



# BUAP

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla  
Facultad de Medicina  
UMAE Hospital de Especialidades de Puebla

Centro Médico Nacional Gral. De Div. "Manuel Ávila Camacho"

## **“ASOCIACIÓN DEL INDICE NEUTROFILO/LINFOCITARIO CON MORTALIDAD EN PACIENTES CON COVID 19 EN VENTILACION MECÁNICA “**

Tesis para obtener el Diploma de Especialidad en:  
Medicina del Enfermo en Estado Crítico



Presenta:  
Dr. Carlos Omar Amador Soto  
IMSS

Directores:  
Dr. Arturo García Galicia  
Dr. Carlos Alberto López Bernal  
Dr. Filemón Ledezma Ruíz

REGISTRO NACIONAL R2021-2101-103  
Enero 2022



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



### Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **2101**.  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL GRAL. DIV. MANUEL AVILA CAMACHO

Registro COFEPRIS **17 CI 21 114 055**  
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 21 CEI 002 2018073**

FECHA **Miércoles, 03 de noviembre de 2021**

**M.C. Arturo García Galicia**

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **ASOCIACION DEL INDICE NEUTROFILO/LINFOCITARIO CON MORTALIDAD EN PACIENTES CON COVID 19 EN VENTILACIÓN MECÁNICA** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2021-2101-103

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

**Dr. JOSE ALVARO PARRA SALAZAR**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 2101

Imprimir

**IMSS**  
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



**Dictamen de Aprobado**

Comité de Ética en Investigación 21018.  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL GRAL. DIV. MANUEL AVILA CAMACHO

Registro COFEPRIS 17 CI 21 114 055  
Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 21 CEI 002 2018073

FECHA Viernes, 29 de octubre de 2021

**M.C. Arturo García Galicia**

**PRESENTE**


Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **ASOCIACION DEL INDICE NEUTROFILO/LINFOCITARIO CON MORTALIDAD EN PACIENTES CON COVID 19 EN VENTILACIÓN MECÁNICA** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

Sin número de registro

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

  
**M.C. Georgina Guadalupe Quiroz Bayardo**  
Presidente del Comité de Ética en Investigación No. 21018

Imprimir

**IMSS**  
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

# Carta Compromiso



GOBIERNO DE  
MÉXICO

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS  
UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA  
COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE  
ALTA ESPECIALIDAD



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE PUEBLA

PUEBLA, PUE., A 26 de Enero del 2022

### AUTORIZACION DE IMPRESIÓN DE TESIS DE ESPECIALIDAD

LOS ASESORES: Arturo García Galicia  
Filémon Ledezma Ruiz  
Carlos Alberto López Bernal

DE LA TESIS TITULADA: "Asociación del Índice Nastrofilo/Unipolaris con Mortalidad en pacientes con COVID 19 en Ventilación Mecánica"

REALIZADA POR EL MÉDICO RESIDENTE: Carlos Omar Amador Soto  
DE LA ESPECIALIDAD: Medicina del enfermo en Estado Crítico

HACEMOS CONSTAR QUE ESTE TRABAJO CIENTÍFICO HA SIDO REVISADO Y AUTORIZADO EN EL SIRELCS CON NÚMERO DE REGISTRO NACIONAL:

### AUTORIZAMOS SU IMPRESIÓN

~~Dr. Filémon Ledezma Ruiz  
MEDICINA CRUJICA  
Ced. Exp. 1131813  
U.N.A.M.  
26/01/22  
NOMBRE, FIRMA Y FECHA~~  
Arturo García Galicia  
JEFE DE DIVISION  
DE INVESTIGACION EN SALUD  
UNIDAD DE ATENCIÓN DE ESPECIALIDADES  
DE ALTA ESPECIALIDAD  
NOMBRE, FIRMA Y FECHA

Dr. Carlos A. López Bernal  
Cirujía General  
Coloproctología  
Mat. 91286438  
26-01-2022  
NOMBRE, FIRMA Y FECHA

## Cesión de derechos

GOBIERNO DE  
MÉXICO

### CARTA COMPROMISO

Puebla, Puebla, a 26 de Enero de 2022.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
PRESENTE

El (la) suscrito (a) Carlos Omar Amador Soto, en mi calidad de estudiante y habiendo sido beneficiario de la residencia médica de Medicina del Trabajo en el Estado de Puebla de fecha Marzo 2020 - Febrero 2022 y estando cursando la (el) (maestría/doctorado/residencia) en CIARE HE Puebla, manifiesto bajo protesta de decir verdad que soy autor del trabajo de Tesis titulado Asociación del Índice Metrolito/Linfocitario con Mortalidad en pacientes con COVID-19 en Ventilación Mecánica.

\_\_\_\_\_, el cual ha sido asesorado por el (los) doctor

(es) Felimon Ledezma Ruiz y Carlos Alberto Lopez Bernal en las instalaciones del Instituto Mexicano del Seguro Social. Por tanto, para fines de divulgación y publicación sobre la metodología, resultados y/o otra información desarrollada durante el proyecto, reconozco que deberé contar con la autorización escrita de todos los autores.

Asimismo, manifiesto que en caso de que el presente trabajo implique derechos de propiedad industrial e intelectual como resultado de su desarrollo, tomando en consideración que será producto de una investigación practicada en las instalaciones del Instituto y con pacientes, equipos, materiales y diversos instrumentos de su propiedad, se reconoce como legítimo propietario de dicha novedad al Instituto Mexicano del Seguro Social; en donde el suscrito participa en colaboración con mi (los) asesor (es), por lo que mi colaboración y derechos estará sujeta al porcentaje de autoría que corresponda a mi participación en relación con los demás autores en colaboración.

Atentamente

Carlos Omar Amador Soto

Nombre y firma

## **DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS**

El siguiente trabajo es el resultado de la colaboración de muchas personas a lo largo de estos 2 años y sería difícil mencionar a todos y cada uno de ellos sin embargo quiero hacer mención especial de algunos.

Quiero agradecer al Dr. Filemón Ledezma Ruiz, Dr. Arturo García Galicia y al Dr. Carlos López Bernal por su paciencia y tiempo en el desarrollo de esta tesis.

A mis maestros que han sido mi guía en estos 2 años de formación en la subespecialidad de Medicina del Enfermo en Estado Crítico, a todos Gracias.

A mis compañeros y amigos que se han convertido en mi familia.

Pero mi mayor agradecimiento siempre será para mi Tere que se ha convertido en mi pilar, mi esposa, que me ha acompañado en estos 5 años. A mis Padres que han trabajado tanto por esto y a mis hermanos Ángel, Beto, Hugo y Huerta.

Gracias.

## Resumen

**Título:** Asociación del índice neutrófilo/linfocitario con mortalidad en pacientes con COVID 19 en ventilación mecánica.

**Autores:** Filemón Ledezma Ruiz<sup>1</sup>, Arturo García Galicia<sup>2</sup>, Carlos Alberto López Bernal<sup>3</sup>, Carlos Omar Amador Soto<sup>4</sup>.

**Introducción:** La infección por el virus SARS-COV-2 es capaz de condicionar una respuesta inflamatoria sistémica con repercusión endotelial y en la mecánica ventilatoria producir un síndrome respiratorio agudo severo por la tormenta de citocinas que este genera, este daño pulmonar como parte de manejo amerita el uso de ventilación mecánica como medida de protección pulmonar que cuando se necesita de ella la mortalidad se ve elevada de manera importante.

Hasta el momento no existe manejo específico para la infección por COVID-19, ni tampoco de un predictor específico de mortalidad o de predictor de la misma.

El índice neutrófilo-linfocitario se ha establecido como un marcador y factor pronóstico de mortalidad en la infección por COVID-19, motivo del presente trabajo para buscar su asociación con la mortalidad de esta misma.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo, retrolectivo, homodémico, comparativo de proceso y observacional de pacientes con apoyo mecánico ventilatorio que fallecieron y establecer el tipo de asociación que existió con el índice neutrófilo-linfocitario donde se tomaron expedientes que cumplían con criterios de inclusión de pacientes ingresados a la unidad en el periodo del 11 de diciembre del 2020 al 12 de mayo del 2021. Los datos recolectados en Excel y análisis con el programa SPSSv.25.

**Resultados:** Se obtuvo una muestra de 62 pacientes con una media de edad de 57.6 años, con una tasa de mortalidad del 80.6% y el 75.8% de la población de estudio corresponde al género masculino, se realizó una curva COR en la cual se asoció el INL con la mortalidad de los pacientes, con una  $p=0.05$ .

**Conclusiones:** se encontró fuerte asociación del INL con mortalidad en pacientes con COVID 19 en ventilación mecánica, por lo que consideramos una herramienta útil con gran valor de predicción.

|                                      |    |
|--------------------------------------|----|
| <b>CONTENIDO</b>                     |    |
| ANTECEDENTES .....                   | 9  |
| ANTECEDENTES GENERALES .....         | 9  |
| • COVID-19.....                      | 9  |
| • Fisiopatología .....               | 9  |
| • Diagnostico.....                   | 10 |
| • Tratamiento .....                  | 12 |
| ANTECEDENTES ESPECIFICOS .....       | 14 |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....     | 15 |
| JUSTIFICACIÓN .....                  | 16 |
| OBJETIVOS.....                       | 17 |
| OBJETIVO GENERAL.....                | 17 |
| OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....           | 17 |
| MATERIAL Y MÉTODOS.....              | 18 |
| MÉTODOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS..... | 20 |
| PROCEDIMIENTO.....                   | 20 |
| ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....            | 20 |
| BIOÉTICA Y ASPECTOS LEGALES.....     | 21 |
| RESULTADOS.....                      | 23 |
| DISCUSIÓN .....                      | 31 |
| CONCLUSIÓN .....                     | 33 |
| BIBLIOGRAFIA .....                   | 34 |
| ANEXOS.....                          | 37 |
| HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....    | 37 |
| CONSENTIMIENTO INFORMADO .....       | 38 |
| CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES .....      | 39 |
| VARIABLES.....                       | 40 |
| TABLAS Y FIGURAS .....               | 43 |

## **ANTECEDENTES**

### **ANTECEDENTES GENERALES**

- **COVID-19**

En diciembre de 2019, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró un nuevo tipo de coronavirus (nCoV) llamado "SARS-CoV-2" como la causa del brote de COVID-19 (1). La COVID-19 es la tercera enfermedad de alta prevalencia que se detecta, con una tasa de mortalidad más baja que el SARS y el MERS, el último de los cuales varía de un país a otro. Según estadísticas de la OMS, debido a la alta capacidad de transmisión del SARS-CoV-2, hay 45,678,440 casos confirmados en 219 países (1 de noviembre de 2020)(2).

El virus COVID-19 infecta a personas de todas las edades, sin embargo; la evidencia hasta la fecha sugiere que dos grupos de personas tienen un mayor riesgo de contraer enfermedades graves enfermedad COVID-19: Personas mayores y aquellos con antecedentes médicos (3). La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha declarado centenariamente 2019 (Covid-19) una emergencia de salud pública de importancia internacional (4).

El diagnóstico temprano y el aislamiento de los pacientes sospechosos juegan un papel vital en el control de este brote, la especificidad y sensibilidad de las diferentes técnicas de diagnóstico difiere entre las poblaciones y los tipos de equipos empleados (5).

- **Fisiopatología**

La entrada de SARS-CoV-2 en la célula huésped y la liberación de su genoma en la célula diana dependen de una serie de pasos. El virus usa picos de proteínas, lo cual es importante para evaluar el tropismo y la propagación del virus. Además, el SARS-CoV-2 incluso se dirige a las células epiteliales respiratorias humanas con receptores ACE2, lo que indica que su estructura RBD es similar a la del SARS-CoV-2 (6).

Después de que S1-RBD se une al receptor ACE2, las proteasas de la superficie de la célula huésped como TMPRSS2 (serina proteasa 2 transmembrana) actúan en el sitio clave de escisión en S2 (6).

Lo anterior puede provocar la fusión de la membrana y la infección viral; una vez que ingresa el virus, el ARN genómico no recubierto se traduce en poliproteínas (pp1a y pp1ab) para luego ensamblarse con las vesículas de doble membrana inducidas por virus (DMV) y así formar un complejo de replicación o transcripción. Posteriormente, el complejo se replica mediante la transcripción del genoma y sintetiza un conjunto de ARN subgenómico anidado,

que codifica proteínas estructurales y algunas proteínas accesorias; las partículas de virus recién formadas se ensamblan mediando el retículo endoplásmico y el complejo de Golgi. Finalmente, las partículas de virus germinan y se liberan en el compartimento del medio extracelular; por lo tanto, comienzan tanto en el ciclo de replicación viral como en la progresión (7).

- **Diagnostico**

El diagnóstico temprano y el aislamiento de los pacientes sospechosos juegan un papel vital en el control de este brote. La especificidad y sensibilidad de las diferentes técnicas de diagnóstico difiere entre las poblaciones y los tipos de equipos empleados. Se han recomendado varios procedimientos para el diagnóstico de COVID-19:

A. Presentación clínica

Los síntomas de COVID-19 aparecen aproximadamente 5 días después del período de incubación (8).

Los síntomas gastrointestinales incluyen diarrea, vómitos y anorexia, que se registran en casi el 40% de los pacientes. Hasta el 10% de los pacientes con síntomas gastrointestinales no presentan signos de fiebre o infecciones respiratorias. La COVID-19 también se asocia con un estado de hipercoagulabilidad, lo que aumenta el riesgo de trombosis venosa, también hay registros de síntomas neurológicos (como fatiga, mareos y alteraciones de la conciencia), accidentes cerebrovasculares isquémicos y hemorrágicos y daño muscular. Muchos síntomas extrapulmonares comprenden manifestaciones cutáneas y oculares. Los investigadores italianos han identificado manifestaciones cutáneas en el 20% de los pacientes (9,10).

El panorama clínico de los niños puede empeorar progresivamente como resultado de la insuficiencia respiratoria, que no pudo corregirse en 1-3 días con oxígeno tradicional (es decir, catéter nasal) en casos graves; las características distintivas son shock séptico, sepsis, sangrado continuo y extremo como resultado de anomalías de la coagulación y acidosis metabólica (10).

## B. Pruebas de detección inespecíficas para COVID-19 en pacientes expuestos

Los hallazgos de la mayoría de los análisis de sangre suelen ser inespecíficos, pero podrían ayudar a determinar las causas de la enfermedad. Un hemograma completo suele mostrar un recuento normal o bajo de glóbulos blancos y linfopenia. La proteína C reactiva (PCR) y la velocidad de sedimentación globular aumentaron en general, lo que de manera óptima se volvería a controlar los días 3, 5 y 7 después del ingreso, niveles de creatina quinasa más mioglobina, aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa, lactato deshidrogenasa, dímero D y creatina fosfoquinasa podrían aumentar en las formas graves de la enfermedad por COVID-19. Durante las coinfecciones víricas bacterianas, los niveles de procalcitonina pueden estar elevados (9,10).

Múltiples estudios han identificado factores de riesgo para la mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 relacionados con la edad y comorbilidades así como escalas de utilidad clínica y pruebas de laboratorio (11).

Las células de respuesta inflamatoria como neutrófilos, linfocitos y monocitos tienen importante implicación en la tumorigénesis y carcinogénesis, en este contexto el Índice Neutrófilo Linfocitario (INL) puede ser utilizado como factor pronóstico independiente en una gran variedad de enfermedades neoplásicas (12) (Ver figura 1).

En pacientes críticamente enfermos el INL es un indicador de mortalidad a corta y larga estancia, barato, fácil de obtener a través de una citometría hemática, donde se relaciona a la linfopenia con neutrofilia y este índice es relacionado con enfermedades cardíacas y coronarias, insuficiencia cardíaca congestiva y tromboembolismo pulmonar en las primeras horas tras el ingreso a unidades de atención crítica como el servicio de urgencias y la unidad de cuidados intensivos (13) (Ver tabla 1).

Evidencia acumulada sugiere que un subgrupo de pacientes con COVID-19 grave presentan una desregulación de la respuesta inmune, seguida de un proceso de inflamación viral y estos pueden ser monitorizados para mejorar la mortalidad, debido a que el INL refleja la inflamación sistémica (14) (Ver tabla 2).

- **Tratamiento**

Hasta el momento existe controversia sobre la determinación de fármacos adecuados que ayudarían a tener un mejor control de los pacientes que presentan COVID-19, tomando en cuenta las reacciones adversas asociadas a los medicamentos que se han utilizado.

Es importante administrar a los pacientes con diagnóstico confirmado o sospecha de COVID-19 un tratamiento sintomático, aunado al aumento de medidas de higiene e hidratación. Entre los antipiréticos y analgésicos recomendados, se destacan el paracetamol, ya que presenta un mejor perfil de seguridad en cuanto a riesgos adversos; por otro lado, el ibuprofeno y otros AINES se deben prescribir con precaución, ya que se asocian con efectos negativos sobre la evolución de la enfermedad (15,16).

La Guía de Práctica Clínica para el tratamiento de la COVID-19 en México, cita algunos medicamentos clasificados de acuerdo con diversos criterios. Los medicamentos que se pueden usar están la heparina no fraccionada/enoxaparina, la dexametasona, el remdesivir, el oxígeno y el tocilizumab-inhibidores de IL-6; los medicamentos que no se deben usar se encuentran la azitromicina, la ciclosporina, el dióxido de cloro, el factor de transferencia, la hidroxiquina, el lopinavir/ritonavir y el oseltamivir; los medicamentos que deben ser usados como protocolo de investigación, por los efectos adversos que podrían causar, se destacan la colchicina, el ácido acetil salicílico, las células madre mesenquimáticas, la ivermectina, el plasma de personas convalecientes, la vitamina D, entre otros (17).

Por otro lado, de acuerdo con diversas investigaciones que han evaluado tratamientos antivirales efectivos, no han presentado resultados concluyentes.

El lopinavir/ritonavir se caracteriza por tener una actividad sobre las proteasas y la capacidad para inhibir la replicación viral, este puede ser empleado en pacientes pediátricos y embarazadas, las principales reacciones adversas se han detectado a nivel gastrointestinal (15,16,18,19).

El Remdesivir es un inhibidor de la replicación viral del virus de ácido ribonucleico (ARN), que ha demostrado un mejor resultado en los pacientes hospitalizados que requieren oxigenoterapia de bajo flujo, ya que disminuye la tasa de mortalidad en un 28% (15,17).

Un criterio asociado a la severidad de la enfermedad es la tormenta de citocinas, para el cual, el Tocilizumab, ha mostrado regular la concentración de linfocitos y PCR posterior a 5 días de tratamiento, además de disminuir la mortalidad y el riesgo de intubación mecánica invasiva; la combinación de este fármaco con esteroides puede aumentar el riesgo de infecciones oportunistas (17,19).

El 15 de octubre de 2020 se publicaron resultados provisionales del ensayo titulado "Solidaridad", el cual está impulsado por la OMS, donde evalúa 3 aspectos sobre el efecto de medicamentos, que incluye la mortalidad, la necesidad de respiración asistida y la duración de hospitalización. Esta publicación concluyó que el remdesivir, la hidroxicloroquina, el lopinavir/ritonavir e interferón, tienen escasos o nulos efectos en los aspectos evaluados anteriormente; solo los corticosteroides han demostrado ser eficaces contra formas graves de la COVID-19, ya que previenen el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) al disminuir la respuesta inflamatoria en los pulmones (20).

Los pacientes hospitalizados por COVID-19 requieren vigilancia de coagulación y tromboprofilaxis. Hasta el momento, no se cuenta con datos que comprueben la administración de anticoagulantes orales directos, además está indicado el cambio a heparina de bajo peso molecular o heparina no fraccionada si tomaba los anticoagulantes orales previo a la hospitalización (21).

El 23 de agosto de 2020 la Food and Drug Administration (FDA) emitió una autorización para el uso de emergencia para el tratamiento a base de plasma de convalecencia en su página "Recomendaciones para el plasma convaleciente COVID-19 en investigación", brinda información sobre dicho tratamiento (22).

## **ANTECEDENTES ESPECIFICOS**

Yingyuan Liu et Al en su hipótesis establece que el INL ha sido confirmado como un potencial indicador pronostico a corto plazo en pacientes con falla hepática asociada a hepatitis B y que tiene potencial poder predictor para la enfermedad por COVID19, así mismo concluye que es el factor predictivo más prometedor para determinar la incidencia de neumonía asociada a COVID 19 (23).

Yuwei Liwe y colaboradores demostraron en su estudio mayor mortalidad durante la hospitalización en aquellos pacientes que tenían INL mayor, así mismo asociaron mayor mortalidad en hombres que en mujeres, encontrando relación con Mo P et al, quien refiere hay mayor incidencia de enfermedad refractaria y fundamenta su estudio en los mecanismos fisiopatológicos de la respuesta inflamatoria donde la cuenta de neutrófilos es mayor que la de linfocitos debido a la velocidad de apoptosis de estos últimos (24).

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En este último año se ha visto un incremento de mortalidad en la población a nivel mundial debido al alto índice de incidencia en COVID-19 de pacientes que fueron sometidos a ventilación mecánica.

Los estudios epidemiológicos muestran diferentes factores que han influido en el desarrollo de la enfermedad en la población infectada; se tiene el conocimiento que el índice neutrófilo/linfocitario es un marcador inflamatorio de valor pronóstico en ciertas enfermedades, se sabe que se tiene una correlación positiva estadísticamente significativa entre INL en el grupos de gravedad dentro de la primera semana de ingres por COVID-19; sin embargo, en población mexicana aún hay mucho por conocer acerca de esta relación y se tienen pocos reportes de esta asociación en pacientes con ventilación mecánica.

Por lo anterior nos planteamos la siguiente interrogante:

¿El Índice Neutrófilo/linfocitario se asocia con la mortalidad de la enfermedad por COVID 19 en pacientes en ventilación mecánica?

## JUSTIFICACIÓN

Actualmente se tiene una incertidumbre a nivel mundial provocada por COVID-19 el cual se ha convertido en un problema de salud muy severo en toda la población. El INL es la relación entre el número absoluto de neutrófilos y el número absoluto de linfocitos, es un nuevo marcador de inflamación subclínica y tiene valor pronóstico en enfermedades cardiovasculares, tumorales e infecciosas, es un método sencillo, rápido, capaz de predecir muerte de forma temprana, con una alta especificidad y sensibilidad, con una buena concordancia en estudios previos, fácil y económicos en comparación con cualquier otro método que utilice análisis bioquímicos.

Se tiene evidencia recientemente en donde indican que un aumento de INL presagia una enfermedad grave por COVID-19. Aunque se trata de análisis post hoc de estudios retrospectivos realizados en población china, en estos estudios se utilizaron valores de INL con diferentes puntos de corte y diferentes momentos de la enfermedad; pero hasta el momento, no hemos encontrado se tiene esa certeza de pruebas evidentes recientes del funcionamiento sobre INL y COVID-19 en nuestro país. Por lo que se quiere saber si existe una asociación de índice neutrófilo/linfocitario y la mortalidad en pacientes con COVID-19 ventilados mecánicamente de la UMAE de Puebla.

El siguiente trabajo ofrecerá una asociación con la mortalidad, precisión de la gravedad y eficiencia clínica, menor gastos de recursos materiales y humanos; así como en la correcta selección de los pacientes que se ingresaran a la terapia intensiva y valorar la respuesta al tratamiento en base al índice.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Determinar la asociación de índice neutrófilo/linfocitario y la mortalidad en pacientes con COVID 19 ventilados mecánicamente en la UMAE de Puebla HEP MAC en el durante el periodo comprendido 11 de diciembre del 2020 al 12 de mayo del 2021.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Determinar las principales comorbilidades de los pacientes ventilador en la UCIA de nuestra población de estudio.
- Conocer la sensibilidad y especificidad del índice Neutrófilo/Linfocitario en pacientes con COVID 19 ventilados mecánicamente
- Calcular el valor predictivo positivo y negativo del Índice Neutrófilo/Linfocitario y su asociación con la mortalidad de pacientes con COVID 19 Ventilados mecánicamente

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Es un estudio comparativo, de proceso, transversal, retrolectivo, homodémico y de escrutinio en el periodo de tiempo establecido a partir de la aceptación del protocolo por los comités correspondientes.

El estudio se llevó a cabo en la Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Especialidades Puebla, Centro Médico Nacional “Gral. de División, Manuel Ávila Camacho” del Instituto Mexicano del Seguro Social en el periodo de tiempo comprendido del 11 de diciembre del 2020 al 12 de mayo del 2021.

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con prueba confirmatoria de enfermedad por COVID-19, con ventilación mecánica y expediente clínico completo, se excluirán pacientes con estatus de traqueostomía y aquellas mujeres que se encuentren embarazadas.

Se eliminarán pacientes con expediente clínico incompleto.

El universo de estudio comprendió a los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos durante el periodo de estudio, sin embargo; la población de estudio únicamente incluye a aquellos pacientes con enfermedad por COVID-19 y que además cumplan los criterios de inclusión establecidos.

Tomando en cuenta un tamaño de muestra de pacientes registrados del 11 de diciembre del 2020 a 12 de mayo del 2021, un total de 97 pacientes, por no contar con prevalencia del lugar, ya que es hospital reconvertido para la enfermedad por COVID 19 con un tiempo menor a 5 años, se tomará la prevalencia del 50%. Se empleará la fórmula de estimación de una proporción, como se muestra a continuación.

Donde:

CALCULO TAMAÑO DE MUESTRA FINITA

| Parametro | Insertar Valor |
|-----------|----------------|
| N         | 97             |
| Z         | 1.960          |
| P         | 50.00%         |
| Q         | 50.00%         |
| e         | 5.00%          |

Tamaño de muestra  
"n" = **77.61**

$$n = \frac{N * Z_{\alpha}^2 * p * q}{e^2 * (N - 1) + Z_{\alpha}^2 * p * q}$$

- n** = Tamaño de muestra buscado
- N** = Tamaño de la Población o Universo
- Z** = Parámetro estadístico que depende el Nivel de Confianza (NC)
- e** = Erro de estimación máximo aceptado
- p** = Probabilidad de que ocurra el evento estudiado (éxito)

| Nivel de confianza | Z <sub>alfa</sub> |
|--------------------|-------------------|
| 99.7%              | 3                 |
| 99%                | 2,58              |
| 98%                | 2,33              |
| 96%                | 2,05              |
| 95%                | 1,96              |
| 90%                | 1,645             |
| 80%                | 1,28              |
| 50%                | 0,674             |

ocurre el evento estudiado

N = Total de la población (97 pacientes).

$z_{2\alpha}$  = Se utiliza un valor alfa de 0.05, al que le corresponde un valor Z de 1.962 al cuadrado (nivel de confianza del 95%).

p = Proporción esperada, (prevalencia del 50% = 0.5).

q = 1 - p (sujetos), [1 - 0.5 = 0.5].

d = Precisión o error dispuestos a aceptar (5% = 0.05).

Considerando el 20% de perdida: = 77.6 pacientes

Total: 62 pacientes se requieren para el estudio

En dado caso de tener más perdidas se realizará el siguiente trabajo con un tamaño de muestra por conveniencia para el investigador.

## **MÉTODOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

Se recabaron los expedientes de los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión para llenar el siguiente formato de hoja de recolección de datos el cual es un documento que describe los datos demográficos, duración de la enfermedad, manifestaciones clínicas, tratamiento, otras patologías. (ver anexo), con el fin de obtener datos demográficos, clínicos con actividad, tratamiento y la duración de su enfermedad.

## **PROCEDIMIENTO**

El protocolo se sometió a registro y autorización por parte del Comité local de Ética en Investigación en Salud del IMSS y posterior a su autorización por parte del Comité de ética, se reunieron los expedientes de los pacientes con COVID-19, que hayan estado internados con ventilación mecánica en el periodo comprendido de diciembre del 2020 a mayo del 2021.

Se realizó una búsqueda exhaustiva los expedientes de la población correspondientes, que cumplan con los criterios de inclusión. Se tendrá una hoja de recolección de datos con el fin de obtener datos demográficos (ver anexo 1), clínicos con actividad, tratamiento y la duración de su enfermedad.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

La información obtenida se capturo en una base de datos del programa Excel, se realizó análisis estadístico mediante el software estadístico SPSS (IBM SPSS statistics) y se realizó interpretación de resultados, discusión y conclusiones del proyecto.

## **BIOÉTICA Y ASPECTOS LEGALES**

La bioética emerge como resultado de tres aspectos:

1. La aparición del paradigma de los derechos humanos.
2. El poderío y ambigüedad moral del desarrollo científico y tecnológico.
3. Los problemas de justicia en el derecho a la protección universal y acceso a los servicios de salud.

Todo paciente que cumpla con los criterios de inclusión y acepte participar en el estudio, deberá firmar un consentimiento informado.

El estudio deberá ser aprobado por el comité local de investigación en salud (CLIS 2101) del HEP Puebla IMSS; este protocolo está diseñado de acuerdo con los lineamientos anotados en los siguientes códigos:

- Reglamento de la ley general de salud: se apegará a las normas éticas propuestas en el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en su Título primero de las causas de enfermedad, la práctica médica y la estructura social, Título Segundo (de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos), Capítulo I, artículo 13° (En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberá prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar); considerando también el artículo 16 donde dice que en las investigaciones en seres humanos se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación, identificándolo sólo cuando los resultados lo requieran y éste lo autorice. Considerándose a esta investigación como de riesgo mayor que el mínimo (son aquéllas en que las probabilidades de afectar al sujeto son significativas, entre las que se consideran: estudios radiológicos y con microondas, ensayos con los medicamentos y modalidades que se definen en el artículo 65 de este Reglamento, ensayos con nuevos dispositivos, estudios que incluyan procedimientos quirúrgicos, extracción de sangre 2% del volumen circulante en neonatos, amniocentesis y otras técnicas invasoras o procedimientos mayores, los que empleen métodos aleatorios de asignación a esquemas terapéuticos y los que tengan control con placebos, entre otros).

De acuerdo con lo establecido en su artículo 17° e incluirá la aplicación de un consentimiento informado, tal y como se explica en su artículo 20, 21 y 22, al realizarse en menores de edad, éste se entregará a quien ejerza patria potestad o la representación legal del menor, tal y como se refiere en su artículo 36°.

- Reglamento federal: título 45, sección 46 y que tiene la consistencia con las buenas prácticas clínicas.

- Declaración de Helsinki: Principios éticos en las investigaciones médicas en seres humanos, con última revisión en Brasil en el 2013. Principios éticos que tienen su origen en la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, titulado: “todos los sujetos en estudio firmarán el consentimiento informado acerca de los alcances del estudio y la autorización para usar los datos obtenidos en presentaciones y publicaciones científicas manteniendo el anonimato de los participantes”.

## RESULTADOS

Se evaluaron 62 pacientes a conveniencia del investigador que cumplieron con los criterios de inclusión establecidos, bajo ventilación mecánica invasiva, se presentaron n=50(80.6%) defunciones

| <b>Tabla 3: Defunción en la población</b> |            |            |                   |
|---|------------|------------|-------------------|
|   | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido |
| Vivos                                     | 12         | 19.4%      | 19.4%             |
| Defunciones                               | 50         | 80.6%      | 80.6%             |
| Total                                     | 62         | 100.0%     | 100.0%            |

Fuente: Hoja de recolección de datos

La edad media fue de 57.65 años, con una desviación estándar  $\pm$  13.83 años, el resto de los aspectos relacionados con la edad se explican en la tabla 4.

| <b>Tabla 4: Edad de la población.</b> |                 |
|---------------------------------------|-----------------|
| Media                                 | 57.65           |
| Mediana                               | 59.50           |
| Moda                                  | 46 <sup>a</sup> |
| Desviación estándar                   | 13.830          |
| Mínimo                                | 28              |
| Máximo                                | 83              |

Fuente: Hoja de recolección de datos

De los cuales n=47 (75.8%) fueron hombres y n=15 (24.2%) mujeres, la relación con respecto a la sobrevivencia y las defunciones se explica a continuación (Ver tabla 5).

| <b>Tabla 5: Defunciones con respecto al género en la población de estudio.</b> |           |           |    |       |
|--|-----------|-----------|----|-------|
|  |           | Defunción |    | Total |
|  |           | No        | Si |       |
| Genero   | Masculino | 8         | 39 | 47    |
|  | Femenino  | 4         | 11 | 15    |
| Total  |           | 12        | 50 | 62    |

Fuente: Hoja de recolección de datos

Se estudiaron características específicas para correlacionar enfermedades preexistentes marcadas en la literatura mundial como factores de riesgo para desarrollo de enfermedad grave cuyas frecuencias encontradas en este estudio son las siguientes:

Diabetes Mellitus se encontraron 50 pacientes de los cuales murieron 36, representando mortalidad del 72% para pacientes con dicha patología (Ver tabla 6)

| <b>Tabla 6: Diabetes Mellitus tipo 2 en la población de estudio.</b> |    |           |    |       |
|--|----|-----------|----|-------|
|  |    | Defunción |    | Total |
|  |    | No        | Si |       |
| Diabetes   | No | 6         | 14 | 20    |
|  | Si | 6         | 36 | 42    |
| Total  |    | 12        | 50 | 62    |

Fuente: Hoja de recolección de datos

En cuanto a Hipertensión Arterial Sistémica se encontraron 30 pacientes de los cuales murieron 27, representando mortalidad del 90% para pacientes con dicha patología (Ver tabla 7).

| <b>Tabla 7: Hipertensión Arterial Sistémica en la población de estudio.</b> |    |           |    |       |
|---|----|-----------|----|-------|
|   |    | Defunción |    | Total |
|   |    | No        | Si |       |
| Hipertensión Arterial Sistémica   | No | 9         | 23 | 32    |
|   | Si | 3         | 27 | 30    |
| Total   |    | 12        | 50 | 62    |

Fuente: Hoja de recolección de datos

En obesidad se encontraron a 21 pacientes de los cuales murieron 18, representando una mortalidad de 85% para pacientes con dicha patología (Ver tabla 8).

| <b>Tabla 8: Obesidad en la población de estudio.</b> |    |           |    |       |
|--|----|-----------|----|-------|
|  |    | Defunción |    | Total |
|  |    | No        | Si |       |
| Obesidad   | No | 9         | 32 | 41    |
|  | Si | 3         | 18 | 21    |
| Total  |    | 12        | 50 | 62    |

Fuente: Hoja de recolección de datos

Con cardiopatía se encontraron 12 pacientes de los cuales murieron 9, representando una mortalidad del 75% para pacientes con dicha patología (Ver tabla 9).

| <b>Tabla 9: Cardiopatía en la población de estudio</b> |    |           |    |       |
|--|----|-----------|----|-------|
|  |    | Defunción |    | Total |
|  |    | No        | Si |       |
| Cardiopatía  | No | 9         | 41 | 50    |
|  | Si | 3         | 9  | 12    |
| Total  |    | 12        | 50 | 62    |

Fuente: Hoja de recolección de datos

Lesión Renal Aguda se encontraron 23 pacientes de los cuales murieron 21, representando una mortalidad de 91.3% para pacientes con dicha patología (Ver tabla 10).

| <b>Tabla 10: Lesión Renal Aguda en la población de estudio.</b> |    |           |    |       |
|---|----|-----------|----|-------|
|   |    | Defunción |    | Total |
|   |    | No        | Si |       |
| Lesión renal aguda  | No | 10        | 29 | 39    |
|   | Si | 2         | 21 | 23    |
| Total   |    | 12        | 50 | 62    |

Fuente: Hoja de recolección de datos

De los pacientes que tuvieron INL leve (6-8.99) se encontraron 6 pacientes de los cuales murieron 3, representando una mortalidad del 50% para pacientes con dicha categorización (Ver tabla 11).

| <b>Tabla 11: índice neutrófilo/linfocitario leve en la población de estudio.</b> |           |    |       |
|--|-----------|----|-------|
|  | Defunción |    | Total |
|  | No        | Si |       |
| Leve   | 3         | 3  | 6     |
| Total  | 3         | 3  | 6     |

Fuente: Hoja de recolección de datos

Se encuentra un subgrupo no descrito en la literatura que corresponde a un intervalo gris que tiene un INL entre 3.01 - 5.99 en los cuales se encontraron 2 pacientes de los cuales murió 1, representando una mortalidad del 50% para pacientes con dicha categorización (Ver tabla 12).

| <b>Tabla 12: Población con un INL ubicado en un intervalo gris</b> |           |    |       |
|--|-----------|----|-------|
|  | Defunción |    | Total |
|  | No        | Si |       |
| Intervalo gris   | 1         | 1  | 2     |
| Total  | 1         | 1  | 2     |

Fuente: Hoja de recolección de datos

De los pacientes que tuvieron INL moderado (9-17.99) se encontraron 18 pacientes de los cuales murieron 14, representando una mortalidad del 77.7% para pacientes con dicha categorización (Ver tabla 13).

| <b>Tabla 13: Población con un INL ubicado en un intervalo Moderado</b> |           |    |       |
|--|-----------|----|-------|
|  | Defunción |    | Total |
|  | No        | Si |       |
| INL moderado   | 4         | 14 | 18    |
| Total  | 4         | 14 | 18    |

Fuente: Hoja de recolección de datos

De los pacientes que tuvieron INL Grave (>18) se encontraron 36 pacientes de los cuales murieron 32, representando una mortalidad del 88% para pacientes con dicha categorización (Ver tabla 14).

| <b>Tabla 14: Población con un INL ubicado en un intervalo Grave</b> |           |    |       |
|---|-----------|----|-------|
|   | Defunción |    | Total |
|   | No        | Si |       |
| INL Grave   | 4         | 32 | 36    |
| Total   | 4         | 32 | 36    |

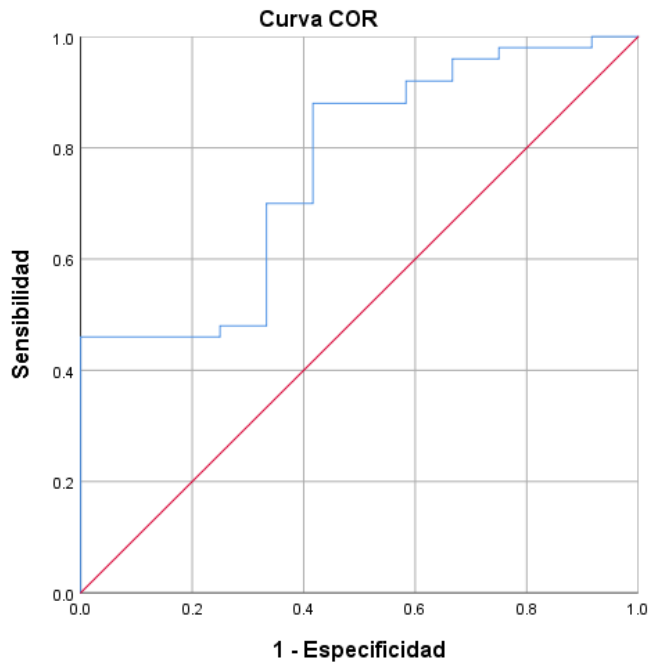
Fuente: Hoja de recolección de datos

Con estos resultados resumimos lo siguiente:

| <b>Tabla 15: Relación Índice Neutrófilo/linfocitario con mortalidad de la población de estudio.</b> |           |           |    |       |
|---|-----------|-----------|----|-------|
|   |           | Defunción |    | Total |
|   |           | No        | Si |       |
| INL   | Zona Gris | 1         | 1  | 2     |
|   | Leve      | 3         | 3  | 6     |
|   | Moderado  | 4         | 14 | 18    |
|   | Grave     | 4         | 32 | 36    |
| Total   |           | 12        | 50 | 62    |

Fuente: Hoja de recolección de datos

Se realiza curva COR encontrando:



| <b>Interpretación del área bajo la curva</b>                  |            |                             |   |                 |
|---|------------|-----------------------------|---|-----------------|
| Variables de resultado de prueba: Índice neutrófilo linfocito |            |                             |   |                 |
| Área  | Desviación | Significación<br>asintótica | 95% de intervalo de confianza<br>asintótico |                 |
|   |            |                             | Límite inferior                             | Límite superior |
| .763  | .074       | .005                        | .618  | .909            |

Con significancia estadística por P 0.005.

## DISCUSIÓN

En nuestro estudio observamos que el INL elevado es asociado a mayor mortalidad en pacientes de edad mayor Ahn DG, Shim HJ, Kim MH, Lee S Kim HS, Myoung J, et al (3).

Así mismo encontramos asociación entre los factores de riesgo y la mortalidad asociada como lo describe F. Zhou, et al (11).

La utilidad del INL en múltiples enfermedades ha sido de gran utilidad, demostrando que tiene un gran valor pronostico independiente de enfermedades neoplásicas que fue donde comenzó a estudiarse, como lo demostró Faria SS, et al (12).

La mayor importancia del INL en nuestro estudio es reproducir los resultados de Akilli NB, et al (13), en pacientes críticamente enfermos el cual demostró que es un indicador de mortalidad a corta y larga estancia, barato y fácil de obtener.

Observamos también que el INL refleja la inflamación sistémica como se describe en metaanálisis publicado por FA Lagunes-Rangel (14).

Los hallazgos obtenidos en este estudio son similares a los encontrados por Yuwei Liwe y colaboradores los cuales se relacionan con Mo P et al, donde encontramos mayor mortalidad en hombres que en mujeres y que aquellos pacientes con mayor INL se asoció a mayor mortalidad (24).

De acuerdo con Ai-Pimg Yang (25) y colaboradores describen que este índice puede predecir una pobre evolución como se demostró en este estudio.

Con todo lo anterior categorizamos el INL como en la figura 2.

Demostrando con esto que el INL es fácil de calcular al ingreso de los pacientes, incluso denotando mayor o menor enfermedad, usando menor recursos y mejor toma de decisiones por su sorprendente valor pronostico (26).

Con todo lo anterior podemos concluir que este estudio demostró la gran utilidad del INL en la toma de decisiones de ingreso a la UCI, pudiendo ser utilizado como herramienta de predicción a la evolución del paciente, disminuyendo con esto los costos hospitalarios por mala selección de pacientes, por lo que se requerirá realizar estudios en nuestro centro hospitalario a futuro

tomándose en cuenta en pacientes con y sin ventilación mecánica como una forma de predicción temprana.

## **CONCLUSIÓN**

Al realizar el estudio se encontró fuerte asociación del INL con mortalidad en pacientes con COVID 19 en ventilación mecánica, por lo que consideramos una herramienta útil con gran valor de predicción.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506.
2. Mohamadian M, Chiti H, Shoghli A, Biglari S, Parsamanesh N, Esmailzadeh A. COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. *J Gene Med*. 2021;23(2):0–2.
3. Ahn DG, Shin HJ, Kim MH, Lee S, Kim HS, Myoung J, et al. Current status of epidemiology, diagnosis, therapeutics, and vaccines for novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Microbiol Biotechnol*. 2020;30(3):313–24.
4. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–20.
5. Mariska M.G. Leeflang PhD, Anne W.S. Rutjes PhD, Johannes B. Reitsma MD PhD LHP, PhD PMMB. Variation of a test's sensitivity and specificity with disease prevalence. 2013;185(11):537–44.
6. Voto C, Berkner P, Brenner C. Overview of the Pathogenesis and Treatment of SARS-CoV-2 for Clinicians: A Comprehensive Literature Review. *Cureus*. 2020;12(9).
7. Ashour HM, Elkhatib WF, Rahman MM, Elshabrawy HA. Insights into the recent 2019 novel coronavirus (Sars-coV-2) in light of past human coronavirus outbreaks. *Pathogens*. 2020;9(3):1–15.
8. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res [Internet]*. 2020;24:91–8.
9. Danzi GB, Loffi M, Galeazzi G, Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: *Eur Heart J*. 2020;41(19):1858.
10. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020;77(6):683–90.
11. F. Zhou, et al., Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with Covid-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study, *Lancet* (2020), 6736(20)30566-3.


12. Faria SS, Fernandes PC, Silva MJB, Lima VC, Fontes W, Freitas R, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio: A narrative review. *Ecancermedicalscience*. 2016;10:1–12.
13. Akilli NB, Yortanlı M, Mutlu H, Günaydin YK, Koylu R, Akca HS, et al. Prognostic importance of neutrophil-lymphocyte ratio in critically ill patients: Short- and long-term outcomes. *Am J Emerg Med*. 2014;32(12):1476–80.
14. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease (COVID-19) A meta-analysis.pdf. 2019;(1)14-28.
15. Nadal Llover M, Cols Jiménez M. Estado actual de los tratamientos para la COVID-19 Puntos para una lectura rápida. *Form Médica Contin en Atención Primaria* 2021;28(1):40–56.
16. Acosta Torres J, Pérez Cutiño M, Rodríguez Prieto M, Morales González A. COVID-19 en pediatría: aspectos clínicos, epidemiológicos, inmunopatogenia, diagnóstico y tratamiento. *Rev Cubana Pediatr [Internet]*. 2020;92(1):1–22.
17. Interistitucional C. Guía clínica para el tratamiento de la COVID-19 en México. *Gob México*. 2021;1–67.
18. Pérez Assef A, Rivero Martínez HB, Pereda González R, Breto García A, Piloto Padrón M, Oviedo Rodríguez R. Protocolo para el tratamiento de la enfermedad por COVID-19 ( SARS-CoV-2 ) en pacientes obstétricas ingresadas en cuidados intensivos. *Rev Cuba Med Intensiva y Emergencias*. 2020;(19) 1-2.
19. Zúñiga-Blanco BL, Pruneda-Álvarez LG, Enríquez-Macías MDL, Fyda J. Nuevas perspectivas para el tratamiento ambulatorio o en etapas tempranas de COVID-19. *Med Interna Mex*. 2020;36(3):323–31.
20. Organización Mundial de la Salud. Ensayo clínico Solidaridad sobre tratamientos contra la COVID-19 [Internet]. 2020. Available from: <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>
21. Guillermo-Esposito C, Casais P, Cesarman-Maus G, Andrade-Orsi F, Martínez-Rovira R, De-Campos-Guerra JC, et al. Guía de profilaxia y tratamiento antitrombótico para pacientes con COVID-19. Consenso del Grupo Cooperativo Latinoamericano en

Hemostasia y Trombosis (CLAHT). Arch Cardiol México. 2020;1(1):1–8.

22. Food & Drug Administration. Coronavirus (COVID-19) | Biológicos regulados por CBER. 2020 (1) 23-26.
23. Liu J, Liu Y, Xiang P, Pu L, Xiong H, Li C, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. J Transl Med. 2020;18(1):1–12.
24. Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang HHX, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. J Infect. 2020;81(1):e6–12.
25. Lagunas-Rangel FA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. J Med Virol [Internet]. 2020 Oct 8;92(10):1733–4. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.25819>.
26. Farkas J. PulmCrit: Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR): Free upgrade to your WBC [Internet]. Pulmcrit. 2020. Available from: <https://emcrit.org/pulmcrit/nlr/>.

**ANEXOS**

**HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

|   |  |  |
|---|--|--|
|  | <p><b>INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL<br/>DELEGACIÓN ESTATAL PUEBLA<br/>HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PUEBLA<br/>IMSS</b></p> <p><b>HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS<br/>“ASOCIACION DE INDICE<br/>NEUTROFILO/LINFOCITARIO COMO<br/>MARCADOR DE GRAVEDAD EN PACIENTES<br/>CON COVID 19 VENTILADOS<br/>MECANICAMENTE”</b></p> |  |
| <b>Nombre del paciente:</b>   |  |  |
| <b>Número de seguridad social:</b>  |  |  |
| <b>Fecha y hora:</b>  |  |  |
| <b>Padecimiento:</b>  |  |  |
| <b>Edad:</b>  |  |  |
| <b>Sexo:</b>  |  |  |
| <b>Diabetes mellitus:</b>   |  |  |
| <b>Hipertensión arterial sistémica:</b>   |  |  |
| <b>Enfermedad cardíaca:</b>   |  |  |
| <b>Enfermedad renal crónica:</b>  |  |  |
| <b>Lesión renal aguda:</b>  |  |  |
| <b>Neutrófilo/linfocitario:</b>   |  |  |

## CONSENTIMIENTO INFORMADO

|  |  |  |
|--|--|--|
|   | <b>INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL<br/>UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE<br/>SALUD<br/>COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD<br/>CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO<br/>(ADULTOS)</b> |  |
| <b>CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN</b>   |  |  |
| Nombre del estudio:  |  |  |
| Patrocinador externo (si aplica):  |  |  |
| Lugar y fecha:   |  |  |
| Número de registro:  |  |  |
| Justificación y objetivo del estudio:  |  |  |
| Procedimientos:  |  |  |
| Posibles riesgos y molestias:  |  |  |
| Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:  |  |  |
| Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:  |  |  |
| Participación o retiro:  |  |  |
| Privacidad y confidencialidad:   |  |  |
| En caso de colección de material biológico (si aplica):  |  |  |
| <input type="checkbox"/>   | No autoriza que se tome la muestra.  |  |
| <input type="checkbox"/>   | Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.   |  |
| <input type="checkbox"/>   | Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.   |  |
| Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):  |  |  |
| Beneficios al término del estudio:   |  |  |
| En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:   |  |  |
| Investigador Responsable:  |  |  |
| Colaboradores:   |  |  |
| En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: <a href="mailto:comision.etica@imss.gob.mx">comision.etica@imss.gob.mx</a> |  |  |
| Nombre y firma del sujeto  | Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento  |  |
| Testigo 1  | Testigo 2  |  |
| Nombre, dirección, relación y firma  | Nombre, dirección, relación y firma  |  |
| Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio  |  |  |
| <b>Clave: 2810-009-013</b>   |  |  |

# CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

## GRÁFICA DE GANTT

| ACTIVIDAD                     | 2021    |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         | 2022    |     |         |         |         |
|-------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|-----|---------|---------|---------|
|                               | EN<br>E | FE<br>B | MA<br>R | AB<br>R | MA<br>Y | JU<br>N | JU<br>L | AG<br>O | SE<br>P | OC<br>T | NO<br>V | DI<br>C | EN<br>E | FEB | MA<br>R | AB<br>R | MA<br>Y |
| ELABORACIÓN DE PROTOCOLO      | █       | █       | █       | █       | █       | █       | █       | █       |         |         |         |         |         |     |         |         |         |
| AUTORIZACIÓN POR EL COMITÉ    |         |         |         |         |         |         | █       | █       |         |         |         |         |         |     |         |         |         |
| RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN |         |         |         |         |         |         |         |         |         | █       | █       | █       |         |     |         |         |         |
| ELABORACIÓN DE LA INFORMACIÓN |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         | █       | █       |     |         |         |         |
| ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS    |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         | █       | █   |         |         |         |
| ESCRITURA DE TESIS E INFORME  |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         | █       | █   |         |         |         |
| DIFUSIÓN Y PUBLICACIÓN        |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         | █   | █       | █       | █       |

## VARIABLES

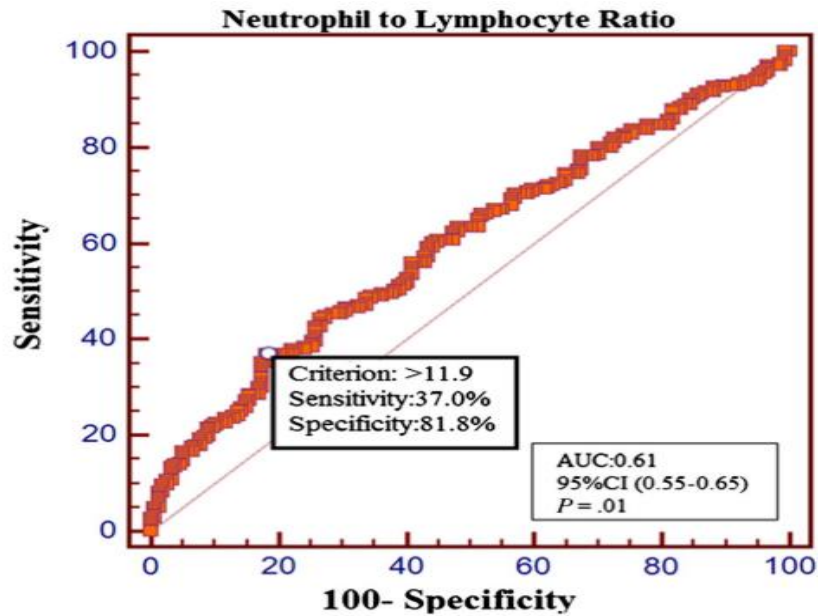
| Variable                    | Escala de medición    | Valor                  | Instrumento                 | Definición conceptual  | Definición operacional                                     |
|-----------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------------|--|--|
| COVID- 19                   | Nominal<br>Dicotómica | SI / NO                | PCR                         | Es una enfermedad infecciosa provocada por el virus SARS-CoV-2.  | Se encuentra descrito en expediente clínico                |
| Neutrófilo/<br>Linfocitario | Numérica              | <1.5                   | Neutrófilo/<br>Linfocitario | L: Célula inmunitaria elaborada en la médula ósea; se encuentra en la sangre y el tejido linfático.<br><br>N: Pertenecen al grupo de neutrófilos polimorfonucleares o granulocito, los más abundantes de los leucocitos y son los primero en acudir al sitio de inflamación. | Valor que se encuentra en el expediente clínico.           |
| Ventilación mecánica        | Nominal               | Tipo de tratamiento    | Expediente clínico          | Procedimiento de respiración artificial que emplea un aparato mecánico para suplir total o parcialmente la función ventilatoria  | Se encuentra descrito en expediente clínico                |
| Edad                        | Numérica              | Años                   | Expediente clínico          | Periodo de tiempo que ha vivido una persona  | La edad que se encuentre registrada en expediente clínico. |
| Sexo                        | Nominal               | Masculino/<br>femenino | Expediente clínico          | Condición orgánica que distingue a un individuo  | Sexo que se encuentre registrado en expediente clínico.    |
| Diabetes mellitus           | Nominal<br>Dicotómica | SI / NO                | Expediente clínico          | Grupo de alteraciones metabólicas que se caracteriza por   | Antecedente que se encuentra en                            |

|                                 |                    |         |                    |  |  |
|---------------------------------|--------------------|---------|--------------------|--|--|
|                                 |                    |         |                    | hiperglucemia crónica, debida a un defecto en la secreción de la insulina, a un defecto en la acción de la misma, o a ambas (Glicemia en ayunas $\geq 126$ mg/dl, Hb glicosilada $\geq 6.5$ , Glucosa $\geq 200$ g/dl al azar.   | el expediente clínico.                                 |
| Hipertensión arterial sistémica | Nominal Dicotómica | SI / NO | Expediente clínico | Valores de presión arterial mayores o iguales a 140 mmHg la sistólica sobre 90 mmHg la diastólica.   | Antecedente que se encuentra en el expediente clínico. |
| Enfermedad renal crónica        | Nominal Dicotómica | SI / NO | Expediente clínico | La disminución de la función renal, expresada por una TFG $< 60$ mL/min/1.73m <sup>2</sup> SC o como la presencia de daño renal durante más de 3 meses, manifestada en forma directa por alteraciones histológicas en la biopsia renal o en forma indirecta por marcadores de daño renal como albuminuria o proteinuria, alteraciones en el sedimento urinario o alteraciones en pruebas de imagen | Antecedente que se encuentra en el expediente clínico. |
| Enfermedad cardiaca             | Nominal Dicotómica | SI / NO | Expediente clínico | Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) menor a 50% independientemente de la causa   | Antecedente que se encuentra en el expediente clínico. |

|                    |                       |         |                    |   |  |
|--------------------|-----------------------|---------|--------------------|---|--|
| Lesión renal aguda | Nominal<br>Dicotómica | SI / NO | Expediente clínico | Disminución rápida de la función renal en días o semanas que causan la acumulación de productos nitrogenados en la sangre, con o sin reducción de la presión. | Antecedente que se encuentra en el expediente clínico. |
|--------------------|-----------------------|---------|--------------------|---|--|

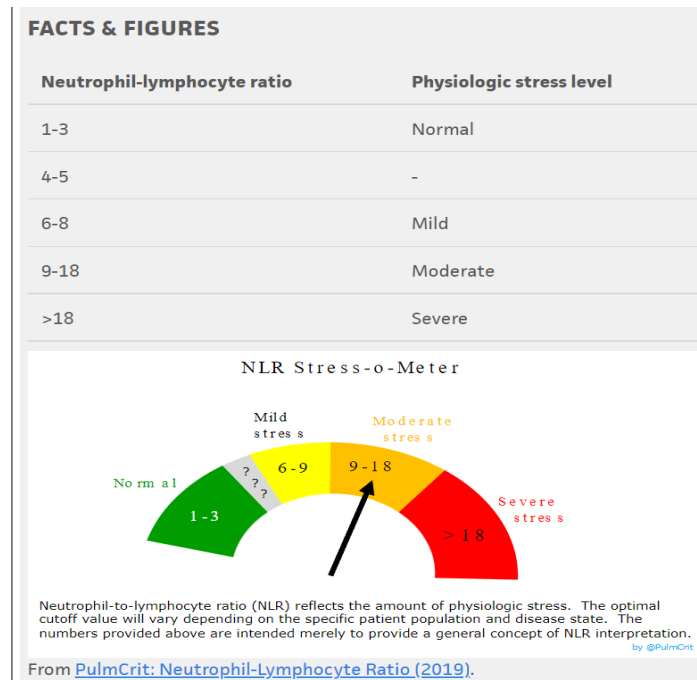
## TABLAS Y FIGURAS

Figura 1: Índice neutrófilo/linfocitario



Fuente: Faria SS, Fernandes PC, Silva MJB, Lima VC, Fontes W, Freitas R, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio: A narrative review. *Ecancermedicalscience*. 2016;10:1–12.

Figura 2: Índice neutrófilo/linfocitario clasificación



Fuente: Lagunas-Rangel FA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *J Med Virol* [Internet]. 2020 Oct 8;92(10):1733–4. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.25819>.

**Tabla 1**

Patients characteristics according to quartile of NLR

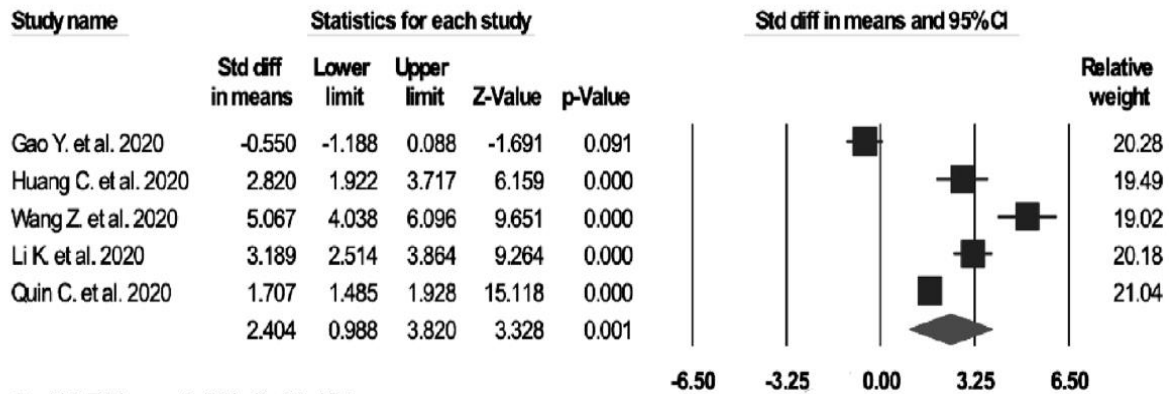
|  | <3.48           | 3.48-6.73      | 6.74-13.6      | >13.6          | P     |
|--|-----------------|----------------|----------------|----------------|-------|
| Age, y, median (IQR)                               | 70 (25)         | 73.5 (29)      | 74 (19)        | 77 (15)        | .06   |
| Female sex, n (%)                                  | 48 (51.1)       | 44 (47.3)      | 38 (40.4)      | 40 (43.5)      | .49   |
| Diabetes mellitus, n (%)                           | 39 (41.5)       | 43 (46.2)      | 28 (29.8)      | 43 (46.7)      | .66   |
| Coronary artery disease, n (%)                     | 25 (26.6)       | 15 (16.1)      | 14 (14.9)      | 24 (26.1)      | .08   |
| Congestive heart failure, n (%)                    | 26 (27.7)       | 18 (19.4)      | 16 (17)        | 23 (25)        | .27   |
| Chronic renal failure, n (%)                       | 10 (10.6)       | 5 (5.4)        | 14 (14.9)      | 11 (12)        | .20   |
| Malignancy, n (%)                                  | 2 (2.1)         | 6 (6.5)        | 6 (6.4)        | 7 (7.6)        | .30   |
| Corticosteroid treatment, n (%)                    | 8 (8.5)         | 9 (9.6)        | 7 (7.4)        | 10 (10.8)      | .59   |
| APACHE II score, mean $\pm$ SD                     | 21.3 $\pm$ 10.1 | 19.8 $\pm$ 9.6 | 20.7 $\pm$ 9.9 | 20.9 $\pm$ 8.9 | .75   |
| SOFA score, mean $\pm$ SD                          | 4.4 $\pm$ 2.2   | 5.21 $\pm$ 2.4 | 4.9 $\pm$ 2.2  | 4.8 $\pm$ 2.0  | .27   |
| GCS, median (IQR)                                  | 13 (12)         | 12 (8)         | 10 (11)        | 13 (5)         | .38   |
| Development of sepsis, n (%)                       | 22 (23.7)       | 16 (17.2)      | 17 (18.1)      | 29 (31.5)      | .07   |
| Creatinine, milligrams per deciliter, median (IQR) | 1.09 (1.01)     | 1.06 (0.98)    | 1.17 (1.11)    | 1.52 (1.32)    | .02   |
| Hematocrit, percent, mean $\pm$ SD                 | 39.5 $\pm$ 9.3  | 39.6 $\pm$ 9.4 | 39.5 $\pm$ 8.5 | 39.8 $\pm$ 7.8 | .99   |
| WBC count, thousands per microliter, median (IQR)  | 10.2 (8.02)     | 10.4 (6.15)    | 11.6 (6.41)    | 13.6 (7.78)    | <.001 |
| Application of MV, n (%)                           | 50 (53.2)       | 38 (40.9)      | 44 (46.8)      | 53 (57.6)      | .11   |
| Duration of MV, d, median (IQR)                    | 1 (6)           | 0.5 (4)        | 1 (2)          | 1 (5)          | .62   |
| Ventilator-associated pneumonia, n (%)             | 21 (22.6)       | 14 (15.1)      | 14 (14.9)      | 19 (20.7)      | .41   |
| MOF, n (%)   | 62 (65)         | 50 (53.7)      | 51 (54.2)      | 65 (70.7)      | .04   |
| Length of stay in-hospital, d, median (IQR)        | 6 (9)           | 6 (10)         | 5 (8)          | 7 (9)          | .52   |

Abbreviation: MV, mechanical ventilator.

Fuente: Akilli NB, Yortanlı M, Mutlu H, Günaydin YK, Koylu R, Akca HS, et al. Prognostic importance of neutrophil-lymphocyte ratio in critically ill patients: Short- and long-term outcomes. *Am J Emerg Med.* 2014;32(12):1476–80.

Tabla 2

### Neutrophil-to-Lymphocyte ratio



Q=112.791, p<0.001, I<sup>2</sup>=96.454

Fuente: Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease (COVID-19) Ameta-analysis.pdf. 2019;(1)14-28.