	3	3.4
	30-39	8	9.0
	40-49	19	21.3
	50-59	22	24.7
	60-69	18	20.2
	70 y más	19	21.3
	Ocupación	Ama de casa	20
	Campeño	4	4.5
	Comerciante	15	16.9
	Empleado	13	14.6
	Obrero	8	9.0
	Chofer	5	5.6
	Trabajador de Salud	3	3.4
	Otro	21	23.6
	Total	89	100.0

* Mínimo=19, máximo=85, media=56.9, desviación estándar 15.4
 Datos obtenidos por el investigador.

En cuanto a los valores del INL, en la medición inicial se encontró un mínimo de 2.1, un máximo de 74.0, una media de 17.7 y una desviación estándar de 12.6; además en la medición final se encontró un mínimo de 1.2, un máximo de 85.0, una media de 20.9 y una desviación estándar de 16.1 (Tabla 6).

Tabla 6. Estadística descriptiva del INL inicial y final.

	n	Mínimo	Máximo	Media	DE	INL ≥ 3
INL inicial	89	2.1	74.0	17.7	12.6	98.9%
INL final	89	1.2	85.0	20.9	16.1	97.8%

INL: Índice Neutrófilo Linfocito, DE: Desviación estándar.
 Datos obtenidos por el investigador.

En la medición inicial del INL se observó una mayor media en los hombres con 18.18, en el grupo de edad de 18 a 29 años con 21.67 y en los pacientes que reportaron tener otra ocupación con 21.22, sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la media del INL inicial por género ($p=0.619$), por edad ($p=0.549$) ni por ocupación ($p=0.679$). En la medición final del INL se observó una mayor media en los hombres con 21.59, en el grupo de edad de 60 a 69 años con 27.23 y en los pacientes que reportaron ser trabajadores de la salud con 33.08, sin embargo, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la media del INL final por género ($p=0.552$), por edad ($p=0.107$) ni por ocupación ($p=0.127$) (Tabla 7).

Tabla 7. Relación del INL con las características sociodemográficas.

		INL inicial		<i>p</i>	INL final		<i>p</i>
		Media	DE		Media	DE	
Género	Mujer	16.76	11.06	0.619 ^a	19.43	16.79	0.552 ^a
	Hombre	18.18	13.40		21.59	15.79	
Edad	18-29	21.67	12.42	0.549 ^b	18.14	19.00	0.107 ^b
	30-39	20.13	12.64		11.65	5.79	
	40-49	14.24	10.35		14.77	9.04	
	50-59	15.46	12.94		22.71	18.01	
	60-69	19.08	10.74		27.23	20.86	
	70 y más	20.79	15.84		23.11	14.49	
	Total	17.70	12.61		20.87	16.07	
Ocupación	Ama de casa	17.69	12.01	0.679 ^b	15.42	7.33	0.127 ^b
	Campesino	18.50	5.74		23.63	13.12	
	Comerciante	15.77	11.45		18.75	15.29	
	Empleado	19.64	16.70		27.03	21.59	
	Obrero	14.88	11.19		14.53	2.20	
	Chofer	12.96	5.75		12.19	6.22	
	Trabajador de Salud	8.67	1.15		33.08	44.97	
	Otro	21.22	14.45		25.95	16.15	
Total	17.70	12.61	20.87	16.07			

INL: Índice Neutrófilo Linfocito, DE: Desviación estándar.

a. Prueba *t* de Student de muestras independientes.

b. ANOVA de un factor.

Datos obtenidos por el investigador.

De acuerdo con la clasificación de la gravedad de la enfermedad por la COVID-19 según el INL se observó que el 16.9% (15) de los pacientes estaban en nivel leve, mientras que el 12.4% (11) se encontraban en nivel de gravedad moderada, el 66.3% (59) se clasificaron como graves y el 4.5% (4) eran pacientes críticos (Tabla 8, Figura 1).

Tabla 8. Clasificación de gravedad de la enfermedad por la COVID-19.

	n	%	
Clasificación de gravedad de la COVID-19	Leve	15	16.9
	Moderada	11	12.4
	Grave	59	66.3
	Crítico	4	4.5
	Total	89	100.0

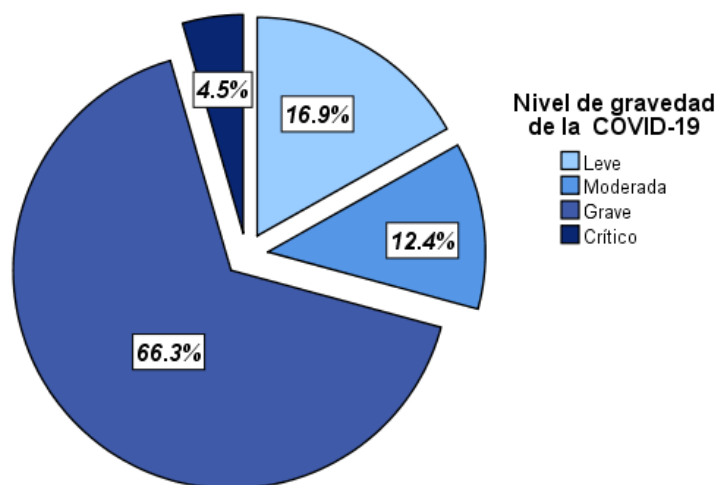


Figura 1. Clasificación de la gravedad de la COVID-19 según INL.

Datos obtenidos por el investigador.

En cuanto a la relación del INL con la gravedad de la COVID-19, se observó una media mayor del INL inicial en el grupo de pacientes con enfermedad moderada con 20.94, seguido del grupo de pacientes con enfermedad grave con una media del INL de 18.55; en el grupo de pacientes con enfermedad leve la media fue de 13.50 y el grupo de pacientes críticos presentó la menor media de INL con 12.00, sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la media del INL inicial entre ninguna de las categorías de gravedad de la COVID-19 ($p=0.329$) (Tabla 9).

Para el INL final se observó que a mayor gravedad de la enfermedad, mayor media del INL, siendo que los pacientes críticos presentaron una media del INL de 23.13, seguido de la media del INL en el grupo de pacientes con enfermedad grave con 22.97 y de la media del INL en el grupo de pacientes con enfermedad moderada con 19.73; la menor media del INL se presentó en el grupo de pacientes con enfermedad leve con 12.84, sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la media del INL final entre ninguna de las categorías de gravedad de la COVID-19 ($p=0.180$) (Tabla 9).

Tabla 9. Relación del INL con la clasificación de la gravedad de la COVID-19.

Clasificación de gravedad de la COVID-19	n (%)	INL inicial		p^b	INL final		p^b
		Media	DE		Media	DE	
Leve	15 (16.9)	13.50	8.02	0.329	12.84	7.08	0.180
Moderada	11 (12.4)	20.94	13.46		19.73	12.44	
Grave	59 (66.3)	18.55	13.52		22.97	17.52	
Crítico	4 (4.5)	12.00	6.78		23.13	21.71	

INL: Índice Neutrófilo Linfocito, DE: Desviación estándar.

b. ANOVA de un factor.

Datos obtenidos por el investigador.

Se analizaron las comorbilidades presentes en pacientes con neumonía por COVID -19. Se encontró que el 42.7% (38) de los pacientes tenían diabetes, el 47.2% (42) reportaron tener Hipertensión Arterial Sistémica, además el 7.9% (7) tenían obesidad; respecto a las dislipidemias, éstas se presentaron en el 2.2% (2) de los pacientes, mientras que el 15.7% (14) eran pacientes con enfermedad renal crónica y el 1.1% (1) reportaron tener enfermedad hepática; la enfermedad pulmonar se presentó en el 6.7% (6) de los pacientes y el 4.5% (4) reportaron tener neoplasias (Tabla 10).

En cuanto a la relación de las comorbilidades con el INL inicial, se observó que la media del INL fue menor en pacientes que presentaron diabetes, hipertensión arterial sistémica, obesidad, enfermedad renal crónica y enfermedad pulmonar, en comparación con quienes no presentaron estas comorbilidades; además, esta media del INL fue mayor en pacientes con dislipidemias, con enfermedad hepática y con neoplasias en comparación con quienes no presentaron estas comorbilidades; sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la media del INL inicial entre ninguna de las comorbilidades analizadas ($p>0.050$) (Tabla 10).

Respecto a la relación de las comorbilidades con el INL final, se observó que la media del INL fue menor en pacientes que presentaron hipertensión arterial sistémica, obesidad, dislipidemias, enfermedad renal crónica, enfermedad hepática y neoplasias, en comparación con quienes no presentaron estas comorbilidades; además, esta media del INL fue mayor en pacientes con diabetes y con enfermedad pulmonar en comparación con quienes no presentaron estas comorbilidades; sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la media del INL final entre ninguna de las comorbilidades analizadas ($p>0.050$) (Tabla 10).

Tabla 10. Comorbilidades de pacientes con neumonía por COVID-19 y su relación con el INL.

		n (%)	INL inicial			INL final		
			Media	DE	p^a	Media	DE	p^a
Diabetes	Si	38 (42.7)	15.01	8.71	0.083	22.52	17.60	0.404
	No	51 (57.3)	19.70	14.64		19.63	14.89	
Hipertensión Arterial Sistémica	Si	42 (47.2)	16.66	12.54	0.467	20.33	13.74	0.770
	No	47 (52.8)	18.62	12.74		21.34	18.04	
Obesidad	Si	7 (7.9)	9.54	5.01	0.075	13.85	12.55	0.231
	No	82 (92.1)	18.39	12.84		21.46	16.26	
Dislipidemias	Si	2 (2.2)	22.00	5.66	0.628	20.25	4.03	0.957
	No	87 (97.8)	17.60	12.73		20.88	16.25	
Enfermedad Renal Crónica	Si	14 (15.7)	16.36	9.93	0.667	17.19	9.98	0.354
	No	75 (84.3)	17.95	13.09		21.55	16.93	
Enfermedad Hepática	Si	1 (1.1)	35.00	.	0.169	19.70	.	0.942
	No	88 (98.9)	17.50	12.55		20.88	16.16	
Enfermedad Pulmonar	Si	6 (6.7)	11.80	3.81	0.238	21.67	11.25	0.900
	No	83 (93.3)	18.12	12.93		20.81	16.41	

Neoplasias	Si	4 (4.5)	21.50	6.56	0.540	20.33	11.56	0.946
	No	85 (95.5)	17.52	12.82		20.89	16.30	
	Total	89 (100.0)	17.70	12.61		20.87	16.07	

INL: Índice Neutrófilo Linfocito, DE: Desviación estándar.

a. Prueba t de Student de muestras independientes.

Datos obtenidos por el investigador.

En la comparación de la analítica se observó que el porcentaje de pacientes con bandas de 6 a 10 en la medición inicial fue de 5.6% (5) mientras que en la medición final fue de 10.1% (9), sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0.340$). El 14.6% (13) de los pacientes presentaron un nivel de leucocitos mayor a 20 en la medición inicial siendo que este porcentaje disminuyó a 5.6% (5) en la medición final, estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p=0.004$). En cuanto a los neutrófilos se observó que el 43.8% (39) de los pacientes presentaron niveles de 1.4 a 8.0 en la medición inicial siendo que este porcentaje disminuyó a 34.8% (31) en la medición final, estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p=0.012$). Los linfocitos se encontraban entre 1.001 y 4.800 para el 20.2% (18) de los pacientes en la medición inicial, este porcentaje disminuyó a 7.9% (7) en la medición final, estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p=0.004$). Los niveles de hemoglobina fueron de 13 a 15.5 gr/dl para el 36.0% (32) de los pacientes en la medición inicial, este porcentaje disminuyó a 23.6% (21) en la medición final, estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p=0.002$). Se observaron disminuciones en los porcentajes de pacientes con niveles altos de plaquetas y tromboplastina entre la medición inicial y la medición final, siendo que estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p<0.050$). Para el INR y el porcentaje de actividad se observó que el porcentaje de pacientes en los niveles más altos permaneció igual, sin embargo, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la medición inicial y la medición final ($p<0.050$). Se observaron aumentos en los porcentajes de pacientes con niveles altos de TTP y fibrinógeno entre la medición inicial y la medición final, siendo que estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p<0.050$) (Tabla 11).

Tabla 11. Comparación de los indicadores del hemograma completo inicial y final.

		Inicial		Final		p^c
		n	%	n	%	
bandas	N/A	40	44.9	49	55.1	0.340
	0	17	19.1	11	12.4	
	1 a 5	15	16.9	10	11.2	
	6 a 10	5	5.6	9	10.1	
	>10	12	13.5	10	11.2	
leucocitos	N/A	0	0.0	11	12.4	0.004
	< 4.00	2	2.2	4	4.5	
	4.00 a 12.00	52	58.4	50	56.2	
	12.00 a 20.00	22	24.7	19	21.3	
	>20.00	13	14.6	5	5.6	
neutrófilos	N/A	0	0.0	10	11.2	0.012
	<1.4	1	1.1	1	1.1	
	1.4-8.0	39	43.8	31	34.8	
	>8	49	55.1	47	52.8	
linfocitos	N/A	0	0.0	10	11.2	0.004
	.200 a .400	19	21.3	28	31.5	

	.401 a .600	25	28.1	22	24.7	
	.601 a .800	15	16.9	11	12.4	
	.800 a 1.000	12	13.5	11	12.4	
	1.001 a 4.800	18	20.2	7	7.9	
	> 4.800	0	0.0	0	0.0	
	N/A	0	0.0	10	11.2	0.002
hemoglobina	< 6 gr/dl	3	3.4	1	1.1	
	6 a 7.9 gr/dl	5	5.6	10	11.2	
	8 a 9.9 gr/dl	13	14.6	15	16.9	
	10 a 13 gr/dl	14	15.7	22	24.7	
	13 a 15.5 gr/dl	32	36.0	21	23.6	
	> 15.6	22	24.7	10	11.2	
	N/A	0	0.0	10	11.2	0.014
plaquetas	<50.000	4	4.5	8	9.0	
	51.00 a 100.00	9	10.1	6	6.7	
	101.00 a 150.00	13	14.6	14	15.7	
	151.00 a 450.00	56	62.9	48	53.9	
	> 451.00	7	7.9	3	3.4	
	N/A	0	0.0	12	13.5	0.003
tromboplastina	<14.20	5	5.6	7	7.9	
	14.21 a 16.50	22	24.7	16	18.0	
	>16.51	62	69.7	54	60.7	
	N/A	0	0.0	12	13.5	0.003
INR	<1	1	1.1	3	3.4	
	1.1 a 2	83	93.3	69	77.5	
	2.1 a 5	5	5.6	5	5.6	
	>5.1	0	0.0	0	0.0	0.027
porcentaje de actividad	N/A	1	1.1	11	12.4	
	< 75	63	70.8	53	59.6	
	De 75 a 100	24	27.0	24	27.0	
	>100	1	1.1	1	1.1	0.009
TTP	N/A	1	1.1	11	12.4	
	<40	73	82.0	61	68.5	
	>41	15	16.9	17	19.1	0.113
fibrinógeno	N/A	3	3.4	12	13.5	
	<498.9	15	16.9	9	10.1	
	>498.9 a 609.7	15	16.9	14	15.7	
	609.7 a 1000	40	44.9	42	47.2	
	1001 a 1500	16	18.0	11	12.4	
	> 1501	0	0.0	1	1.1	
	Total	89	100.0	89	100.0	

b. Prueba χ^2 de independencia.
Datos obtenidos por el investigador.

Respecto al perfil renal y el perfil lipídico se observó una disminución en el porcentaje de pacientes con niveles altos de glucosa, BUN, albúmina, creatinina, ácido úrico y triglicéridos entre la medición inicial y la medición final mientras que para urea y colesterol, los porcentajes de pacientes con niveles altos permanecieron iguales; se encontró que estas diferencias fueron estadísticamente significativas para glucosa ($p=0.001$), urea ($p=0.017$), albúmina ($p<0.001$), creatinina ($p<0.001$), ácido úrico ($p=0.012$), y colesterol ($p=0.030$) mientras que estas diferencias no fueron estadísticamente significativas para BUN ($p=0.072$) y triglicéridos ($p=0.320$) (Tabla 12).

Tabla 12. Comparación del perfil renal y perfil lipídico inicial y final.

		Inicial		Final		p^c
		n	%	n	%	
glucosa	N/A	0	0.0	9	10.1	0.001
	60 a 126	40	44.9	38	42.7	

	127 a 180	25	28.1	19	21.3	
	181 a 249	11	12.4	13	14.6	
	250 a 349	5	5.6	10	11.2	
	>a 350	8	9.0	0	0.0	
BUN	N/A	2	2.2	11	12.4	0.072
	<7	8	9.0	7	7.9	
	7.1 a 20	31	34.8	25	28.1	
	>20	48	53.9	46	51.7	
urea	N/A	0	0.0	8	9.0	0.017
	<14.0	3	3.4	5	5.6	
	14.0 a 44	35	39.3	25	28.1	
albumina	>44	51	57.3	51	57.3	<0.001
	N/A	0	0.0	9	10.1	
	<3.50	68	76.4	73	82.0	
creatinina	3.51 a 5	21	23.6	7	7.9	<0.001
	N/A	0	0.0	9	10.1	
	<0.50	7	7.9	15	16.9	
	0.51 a 1.20	55	61.8	32	36.0	
	1.21 A 2	6	6.7	13	14.6	
	2.1 a 5	9	10.1	13	14.6	
ácido úrico	> 5	12	13.5	7	7.9	0.012
	N/A	2	2.2	11	12.4	
	2.7 a 7.2	43	48.3	48	53.9	
	7.3 a 10	34	38.2	25	28.1	
	10.1 a 13	5	5.6	5	5.6	
colesterol	>13.1	5	5.6	0	0.0	0.030
	N/A	3	3.4	15	16.9	
	<200	67	75.3	57	64.0	
	201-300	18	20.2	16	18.0	
triglicéridos	>301	1	1.1	1	1.1	0.320
	N/A	70	78.7	78	87.6	
	<150	11	12.4	8	9.0	
	150 a 300	7	7.9	3	3.4	
	301 a 600	1	1.1	0	0.0	
	601 a 900	0	0.0	0	0.0	
	901 a 1200	0	0.0	0	0.0	
Total	89	100.0	89	100.0		

c. Prueba χ^2 de independencia.
Datos obtenidos por el investigador.

En cuanto al perfil hepático se observó un aumento en el porcentaje de pacientes con niveles altos de bilirrubina directa, bilirrubina indirecta, ALT, fosfatasa alcalina, GGT y DHL entre la medición inicial y la medición final mientras que para AST, los porcentajes de pacientes con niveles altos disminuyeron; se encontró que estas diferencias fueron estadísticamente significativas para bilirrubina directa ($p=0.006$), ALT ($p=0.015$), fosfatasa alcalina ($p=0.049$), AST ($p=0.003$), y DHL ($p=0.011$) mientras que estas diferencias no fueron estadísticamente significativas para bilirrubina indirecta ($p=0.426$), y GGT ($p=0.128$) (Tabla 13).

Tabla 13. Comparación del perfil hepático inicial y final.

		Inicial		Final		p^c
		n	%	n	%	
bilirrubina directa	N/A	2	2.2	12	13.5	0.006
	<0.20	29	32.6	28	31.5	
	0.21 a 1	48	53.9	41	46.1	
	1.1 a 3	6	6.7	2	2.2	
	3.1 a 5	4	4.5	1	1.1	

bilirrubina indirecta	>5	0	0.0	5	5.6	0.426
	N/A	7	7.9	14	15.7	
	< 0.80	67	75.3	61	68.5	
	0.81 a 2	12	13.5	11	12.4	
	2.1 a 4	3	3.4	2	2.2	
ALT	4.1 a 7.9	0	0.0	0	0.0	0.015
	>8	0	0.0	1	1.1	
	N/A	0	0.0	9	10.1	
	5 a 40	50	56.2	45	50.6	
	41 a 80	30	33.7	23	25.8	
fosfatasa alcalina	81 a 120	7	7.9	6	6.7	0.049
	>121	2	2.2	6	6.7	
	N/A	2	2.2	12	13.5	
	32 a 92	39	43.8	31	34.8	
	93 a 200	41	46.1	35	39.3	
GGT	201 a 300	5	5.6	7	7.9	0.128
	>301	2	2.2	4	4.5	
	N/A	5	5.6	14	15.7	
	7.0 a 64.0	44	49.4	36	40.4	
	64.1 a 100	22	24.7	19	21.3	
AST	101 a 150	6	6.7	3	3.4	0.003
	>151	12	13.5	17	19.1	
	N/A	0	0.0	9	10.1	
	10 a 42.0	42	47.2	42	47.2	
	42.1 a 80	34	38.2	21	23.6	
DHL	80.1 a 120.0	8	9.0	9	10.1	0.011
	121 a 160	0	0.0	5	5.6	
	>161	5	5.6	3	3.4	
	N/A	2	2.2	14	15.7	
	120 a 325	23	25.8	19	21.3	
Total	89	100.0	89	100.0		

c. Prueba χ^2 de independencia.

Datos obtenidos por el investigador.

Respecto a los electrolitos y a las proteínas se observó un aumento en el porcentaje de pacientes con niveles altos de cloro, sodio, dímero D, procalcitonina y ferritina entre la medición inicial y la medición final mientras que para potasio y PCR, los porcentajes de pacientes con niveles altos permanecieron iguales; y se encontró una disminución en el porcentaje de pacientes con niveles altos de calcio, fósforo, magnesio y mioglobina entre la medición inicial y la medición final; se encontró que estas diferencias fueron estadísticamente significativas para cloro ($p=0.003$), sodio ($p=0.026$), dímero D ($p=0.011$), y procalcitonina ($p=0.015$) mientras que estas diferencias no fueron estadísticamente significativas para potasio ($p=0.475$), calcio ($p=0.241$), fósforo ($p=0.381$), magnesio ($p=0.163$), mioglobina ($p=0.316$), PCR ($p=0.408$), y ferritina ($p=0.140$) (Tabla 14).

Tabla 14. Comparación de electrolitos y proteínas iniciales y finales.

		Inicial		Final		p^c
		n	%	n	%	
Cloro	N/A	0	0.0	8	9.0	0.003
	<92	8	9.0	3	3.4	
	92 a 115	71	79.8	59	66.3	
	> 115	10	11.2	19	21.3	
sodio	N/A	1	1.1	9	10.1	0.026

	<128	13	14.6	8	9.0	
	128 a 148	71	79.8	64	71.9	
	>148	4	4.5	8	9.0	
potasio	N/A	13	14.6	20	22.5	0.475
	< 3	6	6.7	3	3.4	
	3.2 a 5.2	61	68.5	59	66.3	
	5.3 a 6.5	6	6.7	6	6.7	
	6.6 a 7.5	3	3.4	1	1.1	
	>7.5	0	0.0	0	0.0	
	N/A	14	15.7	23	25.8	
calcio	<8.4	51	57.3	50	56.2	0.241
	8.5 a 10	21	23.6	15	16.9	
	>10	3	3.4	1	1.1	
	N/A	14	15.7	21	23.6	
fosforo	< 2.5	11	12.4	15	16.9	0.381
	2.6 a 4.6	43	48.3	35	39.3	
	>4.6	21	23.6	18	20.2	
magnesio	N/A	14	15.7	23	25.8	0.163
	<1.60	9	10.1	4	4.5	
	1.70 a 2.80	60	67.4	59	66.3	
	> 2.90	6	6.7	3	3.4	
dímero D	N/A	51	57.3	68	76.4	0.011
	0 a 450	12	13.5	3	3.4	
	451 a 1000	8	9.0	3	3.4	
	1001 a 2000	7	7.9	2	2.2	
	>2001	11	12.4	13	14.6	
mioglobina	N/A	88	98.9	89	100.0	0.316
	1 a 107	0	0.0	0	0.0	
	>108	1	1.1	0	0.0	
PCR	N/A	83	93.3	87	97.8	0.408
	<5	4	4.5	1	1.1	
	5.1 a 8.2	1	1.1	0	0.0	
	8.3 a 10	1	1.1	1	1.1	
	> 10.1	0	0.0	0	0.0	
procalcitonina	N/A	59	66.3	75	84.3	0.015
	0.00 a 2	21	23.6	10	11.2	
	2 a 5	7	7.9	1	1.1	
	> 6	2	2.2	3	3.4	
ferritina	N/A	52	58.4	65	73.0	0.140
	9.30 a 208.0	3	3.4	1	1.1	
	209 a 500	6	6.7	3	3.4	
	501 a 1000	13	14.6	4	4.5	
	1001 a 1500	10	11.2	10	11.2	
	> 1501	5	5.6	6	6.7	
	Total	89	100.0	89	100.0	

c. Prueba χ^2 de independencia.

Datos obtenidos por el investigador.

En cuanto al desenlace clínico de los pacientes se observó que el 34.8% (31) de los pacientes permanecieron vivos mientras que el 62.9% (56) fallecieron; así mismo el 1.1% (1) fue un caso de traslado y el 1.1% (1) fue un caso de alta voluntaria (Tabla 15, Figura 2).

Tabla 15. Desenlace clínico de los pacientes con neumonía por la COVID-19.

		n	%
Desenlace	Vivo	31	34.8

clínico	Fallecido	56	62.9
	Traslado	1	1.1
	Alta voluntaria	1	1.1
	Total	89	100.0

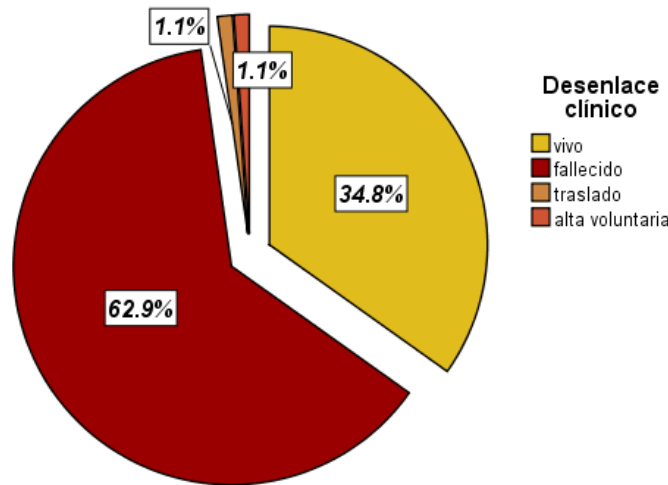


Figura 2. Desenlace clínico de los pacientes con neumonía por COVID-19

Datos obtenidos por el investigador.

En la evaluación de la relación del INL con el desenlace clínico de los pacientes con neumonía por COVID-19, se observó que la media del INL inicial fue mayor en el grupo de pacientes vivos con 18.13 seguido de los pacientes fallecidos con una media de INL de 17.59 observando que los casos de traslado y alta voluntaria presentaron medias de INL menores con 17.00 y 11.30 respectivamente, sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0.961$). Respecto al INL final se observó que la media del INL fue mayor en el grupo de pacientes fallecidos con 23.64 seguido del paciente trasladado con una media de INL de 20.10 observando que los casos de pacientes vivos y con alta voluntaria presentaron medias de INL menores con 16.10 y 14.00 respectivamente, sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0.206$) (Tabla 16).

Tabla 16. Relación del INL con el desenlace clínico de los pacientes con neumonía por COVID-19.

	n (%)	INL inicial			p^b	INL final		
		Media	DE			Media	DE	p^b
Desenlace clínico	Vivo	31 (34.8)	18.13	12.61	0.961	16.10	11.86	0.206
	Fallecido	56 (62.9)	17.59	12.92		23.64	17.75	
	Traslado	1 (1.1)	17.00	.		20.10	.	
	Alta voluntaria	1 (1.1)	11.30	.		14.00	.	
	Total	89 (100.0)	17.70	12.61		20.87	16.07	

INL: Índice Neutrófilo Linfocito, DE: Desviación estándar.
b. ANOVA de un factor.

Datos obtenidos por el investigador.

Se realizó la comparación del INL inicial por comorbilidades y desenlace clínico se observó que, en el grupo de pacientes vivos, la media del INL fue mayor para aquellos que padecían diabetes, dislipidemias y neoplasias mientras que la media del INL fue menor para aquellos pacientes que padecían hipertensión arterial sistémica, obesidad, enfermedad renal crónica y enfermedad pulmonar, sin embargo, ninguna de las comparaciones mostró diferencias estadísticamente significativas ($p>0.050$). En el grupo de pacientes que fallecieron se observó que la media del INL fue mayor para aquellos que padecían hipertensión arterial sistémica mientras que la media del INL fue menor para los pacientes que padecían el resto de las comorbilidades en comparación con quienes no las padecían, sin embargo, ninguna de las comparaciones mostró diferencias estadísticamente significativas ($p>0.050$) a excepción de la diabetes en la que sí se encontró que las diferencias de las medias del INL fueron estadísticamente significativas ($p=0.017$) (Tabla 17).

Tabla 17. Comparación de INL inicial por desenlace clínico* y comorbilidades.

		Vivo			p^a	Fallecido			p^a
		n	Media	DE		n	Media	DE	
Diabetes	Si	11	19.05	11.25	0.770	26	13.23	7.15	0.017
	No	20	17.63	13.56		30	21.36	15.51	
Hipertensión Arterial Sistémica	Si	18	16.42	10.60	0.383	22	17.09	14.64	0.820
	No	13	20.50	15.11		34	17.91	11.89	
Obesidad	Si	1	7.00	.	0.379	6	9.97	5.34	0.127
	No	30	18.50	12.66		50	18.50	13.28	
Dislipidemias	Si	1	26.00	.	0.535	1	18.00	.	0.975
	No	30	17.87	12.74		55	17.58	13.04	
Enfermedad Renal Crónica	Si	5	12.00	8.09	0.242	8	19.00	11.14	0.742
	No	26	19.31	13.10		48	17.35	13.28	
Enfermedad Hepática	Si	0	.	.	.	1	35.00	.	0.176
	No	31	18.13	12.61		55	17.27	12.82	
Enfermedad Pulmonar	Si	1	15.00	.	0.806	5	11.16	3.88	0.247
	No	30	18.23	12.82		51	18.22	13.33	
Neoplasias	Si	2	19.50	10.61	0.877	2	23.50	.71	0.515
	No	29	18.03	12.90		54	17.37	13.11	

INL: Índice Neutrófilo Linfocito, DE: Desviación estándar.

a. Prueba t de Student de muestras independientes.

*Traslado (n=1): INL=17.0, Alta voluntaria (n=1): INL=11.3

Datos obtenidos por el investigador.

Finalmente, en la comparación del INL final por comorbilidades y desenlace clínico se observó que, en el grupo de pacientes vivos, la media del INL fue mayor para aquellos que padecían diabetes, hipertensión arterial sistémica, dislipidemias y enfermedad pulmonar mientras que la media del INL fue menor para aquellos pacientes que padecían obesidad, enfermedad renal crónica y neoplasias, sin embargo,

ninguna de las comparaciones mostró diferencias estadísticamente significativas ($p>0.050$). En el grupo de pacientes que fallecieron se observó que la media del INL fue mayor para aquellos pacientes que padecían diabetes mientras que la media del INL fue menor para los pacientes que padecían el resto de las comorbilidades en comparación con quienes no las padecían, sin embargo, ninguna de las comparaciones mostró diferencias estadísticamente significativas ($p>0.050$) (Tabla 18).

Tabla 18. Comparación de INL final por desenlace clínico* y comorbilidades.

		Vivo			p^a	Fallecido			p^a
		n	Media	DE		n	Media	DE	
Diabetes	Si	11	21.29	17.33	0.164	26	23.14	18.35	0.846
	No	20	13.25	6.31		30	24.07	17.51	
Hipertensión Arterial Sistémica	Si	18	19.29	14.02	0.078	22	21.49	14.32	0.471
	No	13	11.69	6.04		34	25.03	19.74	
Obesidad	Si	1	11.23	.	0.684	6	14.29	13.69	0.174
	No	30	16.26	12.02		50	24.76	17.96	
Dislipidemias	Si	1	17.40	.	0.913	1	23.10	.	0.976
	No	30	16.06	12.06		55	23.65	17.91	
Enfermedad Renal Crónica	Si	5	14.03	7.01	0.677	8	18.80	12.07	0.410
	No	26	16.50	12.64		48	24.45	18.50	
Enfermedad Hepática	Si	0	.	.	.	1	19.70	.	0.825
	No	31	16.10	11.86		55	23.71	17.90	
Enfermedad Pulmonar	Si	1	22.00	.	0.621	5	21.60	12.58	0.790
	No	30	15.90	12.01		51	23.84	18.26	
Neoplasias	Si	2	11.15	4.45	0.551	2	29.50	6.65	0.639
	No	29	16.44	12.17		54	23.42	18.02	

INL: Índice Neutrófilo Linfocito, DE: Desviación estándar.

a. Prueba t de Student de muestras independientes.

*Traslado (n=1): INL=20.1, Alta voluntaria (n=1): INL=14.0

Datos obtenidos por el investigador.

IX.- DISCUSIÓN

En el presente estudio se observó que el 66.3% de los pacientes de la muestra fueron hombres, este valor coincide con lo reportado por Basbus y colaboradores y con Gerson y colaboradores quienes en muestras similares de pacientes con COVID-19 encontraron que el 54% y el 65% eran pacientes hombres, respectivamente; este valor no coincide con lo reportado por Pascual y colaboradores quienes encontraron que menos de la mitad, 49.7% de los pacientes eran hombres. Estas diferencias pueden ser explicadas debido a que los estudios de Basbus y Gerson son estudios realizados en Argentina y México respectivamente mientras que el estudio de Pascual fue realizado en España, esto podría marcar diferencias sociales y culturales entre países americanos y europeos; además, es importante mencionar

que el estudio de Pascual fue realizado en pacientes con sospecha de COVID-19, es decir, no todos los pacientes fueron diagnosticados con la enfermedad.

Respecto a la edad, se encontró que la media fue de 56.9 años siendo que el grupo de edad con mayor frecuencia fue el de 50 a 59 años con el 24.7% de los casos. Estos valores nuevamente coinciden con los reportados por Basbus y colaboradores y con Gerson y colaboradores quienes reportaron una mediana de la edad de 52 años y una media de 51 años respectivamente. Estos resultados coinciden parcialmente con lo reportado por Zunyou y colaboradores quienes indican que el 87% de los pacientes con COVID-19 en China tienen una edad entre 30 y 79 años mientras que en el presente estudio ese porcentaje es del 91%. En el caso del estudio de Cao y colaboradores, obtuvieron una media de la edad de 30.6 años mientras que en el estudio de Pascual la media fue de 70.9 años. Estas diferencias pueden ser explicadas debido a que el estudio de Cao y colaboradores tiene un alcance global mientras que, en el estudio de Pascual, como se mencionó anteriormente, los pacientes son sospechosos de COVID-19, no diagnosticados.

En cuanto a los valores de INL en el presente estudio se observó que la media del INL inicial fue 17.7 siendo que el 98.9% de los pacientes presentaron un $\text{INL} \geq 3$, además la media del INL final fue 20.9 siendo que el 97.8% de los pacientes presentaron un $\text{INL} \geq 3$. Estos valores son mucho mayores a lo reportado por Basbus y colaboradores quienes indican que el 40.5% de los pacientes presentaron un $\text{INL} \geq 3$, también son mayores a lo reportado por Gerson y colaboradores quienes observaron una media del INL de 6.7. estas diferencias podrían ser explicadas debido a que el presente estudio es de tipo retrospectivo por lo que podría haber potencialmente un sesgo de información, además, es importante mencionar que en el estudio de Pascual y colaboradores reportan que el valor de corte más adecuado para identificar algunos desenlaces clínicos, particularmente mortalidad debería ser 5.58.

En la comparación de los niveles del INL por sexo, edad y ocupación, se observó una media mayor del INL en hombres, en pacientes de 18 a 29 años y de 60 a 69 años; y en empleados, sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la media del INL por sexo, por edad ni por ocupación ($p > 0.050$). Esto coincide parcialmente con el estudio de Basbus y colaboradores en el que se reportó que el 50% de los hombres presentaron un $\text{INL} \geq 3$ siendo que se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el INL y el sexo, sin embargo, aunque se encontraron valores mayores de INL en población con edades de 62 años o más, no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre los niveles de INL y la edad.

Respecto a la gravedad de la COVID-19 se observó que el 66.3% de los pacientes se clasificaron en un nivel grave de la enfermedad mientras que el 12.4% se clasificaron en un nivel moderado. Estos valores son opuestos a lo reportado por Basbus y colaboradores quienes reportaron que el 16% de los pacientes se encontraban en nivel grave mientras que el 84% se encontraban en nivel leve. También son opuestos a los reportados por Zunyou y colaboradores quienes reportaron que el 14% de los pacientes se encontraban en nivel grave mientras que el 81% se encontraban en nivel leve. Estas diferencias pueden

ser explicadas debido a que estos estudios utilizaron diferentes parámetros clínicos y/o analíticos para clasificar a un paciente como grave o leve en comparación con el presente estudio.

Las comorbilidades que se presentaron con mayor frecuencia en el presente estudio fueron diabetes con el 42.7%, HAS con el 47.2% y obesidad con el 7.9%. La frecuencia de diabetes es mucho mayor a lo reportado por Basbus (6.9%), Cao (8.6%), Pascual (19.0%) e incluso Gerson (21%), esto debido a que está ampliamente documentado que las prevalencias de diabetes en México son muy altas en comparación con el resto del mundo, sin embargo en la comparación con el estudio de Gerson también realizado en México, la diferencia puede ser explicada debido a que ese estudio se realizó en el Centro Médico ABC que es una institución privada en la que se podrían esperar diferencias socioeconómicas importantes en comparación con los pacientes participantes en el presente estudio quienes fueron pacientes que acudieron al Hospital General Zona Sur Dr Eduardo Vázquez Navarro. Las frecuencias de HAS son similares en comparación con el estudio de Basbus (30.5%), Gerson (32%) y Pascual (44.8%).

En el presente estudio se observaron medias menores de INL en pacientes con diabetes, HAS, obesidad, ERC y enfermedad pulmonar, sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p > 0.050$). Estos resultados coinciden parcialmente con lo reportado por Basbus y colaboradores quienes encontraron que el 41% de los pacientes con HAS tenían un $INL \geq 3$ siendo que se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el INL y la presencia de HAS, sin embargo, no se observó una asociación estadísticamente significativa entre el INL y la presencia de diabetes.

Respecto a la analítica, se observaron cambios estadísticamente significativos en los valores de leucocitos, neutrófilos, linfocitos, hemoglobina, plaquetas, tromboplastina, INR, porcentaje de actividad, TTP, glucosa, urea, albúmina, creatinina, ácido úrico, colesterol, bilirrubina directa, ALT, fosfatasa, AST, DHL, cloro, sodio, dímero D y procalcitonina ($p < 0.050$). Estos resultados coinciden parcialmente con lo reportado con Basbus y colaboradores quienes encontraron diferencias estadísticamente significativas con dinero D y ferritina; también con lo reportado por Gerson y colaboradores quienes encontraron cambios significativos en la glucosa, el DHL y la ferritina; así como por lo reportado por Pascual y colaboradores quienes observaron diferencias significativas en los niveles de leucocitos, glucosa, creatinina, urea, procalcitonina y dímero D.

El desenlace clínico que predominó en el presente estudio fue el fallecimiento con el 62.9% de los casos, mientras que el 34.8% fueron pacientes que siguieron vivos. El porcentaje de pacientes fallecidos es mucho mayor a los reportados por Zunyou (2.3%), Cao (3.31%), Basbus (6.9%), Gerson (8.7%) y Pascual (24%), estas diferencias podrían ser explicadas debido a la mayor carga de comorbilidades de los pacientes en el presente estudio en comparación con los estudios mencionados ya que está documentado que los pacientes con COVID-19 que tienen más de una comorbilidad tienen un peor pronóstico. Adicionalmente se pueden esperar diferencias en la atención médica debido a la disponibilidad de recursos y el nivel de contagio en cada país y en cada periodo de tiempo.

En la comparación del INL por desenlace clínico, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en las medias del INL entre los desenlaces clínicos ($p>0.050$). Estos resultados coinciden con lo reportado por Gerson y colaboradores quienes encontraron que aquellos pacientes con $\text{INL} \geq 3$ podrían tener mayor riesgo de fallecer, sin embargo, este riesgo no fue estadísticamente significativo. En el caso del estudio de Basbus se encontró que el 13% de los pacientes con $\text{INL} \geq 3$ fallecieron siendo que esta asociación fue estadísticamente significativa. Estas diferencias podrían ser explicadas debido a que el presente estudio es de tipo retrospectivo por lo que podría haber potencialmente un sesgo de información. Es importante mencionar que, a pesar de estos resultados, el estudio de Li y colaboradores concluye que el INL es un buen predictor para severidad y mortalidad por COVID-19.

X.- CONCLUSIONES

A.- EXPOSICIÓN DE CONCLUSIONES

1. El 66.3% de los pacientes de la muestra fueron hombres, la media de la edad fue de 56.9 años siendo que el grupo de edad con mayor frecuencia fue el de 50 a 59 años con el 24.7% de los casos. La ocupación más frecuente fue otra con el 23.6% seguida de ama de casa con el 22.5%.
2. La media del INL inicial fue 17.7 siendo que el 98.9% de los pacientes presentaron un $\text{INL} \geq 3$. La media del INL final fue 20.9 siendo que el 97.8% de los pacientes presentaron un $\text{INL} \geq 3$.
3. Aunque se observó una media mayor del INL en hombres, en pacientes de 18 a 29 años y de 60 a 69 años; y en empleados, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la media del INL por sexo, por edad ni por ocupación ($p>0.050$).
4. El 66.3% de los pacientes se clasificaron en un nivel grave de la enfermedad mientras que el 12.4% se clasificaron en un nivel moderado.
5. Las comorbilidades que se presentaron con mayor frecuencia fueron diabetes con el 42.7%, HAS con el 47.2% y obesidad con el 7.9%.
6. Se observaron medias menores de INL en pacientes con diabetes, HAS, obesidad, ERC y enfermedad pulmonar, sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p>0.050$).
7. Se observaron cambios estadísticamente significativos en los valores de leucocitos, neutrófilos, linfocitos, hemoglobina, plaquetas, tromboplastina, INR, porcentaje de actividad, TTP, glucosa, urea, albúmina, creatinina, ácido úrico, colesterol, bilirrubina directa, ALT, fosfatasa, AST, DHL, cloro, sodio, dímero D y procalcitonina ($p<0.050$).
8. El desenlace clínico que predominó fue el fallecimiento con el 62.9% de los casos, mientras que el 34.8% fueron pacientes que siguieron vivos.

9. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las medias del INL entre los desenlaces clínicos ($p > 0.050$).
10. En el grupo de pacientes con diabetes se observó una media mayor de INL en el grupo de pacientes vivos en comparación con el grupo de los pacientes que fallecieron en el que se observó una media de INL menor, esta diferencia mostró ser estadísticamente significativa ($p = 0.017$).

B.- PROPUESTAS Y RECOMENDACIONES.

1. se debe poner especial atención en los pacientes con enfermedad respiratoria ya que muchos a pesar de tener manifestaciones clínicas leves pueden agravar su cuadro debido a sus comorbilidades.
2. Tomar en cuenta el índice neutrófilo linfocito como un predictor de gravedad y no de mortalidad.
- 3.- identificar factores de riesgo cardiovascular en todo paciente con infección por SARS CoV 2 ya que son poblaciones muy vulnerables a presentar complicaciones y muerte.
- 4.- tener especial cuidado en pacientes de edad avanzada ya que tienen riesgo de sufrir formas más graves de COVID-19.

XI.- REFERENCIAS BIBLIO-HEMEROGRÁFICAS

1. OMS. Las diez principales causas de muerte en el mundo una lista que varía entre países ricos y pobres del mundo ONU 2020.
2. Richard Horton. The origin story. *He lancet*. Vol 398 December 11,201.
3. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med*. 2020;26(4):450–2.
4. Ye Z-W, Yuan S, Yuen K-S, Fung S-Y, Chan C-P, Jin D-Y. Zoonotic origins of human coronaviruses. *Int J Biol Sci*. 2020;16(10):1686–97.
5. Liu Y-C, Kuo R-L, Shih S-R. COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history. *Biomed J* 2020 ;43(4):328–33.
6. Oliva Marín JE. SARS-CoV-2: origen, estructura, replicación y patogénesis. *Alerta*. 2020;3(2).
7. Santos-López G, Cortés-Hernández P, Vallejo-Ruiz V, Reyes-Leyva J. SARS-CoV-2: generalidades, origen y avances en el tratamiento. *Gac Med Mex*. 2021;157(1):88–93.
8. González López CA, Montalvo Aguilar M. Índice neutrófilos/linfocitos: un predictor de mortalidad en paciente con infección por SARS-CoV-2. *Medicina Crítica*. 2021;35(3):130–5.
9. Guisado-Clavero M, Herrero Gil A, Pérez Álvarez M, Castelo Jurado M, Herrera Marinas A, Aguilar Ruiz V, et al. Clinical characteristics of SARS-CoV-2 pneumonia diagnosed in a primary care practice in Madrid (Spain). *BMC Fam Pract*. 2021;22(1):83.
10. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel Coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1199–207.
11. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The incubation period of Coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: Estimation and application. *Ann Intern Med*. 2020.
12. Jingyuan L, Yao L, Pan X, Lin Pi, Haofeng X, Chuansheng L, et al. Neutrophil- to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *Liu et al J Transl med* (2020) 18:206.
13. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A review: A review. *JAMA*;324(8):782–93.
14. Mason RJ. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. *Eur Respir J*. 2020;55(4):2000607.

15. Kumar M, Al Khodor S. Pathophysiology and treatment strategies for COVID-19. *J Transl Med.* 2020;18(1):353.
16. Bohn MK, Hall A, Sepiashvili L, Jung B, Steele S, Adeli K. Pathophysiology of COVID-19: Mechanisms underlying disease severity and progression. *Physiology (Bethesda).* 2020;35(5):288–301.
17. Nele Van Loon, MD, Mathieu Verbrugghe, MSc, PhD, Reinoud Cartuyvels, MD, and Dirk Ramaekers, MD, PhD. Diagnósis of COVID-19 based on symptomatic análisis of hospital healthcare workers in Belgium observational study in a large Belgian tertiary care center during early COVID-19 outbreak *JOEM Vol 63 number 1* January 2021.
18. Bagi HM, Soleimanpour M, Abdollahi F, Soleimanpour H. Evaluation of clinical outcomes of patients with mild symptoms of coronavirus disease 2019 (COVID-19) discharged from the emergency department. 2021;16(10):
19. Case definition for coronavirus disease 2019 (COVID-19), as of 3 December 2020 European Centre for Disease Prevention and Control.
20. Bennett TD, Moffitt RA, Hajagos JG, Amor B, Anand A, Bissell MM, et al. Clinical characterization and prediction of clinical severity of SARS-CoV-2 infection among US adults using data from the US National COVID Cohort Collaborative. *JAMA Netw Open* 2021;4(7):
21. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study
22. Mokhtari T, Hassani F, Ghaffari N, Ebrahimi B, Yarahmadi A, Hassanzadeh G. COVID-19 and multiorgan failure: A narrative review on potential mechanisms. *J Mol Histol [Internet].* 2020;51(6):613–28.
23. Rodríguez-Rodríguez E, López-Sobaler AM, Ortega RM, Delgado-Losada ML, López-Parra AM, Aparicio A. Association between neutrophil-to-lymphocyte ratio with abdominal obesity and Healthy Eating Index in a representative older Spanish population. *Nutrients* 2020 12 (3): 855.
24. Li X, Liu C, Mao Z, Xiao M, Wang L, Qi S, et al. Predictive values of neutrophil-to-lymphocyte ratio on disease severity and mortality in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2020;24(1):647.
25. Fuentes Díaz Z, Rodríguez Salazar O, Chamizo Rodríguez C, Puerto Pérez T. Validación del índice neutrófilo/linfocito predictivo de gravedad en el paciente oncológico quirúrgico. *Rev Cubana Med.* 2019;58(4).
26. Basbus L, Lapidus MI, Martingano I, Puga MC, Pollán J. Neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic marker in COVID-19. *Medicina (B Aires)* 2020;80 Suppl 3:31–6.

27. Liu L, Zheng Y, Cai L, Wu W, Tang S, Ding Y, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, a critical predictor for assessment of disease severity in patients with COVID-19. *Int J Lab Hematol* 2021;43(2):329–35.
28. Pascual Gómez NF, Monge Lobo I, Granero Cremades I, Figuerola Tejerina A, Ramasco Rueda F, von Wernitz Teleki A, et al. Potential biomarkers predictors of mortality in COVID-19 patients in the Emergency Department. *Rev Esp Quimioter*. 2020;33(4):267–73.
29. González López CA, Montalvo Aguilar M. Índice neutrófilos/linfocitos: un predictor de mortalidad en paciente con infección por SARS-CoV-2. *Medicina Crítica*. 2021;35(3):130–5.
30. Rodríguez-Rodríguez E, López-Sobaler AM, Ortega RM, Delgado-Losada ML, López-Parra AM, Aparicio A. Association between neutrophil-to-lymphocyte ratio with abdominal obesity and Healthy Eating Index in a representative older Spanish population. *Nutrients*. 2020 (3):855.
31. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy* 2001;102(1):5–14.
32. Wu J, Pan J, Teng D, Xu X, Feng J, Chen YC. Interpretation of CT signs of 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia. *Eur Radiol*. 2020;4:1-8.
33. Gordo MLP, et al. Aspectos radiológicos de la neumonía COVID-19: evolución y complicaciones torácicas. *Radiología*. 2020.
34. Scott SJ, Pfotenhauer B, Weiner JJ, Hilleshiem J, Khubbar M, Bhattacharyya S. Respiratory Pathogen coinfections in SARS-CoV-2 Positive patients in southeastern Wisconsin: A retrospective analysis. *Microbiol Spectr*. 2021 Oct 31;9 (2).
35. Mathias Prokop, MD, PhD, Wouter van Everdingen, MD,PHD, Tjalco van ReesVellinga, MD, Henriette Quarles van Ufford, MD, PhD, Luran Stoger, MD, PhD, Ludo Beenen, MD, Bram Geurts, Hester Gietema MD, PhD, Jasenko Krdzalic, MD, Cornelia Schaefer-Prokop, MD, PHD, Bram van Ginneken MD, PhD, Monique Brink. MD.CO-RADS: A Categorical CT Assessment Scheme for Patients Suspected of Having COVID-19 Definition and Evaluation. *Radiology* vol 296 number 2- August 2020; 296: E97-E104.
36. Knight SR, Ho A., Pius R., estratificación de riesgo de pacientes hospitalizados con covid-19 utilizando el protocolo de caracterización clínica ISARIC de la OMS: desarrollo y validación del puntaje de mortalidad 4C. *BMJ* 2020; m3339: 370.

37. Alison E Tompson, MD Benjamin L. Ranard, MD, Ying Wei, PhD, Sanja Jelic, MD . prone positioning in Awake, nonintubated Patients With COVID-19 Hypoxemic Respiratory Failure. JAMA interna medicine 05 2020; E1-E2.
38. Aguilera-Calzadilla Y, Diaz-Morales Y, Ortiz-Díaz L, Gonzalez--Martínez O, Lovelle-Enríquez O, Sánchez-Álvarez M. Infecciones bacterianas asociadas a la COVID-19 en pacientes de una unidad de cuidados intensivos. Revista Cubana de Medicina Militar Vol. 49 No 3 2020.
39. Carlos Martinez murillo , Angel G Vargas- Ruiz. Coagulopatía, tratamiento anticoagulante en COVID-19 y trombosis pos vacunacion. Gac. Med. Mex vol 157 No 3, dic 2021.
40. Mariona Nadal Llover y Montse Cols Jimenez. Estado actual de los tratamientos para la COVID-19. Terapeutica en APS. FMC 2021; 28(1): 40-56.
41. Su-Yeon Yu, Dae- Hyup Koh, Miyoung Choi, Seungeun Ryoo, Kyungmin Hub, Joon sup Yeom, Young Kyung Yoon. 2022 clinical efficacy and safety of interleukin-6 receptor antagonists(tocilizumab and sarilumab) in patients with COVID-19: a sistematyc review and meta-analysis. Emerging Microbes y Infections 11:1, 1154- 1165.
42. Gomez HG, Gonzalez SM, oyos Na, et al. Immunological characterization of compensatory anti-inflammatory response síndrome in patients with severe sepsis: a longitudinal study. Crit Care Med 2014; 42: 771-780.
43. Singer M, Deutschman C, Warren C, et al The Third International Consensus Definitions for sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 2016; 315(8): 801-810.
44. Goodman DA, Goodman CB, Monk JS. Use of the neutrophil: lymphocyte ratio in the diagnosis of apendicitis. Am Surg 1995; 61 (3): 257-259.
45. Wals S Cook E, Goulder F, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. 2005;91 (3): 181 – 184.
46. Lou M, Luo P, Tang R, Peng Y, Yu S, Huang W, et al. Relationship between neutrophil-lymphocyte ratio and insulin resistance in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients. BMC Endocr Disord 2015; 15:9.
47. Martinez D, Beltran A, Beloqui O, Huerta A. El índice neutrófilo/linfocito como marcador de disfunción sistémica endotelial en sujetos asintomaticos. Nefro 2015; 10:018.

48. Jager C Van Wiljk P, Mathoera R, Jongh- Leuvenink J, van der Poll T, Wever p. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better tan conventional infection markers in an emergency care unit. *Critical care* 2010; 14: R 192.
49. Maxwell E. Afari y Tariq Bhat (2016) Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and cardiovascular diseases. *Expert review of cardiovascular therapy*, 14:5, 573-577.
50. Nazire Belgin Akilli, MD, Mechmet Yortanli, Huseyin Mutlu et al. Prgnostic importance of neutrophil-lymphocyte ratio in critically ill patients: short- and long-term outcomes. *Am Journal Emerg Med* (2014) 1-5.
51. Luis Barbus, Martin I. Lapidus, Ignacio Martingano, Maria Celeste Puga, Javier Pollan. Indice netrofilo linfocito como factor pronostico de COVID-19. *Medicina Buenos aires* (2020); Vol 80(No3): 31-36.
52. World Health Organisation. Novel Coronavirus (2019-nCoV) technucal guidance: patient management.
53. V. Suarez, M.Suarez Quezada, S. Oros Ruiz, and E. Ronquillo De Jesus. Epidemiologia de COVID-19 en Mexico: del 27 de febrero al 30 de abril de 2020. *Rev Clin Esp* 2020 nov; 220(8) 463-471.
54. Reinaldo Pierre Alvares, Paul R Harris. COVID-19 en America Latina: retos y oportunidades. *Rev. Chil. Pediatr.* Vol 91 No. 2 Santiago de Chile abr 2020. E1 a E4.
55. Zunyo Wu, MD, PhD; Jennifer M. McGoogan, PhD. Characteristics of and important lesson from the coronavirus Disease 2019(COVID-19) Outbreak in China. *JAMA* 2020; 323 (13): 1239-1242.
56. Raquel Gerson- Cwilich, Daniela Shveid-Gerson et al. Biomarkers associated with coronavirus disease-19 disease progression in a Mexican hospital.
57. Cao Y, Hiyoshi A, Montgomery S. COVID-19 case fatality rate and demographic and socioeconomic influencers: Worldwide spatial regression análisis base don country- level data. *BMJ Open* 2020; 10: e043560.
58. Xavier Escudero, Jeannette Guarner, et al. La pandemia de coronavirus SARS CoV 2 (COVID-19): situación actual e implicaciones para México. *Arch.Cardiol.Mex* 2020, vol.90, Suppl 1 E7-E14.

59. Francisco Pamplona. La pandemia de COVID-19 en México y la otra epidemia. Espiral estudios sobre estado y sociedad, Vol XXVII No 78-79 E265- E302.

60. V. Suarez, M. Suarez Quezada, S Oros Ruiz, and E. Ronquillo De Jesus. Epidemiologia de COVID-19 en Mexico: del 27 de febrero al 30 de Abril de 2020. Rev Clin Esp 2020 e1 – 1 9.

61. Secretaria de Salud México 2021, Subsecretaria de prevención y promoción de la salud.

62. Philip thirkell, Mark Griffiths, Michael D. Waller. Management of coronavirus Disease 2019 (COVID) Pneumonia.

XII.- ANEXOS

A.- INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

CÉDULA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

“ÍNDICE NEUTROFILO LINFOCITO Y SU RELACION CON EL DESENLACE CLÍNICO DE LOS PACIENTES CON NEUMONIA POR SARS-CoV-2 ATENDIDOS EN UN HOSPITAL DE SEGUNDO NIVEL”.

Variables.

Antecedentes generales del paciente:

Nombre del paciente:

1.- Dias de estancia intrahospitalaria: ()

Fecha de ingreso: _____

Fecha de egreso: _____

2.- Estado demográfico

✓ Edad:

18-29: (), 30 -39 (), 40- 49 (), 60-69 (), 80 y más ().

✓ Género: hombre () mujer ().

✓ Estado civil: Soltero (), Casado (), Unión Libre (), Divorciado (), Viudo ().

✓ Adicciones: Tabaquismo (), Alcoholismo (), Otras (especificar) _____

✓ Ocupación:

Ama de casa (), Empleado (), Chofer (), Obrero (), Campesino ()

Trabajador de salud: Medico (), Enfermera (), Odontólogo () Camillero(),

3.- Escolaridad:

Analfabeta (), Primaria completa (), P.Incompleta (), Secundaria completa (). S. incompleta. (),

Preparatoria Completa (), P. Incompleta () Carrera técnica (). Licenciatura ().

4.- Comorbilidades:

Diabetes. () y Tx _____

Hipertensión. () Tx _____

Enfermedad cardiovascular () _____

Obesidad. () _____

Enfermedad renal. () _____

Enfermedad hepática. () _____

5.-Tipo de enfermedad respiratoria al ingreso en el hospital

Leve (), Moderado (), Severo () Crítico ().

6.-signos y síntomas

temperatura

37.3 – 38.0

38.1 – 39.

> 39.1

Malestar general (), Mioartralgias (), Cefalea (), Rinorrea (), Odinofagia (),Disnea(), Tos seca ()

Producción de esputo () Fatiga (), astenia (), Adinamia (), Anorexia (), Anosmia () Disgeusia (),

Nauseas (), Vomito, Diarrea ().

Presión sistólica/ presión diastólica _____

7.- Hallazgos de laboratorio.

Citometría hemática

Recuento de GBT

Recuento de NT

Recuento de LT

Recuento de MT

Índice Neutrófilo Linfocito

Plaquetas

Pruebas de Función hepática

AST
ALT
Albumina
DHL
Tiempos de coagulación
TP
TTP
%
INR
Fibrinogeno
ES
K
Na
Función renal
Glucosa sérica
BUN
Creatinina
Proteína C reactiva.
Q SOFA
PSI
CURB 65

8.- TC

Afectación de múltiples lóbulos pulmonares

Afectación bilateral.

9.- tratamiento

Terapia antiviral

Terapia con antibiótico

Terapia con esteroide

Fármacos biológicos: (tocilizumab)

Colchicina

Heparina de bajo peso molecular

10.- Soporte de oxígeno

Cánula nasal (), Cánula de alto flujo (), Ventury oxígeno () Ventilación mecánica invasiva (), Inhalación por nebulización ()

11.- gasometría arterial

P.H

PCo2

Po2

Lactato

HCo3

12.- resultados

Muerte (), Traslado a UCI (), traslado a otros hospitales (), Alta voluntaria ().

13.- Complicaciones

SDRA (), Shock (), LRA (), CID ()

14.-Co infección.

Pseudomona A (), A. Baumani (), Estafilococo Aureus (), SARM(), E.coli (), Stenotrophomonas maltophilia (), candida albicans (), Candida glabra (), Staf Epidermidis ().