

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS
COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL**



**ÍNDICE NEUTRÓFILOS / LINFOCITOS COMO PREDICTOR DE ENFERMEDAD
CRÍTICA EN PACIENTES HOSPITALIZADOS POR COVID-19, EN EL SERVICIO
DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL GENERAL "DR. JOSÉ MARÍA
RODRÍGUEZ"**

**INSTITUTO DE SALUD DEL ESTADO DE MÉXICO
HOSPITAL GENERAL "DR. JOSÉ MARÍA RODRÍGUEZ"**

**TESIS
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE POSGRADO DE LA ESPECIALIDAD
EN MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA:
M.C. KAREN JOCELYN GUEVARA ORTEGA**

**DIRECTOR DE TESIS:
E. EN M.I. ERNESTO HERNÁNDEZ MATUS**

**TUTOR DE TESIS:
E. EN M.I. MIGUEL ÁNGEL ESPINOSA CASTRO**

**TUTOR DE TESIS:
E. EN M.I. MIGUEL ÁNGEL SOBERANES LÓPEZ**

REVISORES:

TOLUCA ESTADO DE MÉXICO 2021

ÍNDICE

Resumen.....	pág. 2
Marco Teórico	pág. 4
Planteamiento del Problema y pregunta de investigación.....	pág. 17
Justificaciones.....	pág. 19
Hipótesis	pág. 21
Objetivos.....	pág. 21
Método:	pág. 22
• Diseño del estudio.....	pág. 22
• Operacionalización de variables.....	pág. 23
• Universo de trabajo y muestra.....	pág. 24
• Instrumento de investigación.....	pág. 24
• Desarrollo del proyecto.....	pág. 25
• Límite de tiempo y espacio.....	pág. 26
• Cronograma.....	pág. 26
• Diseño de Análisis.....	pág. 26
Implicaciones Éticas.....	pág. 26
Resultados.....	pág. 27
Cuadros y/o Gráficos.....	pág. 28
Conclusiones.....	pág. 43
Bibliografía.....	pág. 44
Anexos.....	pág. 48

RESÚMEN.

Introducción. El 31 de Diciembre de 2019, en Hubei, China, se informó de un grupo de casos de neumonía con etiología desconocida. El 9 de Enero de 2020, se identificó un nuevo coronavirus como agente causal del brote, identificado como SARS-CoV-2 y la enfermedad COVID-19, causante de la pandemia mundial que se vive actualmente. Los factores que desencadenan COVID-19 severo o crítico, no están completamente determinadas. El índice neutrófilos/linfocitos puede servir como biomarcador que refleja la intensidad del desequilibrio de inflamación en estos pacientes, pudiendo predecir la aparición de COVID-19 crítico.

Método. Se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal incluyendo pacientes de edad igual o mayor a 18 años, ingresados en el servicio de Medicina Interna, en área de aislamiento del Hospital General “Dr. José María Rodríguez”, con diagnóstico de COVID-19 leve a severo, con objetivo de determinar si el índice de neutrófilos/linfocitos es útil como factor predictor de progresión a enfermedad crítica, en el periodo de abril de 2020 a junio de 2020.

Resultados. El índice Neutrófilos / linfocitos alto mostro diferencia significativa como factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad crítica por COVID-19, así como la presencia de hipertensión arterial y el género masculino.

Conclusión. El índice Neutrófilos / linfocitos elevado (>3.13) es un predictor de progresión a enfermedad crítica y puede utilizarse en la escala de semaforización de riesgo al ingreso de los pacientes con COVID-19 para determinar el área de ingreso: terapia intermedia, terapia intensiva, e incluso la necesidad de referencia a tercer nivel.

ABSTRACT.

Introduction. On December 31, 2019, in Hubei, China, a group of pneumonia cases with unknown etiology were reported. On January 9, 2020, a new coronavirus was identified as the causative agent of the outbreak, identified as SARS-CoV-2 and the COVID-19 disease, the cause of the global pandemic that is currently being experienced. The factors that trigger severe or critical COVID-19 are not fully determined. The neutrophil / lymphocyte index can serve as a biomarker that reflects the intensity of the inflammation imbalance in these patients, being able to predict the appearance of critical COVID-19.

Method. An observational, descriptive and cross-sectional study was carried out including patients aged 18 years or older, admitted to the Internal Medicine service, in the isolation area of the General Hospital “Dr. José María Rodríguez ”, with a diagnosis of mild to severe COVID-19, in order to determine if the neutrophil / lymphocyte index is useful as a predictor of progression to critical illness, in the period from April 2020 to June 2020.

Results. The high Neutrophil / lymphocyte index showed a significant difference as a risk factor for the development of critical illness due to COVID-19, as well as the presence of arterial hypertension and the male gender.

Conclusion. The elevated Neutrophil / lymphocyte index (> 3.13) is a predictor of progression to critical illness and can be used in the traffic light scale of risk upon admission of patients with COVID-19 to determine the area of admission: intermediate therapy, intensive therapy, and even the need for third-level referral.

MARCO TEÓRICO

Introducción.

Los coronavirus son virus ARN monocatenarios, considerados patógenos importantes para humanos y diferentes animales como bovinos, cerdos, pájaros, murciélagos, ratones, entre otros. Fueron descubiertos por primera vez en 1960. Pueden infectar las vías respiratorias, así como los sistemas gastrointestinal, hepático y nervioso central de estos vertebrados. A lo largo de la historia, se han presentado brotes que han causado problemas respiratorios agudos graves en todo el mundo. El primero, fue el síndrome respiratorio agudo severo (SARS) en 2002-2003, y posteriormente, el Síndrome respiratorio de Medio Oriente (MERS) en 2012 que demostró la posibilidad de la transmisión animal-humano y de persona a persona. (1) El nombre Coronavirus se origina de la palabra latina corona, que significa "corona" o "halo", debido a su aspecto característico bajo microscopía electrónica de transmisión bidimensional. (2)

El SARS y MERS abarcaron más de 32 y 27 países, respectivamente, con 8422 y 2496 casos confirmados y 916 (10.87%) y 868 (34.77%) muertes durante el período de noviembre de 2002 a agosto de 2003 y abril de 2012 a diciembre 2019, respectivamente. (3)

El 31 de Diciembre de 2019, el municipio de Wuhan en la provincia de Hubei, China, informó un grupo de casos de neumonía con etiología desconocida. El 9 de Enero de 2020, el Centro Chino para el Control y Prevención de enfermedades informó sobre un nuevo coronavirus como agente causante de este brote, posteriormente identificado como coronavirus-2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) y la enfermedad se denominó enfermedad por coronavirus-2019 (COVID-19), causante de la pandemia mundial declarada desde el 11 de marzo del 2020 y que se vive actualmente.

Acerca del virus y su estructura.

El SARS-COV2 es un virus perteneciente a la familia Coronaviridae. Desde el descubrimiento de los coronavirus, se han identificado siete cepas patógenas humanas. Dentro de la familia Coronaviridae y la subfamilia Orthocoronavirinae, el Alphacoronavirus y los betacoronavirus son transmisibles a los humanos. El SARS-COV2 pertenece a los betacoronavirus, presentando la apariencia típica de corona, debido a la presencia de picos de glicoproteína en su envoltura. (2,4)

Transmisión y fisiopatología de la infección por SARS-COV-2.

El SARS-CoV-2 es transmitido principalmente a través de las gotas respiratorias, pero también puede ocurrir a través del contacto con superficies contaminadas.

El periodo de incubación va de 1 a 14 días con una media de 5.1 días. Aunque el riesgo de transmisión de un individuo asintomático es bajo, sigue siendo posible. El virus se propaga y migra por el tracto respiratorio a lo largo de las vías aéreas de conducción hasta los alveolos. (2,5)

Aunque, las principales manifestaciones clínicas en la infección por coronavirus por SARS-COV-2, MERS y SARS son similares, la tasa de transmisión de SARS-COV-2, es muy alto en comparación con las otras dos especies. (3)

Como se mencionó previamente, el virus posee en su superficie una serie de proteínas espiga, o proteínas S, que le confieren la apariencia de corona. La proteína S posee dos subunidades, la subunidad S1 y la subunidad S2. La subunidad S1 de la proteína S consta de un dominio amino terminal y un dominio de unión al receptor, que se une a la ACE2 como su receptor objetivo en la célula huésped, dando inicio al proceso de infección. Se dirige principalmente a las células epiteliales de las vías respiratorias, células epiteliales alveolares, células vasculares

endoteliales y macrófagos pulmonares, así como los enterocitos, todos los cuales expresan la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). (6)

Además de la unión de la proteína S a la ACE2, el virus requiere cebado de la proteína S por la serina proteasa TMPRSS2 y otras proteasas para la entrada a la célula. Por lo tanto, se requiere la coexpresión en la superficie celular de ACE2 y TMPRSS2 para completar este proceso de entrada. (7)

Una vez que el dominio de unión a receptor de la proteína S se une a la ACE2, se desencadena la endocitosis del virión SARS-CoV-2 y es expuesto a las proteasas endosomales. Una vez dentro del endosoma, la proteína S1 es escindida y el péptido de fusión es expuesto, insertándose dentro de la membrana del hospedero. La subunidad S2 de la proteína S, se pliega sobre sí misma, desencadenando la fusión de membrana y posteriormente se libera el paquete viral en el citoplasma celular. (6)

El ARN viral entra al núcleo para replicación y el ARN mensajero viral se usa para producir proteínas virales (biosíntesis). Posteriormente, se generan nuevas partículas virales y se liberan. (8)

La respuesta inmune frente a SARS-COV-2.

La respuesta fisiológica a la infección viral generalmente se inicia a nivel celular. Para montar la respuesta antiviral, el sistema inmune innato reconoce estructuras moleculares producidas por la invasión del virus, llamados patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) mediante el uso de los receptores de reconocimiento de patrones (PRRs). (9)

Para los virus ARN, como es el caso del SARS-CoV-2, se sabe que los PAMP se encuentran en la replicación de virus en forma de ssRNA genómico viral o ARN bicatenario que son reconocidos por los receptores endosomales de ARN, TLR8 y TLR7 y el sensor de RNA citosólico, el RIG-I (gen inducible por ácido retinoico) y el

MDA5 (factor asociado a la diferenciación del melanoma). Este evento de reconocimiento da pie a la activación de varias vías de señalización y, en última instancia factores de transcripción, es decir, factor nuclear κ B (NF- κ B), proteína activadora 1 (AP-1), factor de respuesta al interferón 3 (IRF3) e IRF7. Posteriormente, hay translocación nuclear de los factores NF- κ B y AP-1, estimulando la expresión de genes que codifican muchas de las moléculas necesarias para la respuesta inflamatoria, incluidas las citocinas inflamatorias (principalmente el factor de necrosis tumoral TNF y la IL-1) y quimiocinas. (1)

La secreción de tales citocinas y quimiocinas atrae las células inmunes, en particular los monocitos y Linfocitos T de la sangre al sitio infectado. Este reclutamiento pulmonar de células del sistema inmune y la infiltración de linfocitos hacia las vías respiratorias puede explicar la linfopenia y el aumento de la relación neutrófilos-linfocitos visto alrededor del 80% de los pacientes con infección por SARS-CoV-2. (6) La respuesta celular inicial, está compuesta por macrófagos y células dendríticas. Estas células pueden fagocitar células apoptóticas infectadas por virus, por ejemplo, las células epiteliales apoptóticas infectadas con virus pueden ser fagocitadas por células dendríticas y macrófagos, lo que conduce a la presentación de antígenos a las células T. Finalmente, las células T CD4 + y CD8 + juegan un rol crítico. Las células T CD4 + activan las células B para promover la producción de anticuerpos específicos contra el virus, mientras que las células T CD8 + pueden matar a las células infectadas por virus. (8)

En los pacientes infectados por SARS-CoV-2, existe un aumento de la interleucina (IL) -6, IL-10 y TNF α durante el transcurso de la enfermedad y disminuye durante recuperación. Los pacientes que requieren ingreso en la UCI tienen niveles significativamente más altos de IL-6, IL-10 y TNF α y menos células T CD4 + y CD8 +. (10)

La infiltración celular inflamatoria puede ocasionar per se, daño pulmonar por exceso de secreción de proteasas y especies reactivas de oxígeno, además del

daño directo resultante del virus. Estos mecanismos juntos, ocasionan daño alveolar difuso, incluyendo descamación de células alveolares, formación de membranas hialinas y edema pulmonar, limitando el intercambio gaseoso pulmonar ocasionando finalmente dificultad respiratoria e hipoxemia. (6)

La tormenta de citocinas.

La infección COVID-19 se acompaña de una respuesta inflamatoria agresiva con liberación de una gran cantidad de citocinas proinflamatorias, en un evento conocido como "tormenta de citoquinas". (11)

En la mayoría de los individuos, las células reclutadas eliminan la infección en el pulmón y la respuesta inmune retrocede, permitiendo la recuperación del paciente. Sin embargo, en algunos pacientes, se produce una respuesta inmune disfuncional, que desencadena la llamada tormenta de citocinas que media la inflamación pulmonar generalizada. Los mecanismos por los cuales el SARS-CoV-2 subvierte las respuestas de citocinas antivirales innatas del cuerpo aún no está bien establecido, sin embargo, las investigaciones muestran que las proteínas virales estructurales y no estructurales antagonizan las respuestas de interferón. Este antagonismo permite la replicación viral, lo que resulta en mayor liberación de productos de piroptosis que pueden aumentar la inducción de la respuesta inflamatoria aberrante. (6)

La tormenta de citoquinas resulta de un aumento repentino agudo en los niveles circulantes de diferentes citocinas proinflamatorias. El desarrollo de esta respuesta inflamatoria, está correlacionada directamente con lesión pulmonar, falla multiorgánica y pronóstico desfavorable de COVID-19 grave. (11)

La tormenta de citocinas, también conocida como síndrome de liberación de citocinas en COVID 19, se caracteriza por un aumento de interleucinas (IL) IL-2, IL-6, IL-7, factor estimulante de colonias de granulocitos, interferón- γ , proteína

inducible 10, proteína quimioatrayente de monocitos 1, proteína inflamatoria de macrófagos 1- α y factor de necrosis tumoral- α . Numerosos estudios han demostrado que la IL-6 es una de las citocinas principales que orquesta el desarrollo de la respuesta inflamatoria descontrolada. (12)

Se caracteriza por una presentación clínica de inflamación sistémica abrumadora, hiperferritinemia, inestabilidad hemodinámica, tendencia trombótica e insuficiencia multiorgánica, que puede conducir a la muerte. Este subgrupo de pacientes que cursa con esta evolución, implica también la aparición del síndrome de activación de macrófagos (MAS), también conocido como linfocitosis hemofagocítica secundaria (sHLH) (11,13)

Se han postulado diversos factores predisponentes para la aparición de la tormenta de citocinas, entre ellos se encuentran:

1. La alteración del aclaramiento o eliminación del virus
2. Niveles bajos del interferón tipo I
3. Incremento de las trampas extracelulares de neutrófilos
4. Otros mecanismos miscelaneos como incremento de la piroptosis (13)

Por lo tanto, las estrategias terapéutico bajo investigación son principalmente dirigidas a la respuesta inmune disregulada con terapias anticitocinas o inmunomoduladores, pero esto debe estar equilibrado con el mantenimiento de una respuesta inflamatoria adecuada para permitir la depuración de patógenos. (14)

Manifestaciones clínicas.

Los síntomas respiratorios de COVID-19 son extremadamente heterogéneos. El espectro clínico varía de formas paucisintomáticas a condiciones clínicas caracterizadas por insuficiencia respiratoria severa que requiere ventilación mecánica, manifestaciones multiorgánicas y sistémicas en términos de sepsis, shock séptico y síndrome de disfunción orgánica múltiple. Aproximadamente el 80%

de las infecciones son leves o asintomáticas, el 15% son graves y requieren oxígeno y el 5% son infecciones críticas, que requieren ventilación mecánica. (4,1)

Los pacientes que dan positivo para SARS-CoV-2 y son sintomáticos, son diagnosticados con COVID-19 (enfermedad causada por SARS-CoV-2). Los síntomas pueden variar drásticamente; incluyen fiebre (99%), escalofríos, tos seca (59%), producción de esputo (27%), fatiga (70%), letargo, artralgias, mialgias (35%), cefalea, disnea (31%), náuseas, vómitos, anorexia (40%) y diarrea. (2)

En algunos pacientes, el cuadro clínico puede caracterizarse por síntomas no clásicos, como síntomas gastrointestinal aislados. Se han observado disfunciones olfativas y / o gustatorias, reportado en 64% a 80% de los pacientes. La anosmia o ageusia puede ser el único síntoma de presentación en aproximadamente el 3% de los pacientes. (15)

Si bien se sabe que el SARS-CoV-2 causa enfermedad pulmonar, incluyendo neumonía y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), se han observado muchas manifestaciones extrapulmonares de COVID-19. Los sistemas hematológico, cardiovascular, renal, gastrointestinal y hepatobiliar, sistemas endocrinológicos, neurológicos, oftalmológicos y dermatológicos pueden verse afectados. (7)

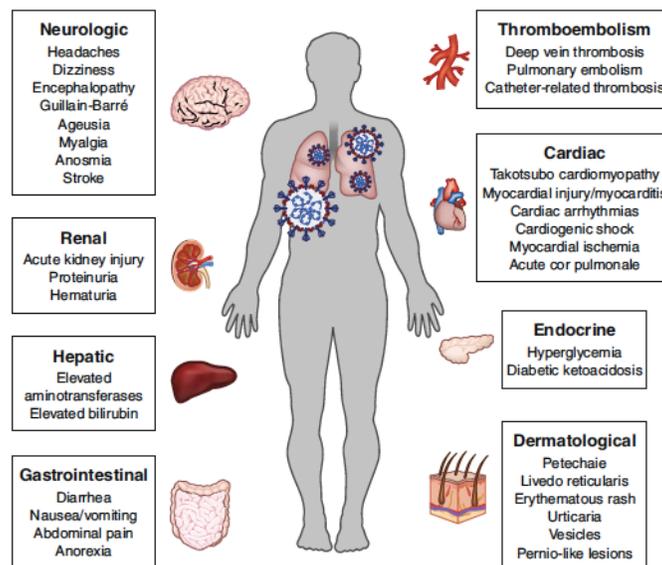


Figura 1. Manifestaciones extrapulmonares de COVID-19. Fuente: Gupta A, Madhavan M, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat T et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. Nature Medicine. 2020;26(7):1017-1032

El SARS-CoV-2 puede desencadenar el desarrollo de sepsis viral, definida como disfunción orgánica potencialmente mortal causada por un trastorno desregulado de la respuesta del huésped a la infección. De esta forma, el COVID-19 puede conducir a miocarditis, miocardiopatía, arritmias ventriculares e inestabilidad hemodinámica. La enfermedad cerebrovascular aguda y encefalitis se observan en enfermedad grave (hasta el 8% de los pacientes). Los eventos tromboembólicos arteriales o venosos ocurren en 10% a 25% en pacientes hospitalizados con COVID-19. (15)

La vulnerabilidad y la severidad de la infección está altamente afectada por las comorbilidades incluyendo hipertensión, diabetes y enfermedades pulmonares, y también relacionado con la edad y la respuesta inmune innata desregulada. (3)

Por otra parte, se ha visto que el COVID-19 muestra una diferencia en la tasa de mortalidad entre hombres (2.8%) y mujeres (1.7%). La ACE2 se encuentra en el cromosoma X, por lo que puede haber alelos que confieren resistencia a COVID-19, explicando la tasa de mortalidad menor en mujeres. Alternativamente, los estrógenos y la testosterona, las hormonas sexuales, tienen diferentes funciones inmunorreguladoras, que podrían influir en la respuesta inmune o en la gravedad de la enfermedad. (6)

En Marzo de 2020, en la ciudad de Nueva York, se realizó un estudio de cohorte multicéntrico de 2215 adultos críticamente enfermos con COVID-19, encontrando que 784 pacientes (35,4%) murieron en los 28 días posteriores a la admisión de la UCI. La edad avanzada, el sexo masculino, el índice de masa corporal elevado, enfermedad coronaria y el cáncer activo se asociaron independientemente con un mayor riesgo de muerte, así como la presencia de hipoxemia y disfunción hepática y renal al ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos. (16)

Alteraciones hematológicas en COVID-19.

Covid-19 es una infección respiratoria con un impacto significativo en el sistema hematopoyético y la hemostasia. (17)

La linfopenia, un marcador de inmunidad celular deteriorada, es un hallazgo cardinal de laboratorio reportado en 67-90% de pacientes con COVID-19, siendo la principal manifestación hematológica reportada en estos pacientes, y además con asociación pronóstica reportada en la gran mayoría de los estudios publicados hasta ahora.

Los estudios que examinan subgrupos específicos de linfocitos han revelado que la linfopenia se presenta a expensas de la disminución tanto en las células T CD4 + 70 como en las células T CD8 + 5 que se asocian con COVID-19 grave. (7)

Guan y col. Proporcionaron datos sobre las características clínicas de 1099 casos COVID-19 durante los primeros 2 meses de la epidemia en China. Al ingreso, la gran mayoría de los pacientes presentaron linfocitopenia (83.2%), mientras que 36.2% tenía trombocitopenia, y el 33.7% mostró leucopenia. Estas anomalías hematológicas fueron más prominentes en pacientes graves. (18)

Los posibles mecanismos propuestos por los cuales ocurre la linfopenia son:

- Acción citotóxica directa del virus
- Agotamiento de linfocitos mediado por apoptosis
- Efectos inhibitorios del ácido láctico sobre la proliferación de linfocitos
- Atrofia del bazo y destrucción generalizada de tejido linfoide. (7)

Además, Similar a la infección con SARS, como se observó a principios de este siglo, se ha demostrado que IL-6 causa la supresión de la activación normal de las células T. (14)

Por otra parte, la coagulopatía asociada a COVID-19 está marcada por niveles elevados de Dímero D y fibrinógeno, así como anomalías en el tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activada y recuentos de plaquetas en la etapa inicial de la infección. Los niveles elevados de dímero D al ingreso y durante la hospitalización, se han relacionado con aumento de la mortalidad en COVID-19. (7)

El índice neutrófilos linfocitos.

La comprensión actual de la respuesta inmune ante un proceso infeccioso, en la cual existe disregulación de la misma que condiciona disfunción orgánica, es controvertida. Algunos investigadores sugieren que la morbilidad y mortalidad son el resultado de activación persistente del sistema inmune acompañado de inflamación, mientras que otros afirman que es el resultado de la inmunosupresión. (19)

En el contexto de COVID-19, los factores que desencadenan enfermedad grave en individuos infectados con SARS-CoV-2, no están completamente determinadas aún y el desarrollo de enfermedad severa no parece estar únicamente relacionado con la carga viral. Como se ha mencionado previamente, una respuesta inflamatoria excesiva a SARS-COV-2 es una causa importante de gravedad de la enfermedad y muerte en pacientes con COVID-19. Se han descrito niveles más altos de marcadores inflamatorios en sangre (incluidos la proteína C reactiva, ferritina y Dímero D), así como un aumento de la relación neutrófilos/linfocitos y aumento de los niveles séricos de varias citocinas inflamatorias y quimiocinas. (20)

Las células encargadas de montar la respuesta inmune, principalmente los linfocitos y los subconjuntos de células T CD4 +, células T CD8 +, células B y células natural Killer (NK) juegan un rol importante en el mantenimiento de la función del sistema inmunitario. Después de una infección viral, la alteración en el número total de linfocitos y los subconjuntos varía con diferentes tipos de virus, lo que indica una posible asociación entre la alteración del subconjunto de linfocitos y los mecanismos del patógeno viral. (21)

En un estudio realizado en Wuhan, China, en febrero de 2020, se estudió una población de 60 pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19, donde se

determinaron los niveles de subconjuntos de linfocitos periféricos antes y después del tratamiento, y se analizó su asociación con las características clínicas y la eficacia del tratamiento, observando que los linfocitos totales, las células T CD4 +, las células T CD8 +, las células B y las células natural killer (NK) disminuyeron en pacientes con COVID-19, siendo los casos severos los que tuvieron un nivel más bajo respecto a los casos leves. Los subconjuntos mostraron una asociación significativa con el estado inflamatorio en COVID-19, especialmente las células T CD8 +. (21)

A su vez, varios estudios han abordado la diferencia de la cuenta de leucocitos basales entre las etapas clínicas en pacientes con COVID-19. Qin C et al. 6 informaron que los casos graves de COVID-19 probablemente tendrían mayor recuento de neutrófilos pero menor recuento de linfocitos en comparación con pacientes no severos, por lo tanto, el índice conocido como índice neutrófilos / linfocitos, tendió a ser mayor en pacientes con infección severa. (22)

El índice neutrófilos/linfocitos, índice de estrés o índice de Zahorec, (INL) fue descrito por primera vez en 2001 por Zahorec, et al, en un estudio observacional prospectivo para seguir los cambios en serie de la cuenta de neutrófilos y linfocitos circulantes dentro de la sangre periférica de pacientes oncológicos en la UCI después de cirugía mayor, SIRS y sepsis, durante la endotoxemia, demostrando que la respuesta de los glóbulos blancos circulantes se manifiesta por neutrofilia marcada y linfocitopenia, que se desarrolla dentro de 4 a 8 horas después del insulto. La linfocitopenia refleja la fuerza y la intensidad del evento estresante, así como la resistencia y adaptabilidad del sistema inmune. La respuesta inflamatoria e inmune al estrés puede ser caracterizada adecuadamente mediante éste índice. En condiciones fisiológicas, éste índice debe ser menor a 5, considerandose 1.65 como el índice normal en adultos sanos, con variabilidad mínima entre hombres y mujeres (1.63 y 1.66, respectivamente) . (23)

La relación de neutrófilos a linfocitos, puede ser calculada fácilmente mediante el análisis de sangre rutinario dividiendo el recuento absoluto de neutrófilos por

recuento absoluto de linfocitos. A través de múltiples estudios clínicos, se ha informado que tiene gran valor para indicar el estado inflamatorio general de un paciente. El aumento del INL es un factor de riesgo de mortalidad no solo en enfermedades infecciosas sino también en malignidad, síndrome coronario agudo, hemorragia intracerebral, polimiositis y dermatomiosis. (22)

Biomarcadores e Índice neutrófilos linfocitos en COVID-19.

Los biomarcadores son mediciones cuantitativas que pueden ser utilizadas clínicamente para muchas afecciones que reflejan el desarrollo de ciertas patologías. (24)

En 2011, la National Institutes of Health (NIH), se definió a un biomarcador como una característica que puede medirse y evaluarse objetivamente como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patológicos o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica. (25)

Debido a la pandemia actual secundaria al SARS-COV-2, se han realizado múltiples estudios para determinar biomarcadores que puedan identificar tanto la predicción de la severidad, desarrollo de complicaciones, así como de la mortalidad para así normar la conducta terapéutica en estos pacientes.

Los biomarcadores efectivos serían útiles para detección, manejo clínico y prevención de complicaciones serias. (26)

En mayo de 2020, Kermali, et al. realizaron una revisión sistemática de la literatura para identificar artículos relevantes utilizando seis diferentes bases de datos, para realizar una búsqueda de los Biomarcadores utilizados en COVID-19. Se incluyeron los estudios que informaron datos sobre resultados predefinidos. Se identificaron treinta y cuatro artículos relevantes que revisaron los siguientes biomarcadores: Proteína C reactiva, amiloide A sérico, interleucina-6, lactato deshidrogenasa,

relación neutrófilos linfocitos, dímero D, troponinas cardíacas, biomarcadores renales, linfocitos y recuento de plaquetas. (24)

Todos los pacientes con COVID - 19 debe analizarse para detectar hiperinflamación utilizando laboratorio parámetros para mejorar la mortalidad. (27)

Todos estos biomarcadores mencionados, se pueden dividir de la siguiente manera:

- Biomarcadores hematológicos
- Biomarcadores bioquímicos
- Biomarcadores inflamatorios
- Biomarcadores de coagulación

Dentro de los marcadores hematológicos, el INL, es un marcador inflamatorio que puede predecir la probabilidad de muerte en pacientes con diversas enfermedades cardiovasculares. Además, ha sido identificado como un biomarcador pronóstico para pacientes con sepsis. En los pacientes con COVID-19 pacientes, ha demostrado ser un factor de riesgo independiente de enfermedad grave. (26)

Liu, et al, realizaron un estudio prospectivo de 61 pacientes con COVID-19, donde se realizó un nomograma basado en indicadores de laboratorio no específicos para predecir la probabilidad de enfermedad crítica. En este estudio, se identificó al INL como un factor de riesgo independiente para enfermedad crítica en pacientes con infección por COVID-19 cuando éste es mayor a 3.13, concluyendo que el INL es un factor predictivo para identificar en la etapa temprana a aquellos pacientes infectados con COVID-19 que son propensos a desarrollar enfermedad crítica. Estos pacientes con $INL \geq 3.13$ desarrollarán una condición crítica de la enfermedad, y por lo tanto deben tener acceso rápido a una unidad de cuidados intensivos si es necesario. (28)

En abril del 2020, en la Academia de Ciencias de la Universidad de China, se realizó un estudio retrospectivo donde se encontró una correlación positiva de los niveles

séricos de IL-6 con el INL, considerando que la IL-6 es una de las citocinas proinflamatorias claves en el desarrollo de la tormenta de citocinas que se presenta en los pacientes con COVID-19 severo y crítico y que es responsable de las consecuencias deletéreas de la enfermedad, pudiendo inferir, que el INL es equiparable a la determinación de IL-6 a un costo considerablemente menor y por tanto, con mayor accesibilidad. (29)

Se han empleado además algunas escalas para predecir mortalidad, como el score de MuLBSTA, que es un modelo predictivo en neumonía viral, traspolado a COVID-19 con resultados controversiales. Sin embargo, se agregó el INL directamente a la puntuación de este modelo, (NLRMuLBSTA) encontrando que la predicción del modelo fue significativamente mejor que el del modelo original. (28)

El INL puede servir como un factor útil para reflejar la intensidad del desequilibrio de inflamación y respuestas inmunes en pacientes con COVID-19, con la capacidad de predecir la aparición de COVID-19 severo o crítico, en los pacientes hospitalizados. (30)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El nuevo coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), un nuevo coronavirus beta, causante de COVID-19, se ha convertido en una enfermedad pandémica mundial, con un número total de más de 4,5 millones de personas infectadas. (31)

Hasta el 9 de Agosto de 2020, se han notificado 4.962.707 casos confirmados y 326.459 muertes confirmadas de COVID-19 en todo el mundo entre 215 países, territorios o áreas. En la región de las Américas, la tasa bruta de letalidad (número

de muertes reportadas dividida por el número de casos reportados) en América del Norte es del 6,24%, la más alta entre las subregiones de la Región de las Américas.

La incidencia en México, los casos confirmados de COVID-19 y las muertes se han triplicado, pasando de 59.567 a 180.545 casos confirmados, y de 6.510 a 21.825 muertes confirmadas reportadas hasta junio del 2020. Continua aumentando y actualmente está en su punto más alto desde el inicio del brote (13 casos por cada 100,000 habitantes). Los casos confirmados más reportados se encuentran en la Ciudad de México, el Estado de México, Baja California y Tabasco.

La severidad del cuadro varía desde casos asintomáticos y leves hasta casos severos con múltiples complicaciones. La clasificación clínica de los pacientes con COVID-19, se divide en cuatro categorías de acuerdo a las manifestaciones clínicas y la severidad del cuadro:

- 1) enfermedad leve: síntomas clínicos sin manifestaciones de neumonía;
- 2) enfermedad moderada: síntomas clínicos, fiebre y evidencia de neumonía;
- 3) enfermedad severa: dificultad respiratoria, taquipnea, saturación de oxígeno menor a 93%;
- 4) enfermedad crítica: caracterizada por insuficiencia respiratoria que requiere ventilación mecánica, estado de choque, falla orgánica múltiple.

La tasa de mortalidad de esta última categoría, oscila entre 4.3% a 15%.

La fase leve de la enfermedad puede durar hasta 2 semanas, mientras que la enfermedad grave o crítica dura aproximadamente de 3 a 6 semanas, con lo que la necesidad de recursos hospitalarios se acrecenta al igual que el costo de la atención, por lo cual, es crucial para identificar los factores predictores de enfermedad crítica por COVID-19

La búsqueda de biomarcadores que ayuden a predecir la progresión del COVID-19 es un campo de estudio actual. Existen múltiples biomarcadores pronósticos

descritos hasta este momento, tales como proteína C reactiva, dímero D, enzima lactato deshidrogenasa (DHL), interleucina-6 (IL-6), proteína amiloide A sérica, troponinas cardíacas, entre otros, sin embargo, su accesibilidad es limitada, principalmente en el primer y segundo nivel de atención.

Numerosos estudios han demostrado que un INL alto puede ser un predictor independiente de pronóstico en diversas situaciones clínicas, incluidas neoplasias, enfermedades cardiovasculares agudas, entre otras. Existen también diversos estudios que desaprueban su utilidad, principalmente en el contexto de sepsis, donde también está descrita una respuesta inflamatoria disregulada, por lo que su utilidad es controversial.

En el contexto de COVID-19, existen ya diversos estudios que describen que el INL tiene utilidad e incluso puede considerarse como un factor predictor poderoso de enfermedad grave y crítica por SARS-COV-2. El punto de corte considerado en diversos estudios, es de INL >3.13 como predictor de enfermedad crítica. Sin embargo, hasta este momento, no hay ningún estudio que describa el comportamiento de este índice en la población mexicana afectada por este agente infeccioso.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

En virtud a lo anterior expuesto, se planteó la siguiente pregunta de investigación:

¿El Índice neutrófilos / linfocitos es un predictor de enfermedad crítica en pacientes hospitalizados por infección por COVID-19, en el servicio de Medicina Interna del Hospital General “Dr. José María Rodríguez”?

JUSTIFICACIÓN.

ACADEMICA

El presente trabajo se realiza como peldaño final de mi formación en el estudio de postgrado y con la finalidad de obtener el diploma de la especialidad en Medicina Interna.

CIENTIFICA

COVID-19 es una situación emergente que evoluciona rápidamente. Los estudios realizados desde el inicio de la pandemia hasta este momento son innumerables, sin embargo, aún existen aspectos en su fisiopatología que no se encuentran bien esclarecidos; de igual manera, los modelos predictores así como biomarcadores, aún no se encuentran estandarizados, dando pie a un amplio y vasto campo de estudio, siendo de importancia, explorar las particularidades de esta infección en la población mexicana.

SOCIAL

Nuestra unidad hospitalaria, el Hospital General “Dr. José María Rodríguez” se encuentra en una de las regiones con más casos confirmados y muertes reportadas, siendo además una unidad de segundo nivel de atención en donde no se cuenta con acceso a distintos recursos tales como pruebas de laboratorio útiles como biomarcadores específicos con valor predictor de progresión de la severidad de esta enfermedad.

ECONOMICA

El uso de biomarcadores pronósticos que sean accesibles y útiles para estos pacientes en riesgo de presentar COVID-19 crítico, podría contribuir a su reconocimiento temprano, tratamiento intensivo, disminuyendo el riesgo de complicaciones, mejorando así la atención y disminuyendo los costos de la misma y a su vez, disminuir la escasez actual de recursos médicos y terapéuticos.

El INL aumenta con la progresión de la enfermedad. Se considera como un índice simple, de bajo costo y de fácil acceso. La determinación de biometrías hemáticas con la cuales, es posible realizar el cálculo del INL, en los pacientes que ingresan con diagnóstico de COVID-19, es un recurso accesible en nuestro medio.

HIPÓTESIS.

- Hipótesis nula (Ho): El índice neutrófilos / linfocitos elevado es un predictor de progresión a enfermedad crítica en pacientes hospitalizados por COVID-19 en el periodo de abril de 2020 a junio de 2020, en el servicio de Medicina Interna del Hospital General “Dr. José María Rodríguez”.
- Hipotesis alterna (Ha): El índice neutrófilos / linfocitos bajo es un predictor de progresión a enfermedad crítica en pacientes hospitalizados por COVID-19 en el periodo de abril de 2020 a junio de 2020, en el servicio de Medicina Interna del Hospital General “Dr. José María Rodríguez”.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO.

Objetivo general.

- Determinar si el Índice neutrófilos / linfocitos elevado es un predictor de enfermedad crítica en pacientes hospitalizados por COVID-19, en el servicio de Medicina Interna del Hospital General “Dr. José María Rodríguez”.

Objetivos específicos.

- Determinar la asociación entre el aumento del INL y la presencia de falla hematológica, en pacientes hospitalizados por COVID-19, en el servicio de Medicina Interna del Hospital General “Dr. José María Rodríguez”.
- Determinar la asociación entre el aumento del INL y la incidencia de trombocitopenia severa, en pacientes hospitalizados por COVID-19, en el servicio de Medicina Interna del Hospital General “Dr. José María Rodríguez”.

MÉTODO.

a. Diseño del estudio

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal en el que se incluyó a pacientes de edad igual o mayor a 18 años, que hayan ingresado al servicio de Medicina Interna, en el área de aislamiento COVID, del Hospital General “Dr. José María Rodríguez”, con diagnóstico de COVID-19 leve, moderado o severo, con el objetivo de determinar si el índice de neutrófilos/linfocitos es útil como factor predictor de progresión a enfermedad crítica, de dichos pacientes, en el periodo de abril de 2020 a junio de 2020.

b. Operacionalización de variables

Nombre de la variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Nivel de medición
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la recolección de la información	Número de años cumplidos	Cuantitativa continua	Descripción edad mínima, edad máxima, Promedio, Desviación estándar
Genero	Concepto que distingue entre hombre y mujer	Genero del paciente de acuerdo con la diferenciación genital	Cualitativa dicotómica	Masculino Femenino
Leucocitos totales	Recuento total de glóbulos blancos determinado en una biometría hemática	Número de glóbulos blancos expresado en términos de células por microlitro de sangre	Cuantitativa discreta	Leucocitos en Células/mm ³
Cuenta relativa de Neutrófilos	Número de neutrófilos en la sangre	Porcentaje de neutrófilos en la cuenta del diferencial	Cuantitativa discreta	Neutrófilos en porcentaje

		de los leucocitos totales		
Cuenta relativa de Linfocitos	Número de linfocitos en la sangre	Porcentaje de linfocitos en la cuenta del diferencial de los leucocitos totales	Cuantitativa discreta	Linfocitos en porcentaje
Plaquetas	Número de plaquetas en la sangre	Número de plaquetas expresado en términos de células por microlitro de sangre	Cuantitativa discreta	Plaquetas en Células/mm ³
Hemoglobina	Valor sérico de hemoglobina	Valor de hemoglobina en biometría hemática	Cuantitativa discreta	Hemoglobina en g/dL
Índice neutrófilos / linfocitos	Índice que refleja la respuesta inflamatoria e inmune al estrés	Cociente de la cuenta relativa de neutrófilos (en porcentaje) entre la cuenta relativa de linfocitos (en porcentaje)	Cuantitativa discreta	Porcentaje
COVID-19	Enfermedad por coronavirus-2019	Infección por SARS-COV-2 detectado mediante reacción en cadena de polimerasa	Cualitativa dicotómica	Positivo Negativo
Severidad de COVID-19	Clasificación clínica de los pacientes con COVID-19	División en cuatro categorías de acuerdo a las manifestaciones clínicas y la severidad del cuadro	Cualitativa politómica	Leve Moderado Severo Crítico
COVID-19 crítico	Forma más grave de la enfermedad COVID-19	COVID-19 que causa insuficiencia respiratoria que requiere ventilación mecánica, estado de choque y/o falla orgánica múltiple	Cualitativa dicotómica	Presente Ausente
Hipertensión arterial sistémica	Trastorno en el que los vasos sanguíneos tienen una tensión persistentemente alta	Diagnóstico de hipertensión arterial sistémica de acuerdo a criterios American Heart Association	Cualitativa dicotómica	Presente Ausente

Diabetes mellitus	Enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce	Diagnóstico de diabetes mellitus de acuerdo a los criterios American Diabetes Association	Cualitativa dicotómica	Presente Ausente
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Concepto general que designa diversas dolencias pulmonares crónicas que limitan el flujo de aire en los pulmones	Diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica de acuerdo a los criterios de Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease	Cualitativa dicotómica	Presente Ausente

c. Universo de trabajo y muestra

La investigación se realizó en el área de aislamiento COVID perteneciente al servicio de Medicina Interna, del Hospital General “Dr. José María Rodríguez”, que es un hospital de segundo nivel que se encuentra ubicado en el municipio de Ecatepec de Morelos, perteneciente al Estado de México.

Se incluyó a pacientes de edad igual o mayor a 18 años, que ingresaron al servicio de Medicina Interna, en el área de aislamiento COVID, con diagnóstico de COVID-19 leve, moderado o severo, en el periodo de abril de 2020 a junio de 2020

Criterios de participacion.

Los siguientes fueron criterios de inclusión y exclusión tenidos en cuenta en este estudio:

Criterios de inclusión.

- Pacientes con diagnóstico de COVID-19, de edad mayor o igual a 18 años, hospitalizados en el area de aislamiento COVID-19 del servicio de Medicina

Interna en el periodo de abril a junio del 2020 en el Hospital General “Dr. José María Rodríguez”

- Pacientes que cuenten con estudios de laboratorio química sanguínea, electrolitos séricos y biometría hemática al ingreso
- Pacientes que cuenten con clasificación de la enfermedad leve, moderada o severa

Criterios de exclusión

- Pacientes menores de 18 años de edad
- Pacientes con leucopenia
- Pacientes con enfermedad neoplásica activa
- Pacientes que se encuentren en tratamiento con algún fármaco inmunosupresor
- Pacientes que al ingreso, cursen con criterios de enfermedad crítica

Criterios de eliminación

- Pacientes que no cuenten con biometría hemática de ingreso

d. Instrumento de investigación

Ver anexos

e. Desarrollo del proyecto

Se informó a los pacientes sobre título, objetivos y procedimientos a realizar con firma de consentimiento informado.

Se realizó toma de biometría hemática obteniendo una muestra sanguínea por venopunción, la cual fue procesada mediante recuento diferencial automatizado en el servicio de laboratorio del Hospital General Dr. José María Rodríguez.

La información de la hoja de recolección de datos se obtuvo a través de la revisión del expediente clínico de los pacientes en el área de aislamiento

COVID perteneciente al servicio de Medicina Interna, del Hospital General “Dr. José María Rodríguez”

f. Limite de tiempo y espacio.

El estudio se realizó de datos obtenidos de expedientes clínicos, de donde se obtuvieron los reportes de las biometrías hemáticas realizadas al ingreso de los pacientes con diagnóstico de COVID-19, en el hospital general Dr. José María Rodríguez en el periodo comprendido entre abril de 2020 a junio de 2020

La realización de la investigación, así como la recolección, procesamiento, análisis de información, así como la redacción del trabajo de estudio se realizó entre el tiempo comprendido entre julio 2020 y agosto 2020.

g. Cronograma

Ver anexo

h. Diseño de Análisis estadístico

Se realizó un análisis multi-variado con ANOVA para identificar la significancia estadística entre el índice de neutrófilos/linfocitos y el desarrollo de COVID-19 crítico, falla hematológica y lesión renal aguda en pacientes con COVID-19, del servicio de Medicina Interna en el Hospital General “Dr. José María Rodríguez”, considerando un valor de $p < 0.05$ como significancia estadística, así como regresión estadística para buscar la asociación de la gravedad con el índice neutrófilos/linfocitos. El análisis estadístico se realizará con el software IBM SPSS Statistic 25.

IMPLICACIONES ÉTICAS.

- El desarrollo de este estudio es con un objetivo puramente científico en el cual se preservará y respetará la información consignada en el expediente clínico bajo los conceptos de veracidad y confidencialidad.
- Está basado en la NOM-002 la cual establece los criterios normativos de carácter administrativo, ético y metodológico, en correspondencia con la Ley General de Salud y el Reglamento en materia de investigación para la salud.
- El estudio de este trabajo se publicará de acuerdo a los Principios operativos de la Declaración de Helsinki

RESULTADOS

En el periodo comprendido entre abril de 2020 a junio de 2020, con una población de 178 pacientes hospitalizados por COVID-19, en el servicio de Medicina Interna del Hospital General “Dr. José María Rodríguez”, se admitieron 97 pacientes por cumplimiento de criterios de inclusión y se excluyeron 81 pacientes por cursar con alguno de los criterios de exclusión.

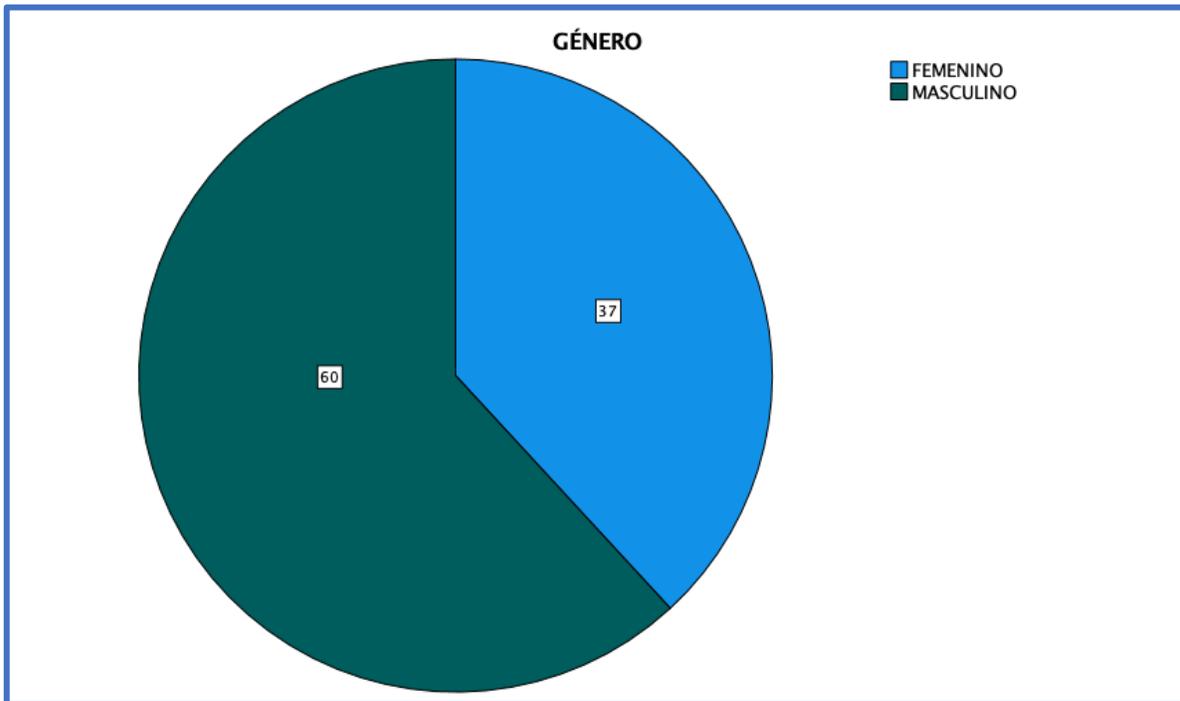
La muestra conformada por un total de 97 pacientes, cuenta con las siguientes características demográficas: 37 pacientes (38.1%) correspondieron al género femenino y 60 pacientes (61.9%) corresponden al género masculino, como se observa en la tabla 1 y grafica 1.

Tabla 1. Género de pacientes

		GÉNERO			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	FEMENINO	37	38,1	38,1	38,1
	MASCULINO	60	61,9	61,9	100,0
	Total	97	100,0	100,0	

Fuente: Pacientes hospitalizados por COVID-19, en el servicio de Medicina Interna del Hospital General “Dr. José María Rodríguez”

Gráfica 1. Género de pacientes



Fuente: Tabla 1

La edad promedio fue de 52 años. El paciente con menor edad de 20 años, mientras el paciente con la mayor edad 86 años. Como se ejemplifica en la tabla 2 y grafica 2.

Tabla 2. Edad de pacientes

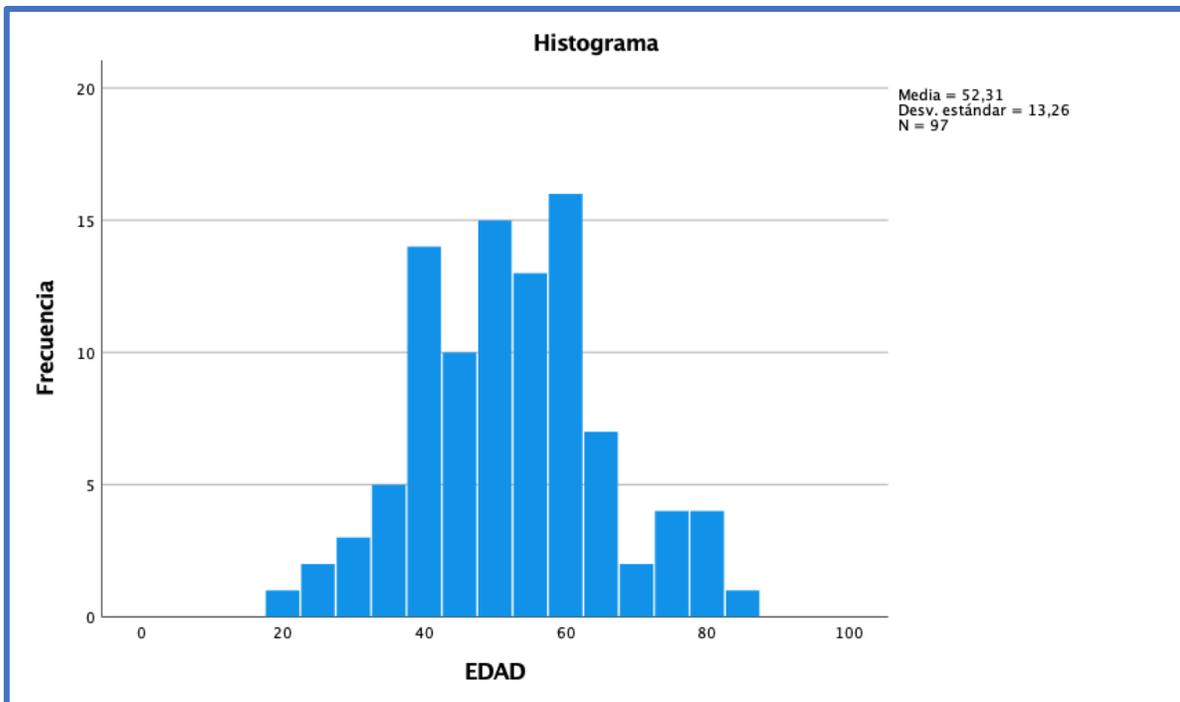
Estadísticos

EDAD

N	Válido	177
	Perdidos	1
Media		52,75
Mediana		52,00
Desv. Desviación		13,638
Rango		66
Mínimo		20
Máximo		86

Fuente: Pacientes hospitalizados por COVID-19, en el servicio de Medicina Interna del Hospital General “Dr. José María Rodríguez”

Gráfica 2. Edad de pacientes



Fuente: Tabla 2.

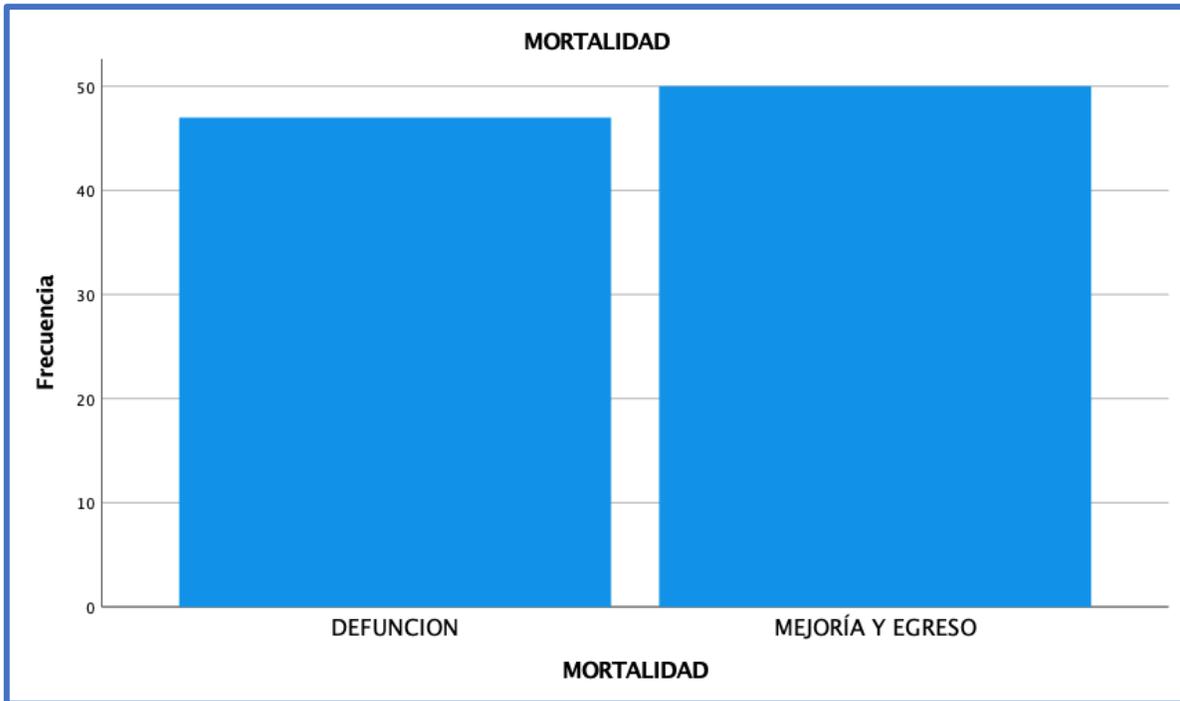
De acuerdo al destino de egreso de los pacientes, 50 pacientes presentaron mejoría y egreso del Servicio a domicilio, correspondiente al 51.5% de la población, mientras que 47 pacientes fallecieron, conformando el 48.5% del total. Como se observa en la tabla 3 y grafica 3.

Tabla 3. Relación de pacientes que fallecieron.

MORTALIDAD					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	DEFUNCION	47	48,5	48,5	48,5
	MEJORÍA Y EGRESO	50	51,5	51,5	100,0
	Total	97	100,0	100,0	

Fuente: Pacientes hospitalizados por COVID-19, en el servicio de Medicina Interna del Hospital General “Dr. José María Rodríguez”

Gráfica 3. Relación de pacientes que fallecieron.



Fuente: Tabla 3

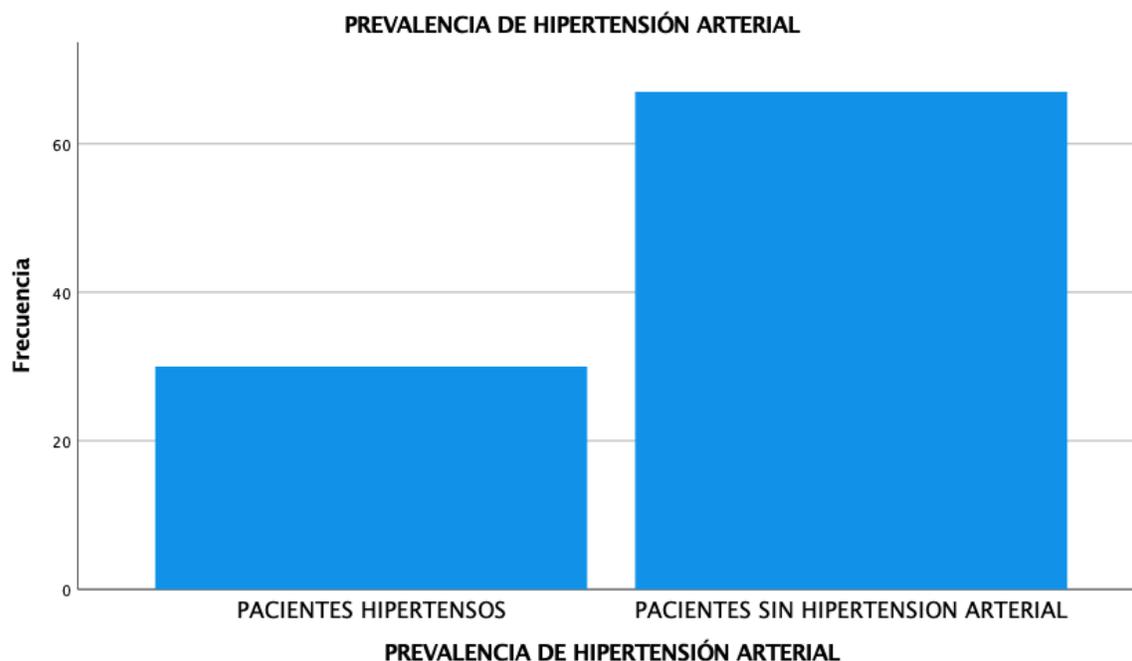
En cuanto a la presencia de factores de riesgo y enfermedades crónico-degenerativas, 30 pacientes contaban con antecedente de Hipertensión arterial (30%), mientras que 32 pacientes contaban con antecedente de Diabetes Mellitus (33%) como se ejemplifica en las tablas 4 y 5 y gráficas 4 y 5.

Tabla 4. Prevalencia de hipertensión arterial

PREVALENCIA DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	PACIENTES HIPERTENSOS	30	30,9	30,9	30,9
	PACIENTES SIN HIPERTENSION ARTERIAL	67	69,1	69,1	100,0
	Total	97	100,0	100,0	

Fuente: Pacientes hospitalizados por COVID-19, en el servicio de Medicina Interna del Hospital General “Dr. José María Rodríguez”

Gráfica 4. Prevalencia de hipertensión arterial



Fuente: Tabla 4.

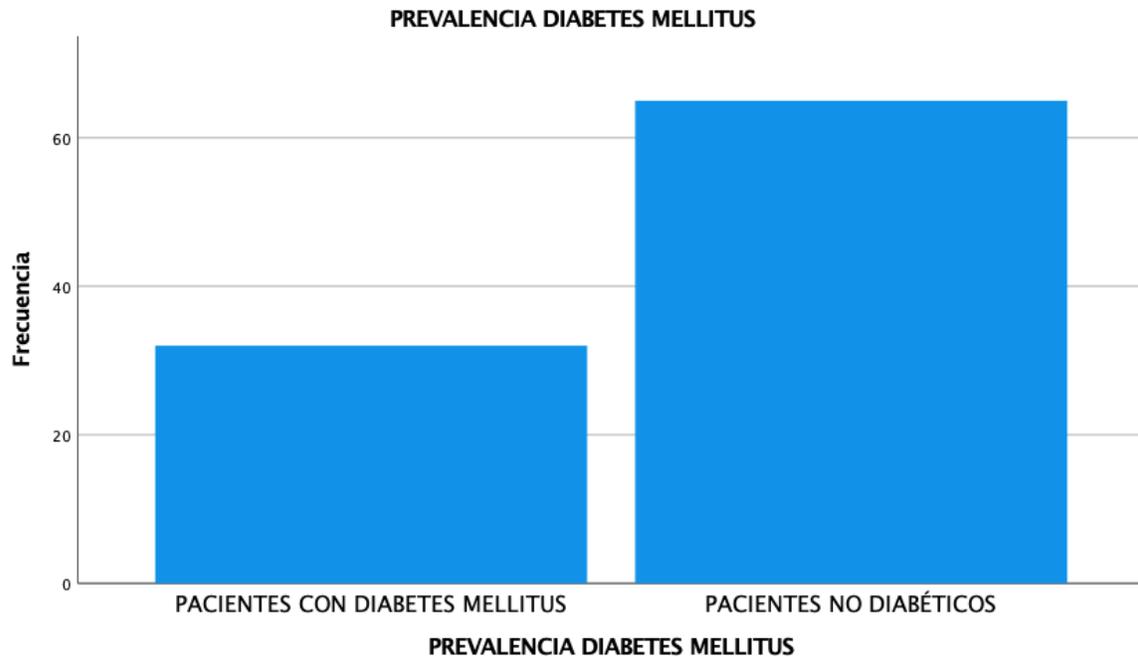
Tabla 5. Prevalencia de Diabetes Mellitus

PREVALENCIA DIABETES MELLITUS

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	PACIENTES CON DIABETES MELLITUS	32	33,0	33,0	33,0
	PACIENTES NO DIABÉTICOS	65	67,0	67,0	100,0
	Total	97	100,0	100,0	

Fuente: Pacientes hospitalizados por COVID-19, en el servicio de Medicina Interna del Hospital General “Dr. José María Rodríguez”

Gráfica 5. Prevalencia de Diabetes Mellitus



Fuente: Tabla 5.

En relación al desarrollo de hiperglucemia, la determinación de glucemia al ingreso se mantuvo en un rango de 648 mg/dl, con un mínimo de 69 y un máximo de 717mg/dl, con una media de 163mg/dl. Como se observa en la tabla 6 y grafica 6.

Tabla 6. Nivel sérico de glucosa al ingreso

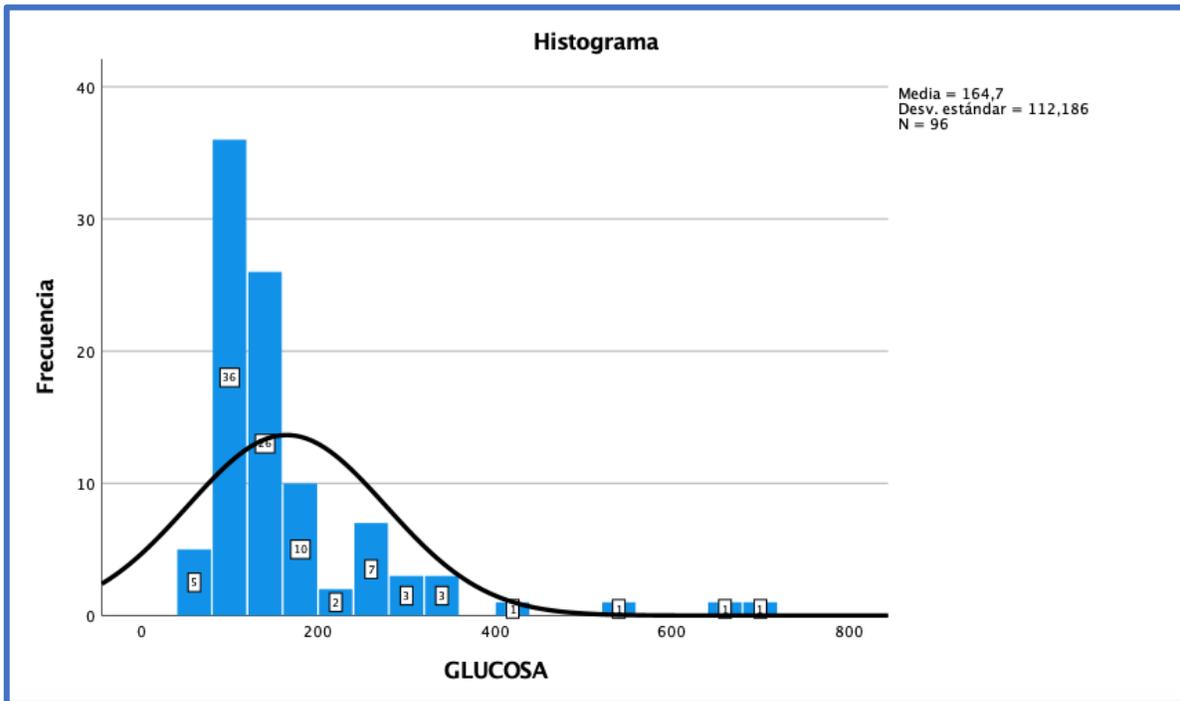
Estadísticos

GLUCOSA

N	Válido	97
	Perdidos	0
Media		163,82
Mediana		122,00
Rango		648
Mínimo		69
Máximo		717

Fuente: Pacientes hospitalizados por COVID-19, en el servicio de Medicina Interna del Hospital General “Dr. José María Rodríguez”

Gráfica 6. Nivel sérico de glucosa al ingreso



Fuente: Tabla 6

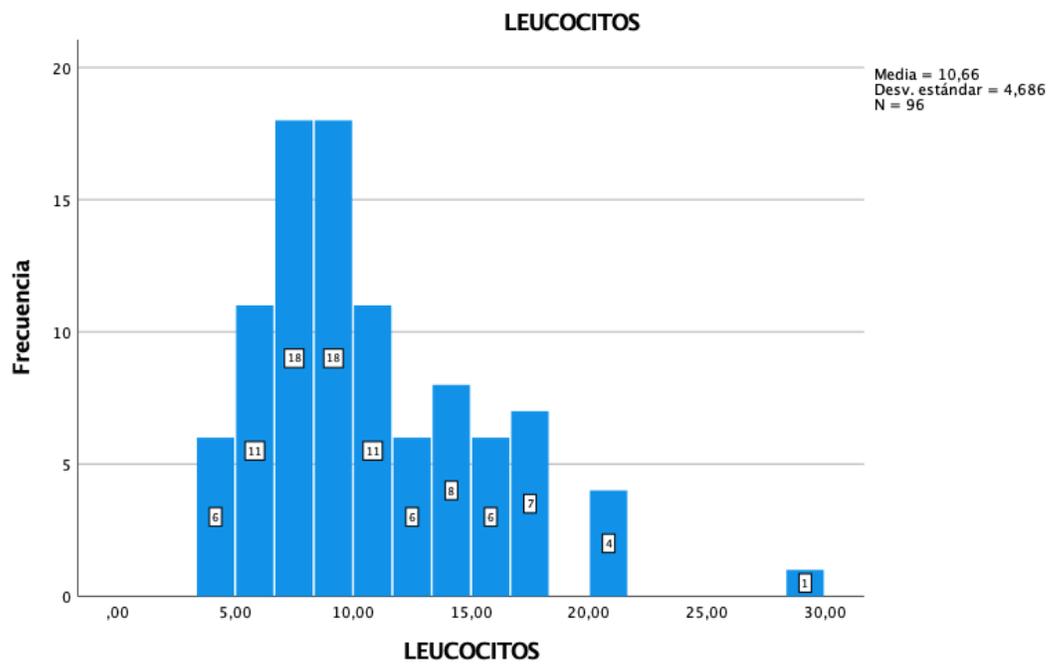
Dentro de los pacientes con COVID-19, las principales alteraciones hematológicas presentadas fueron leucocitosis y linfopenia. La media determinada de leucocitos totales fue de $10.6 \times 10^3 \text{ cel/mm}^3$, con un mínimo de 3.4 y máximo de 28.58 10^3 cel/mm^3 . De estos, la media determinada de neutrófilos fue de 28.1 absolutos, con un mínimo de 0.3 y un máximo de 96.7 absolutos. En cuanto a los linfocitos, la media determinada fue de $3.6 \times 10^3 \text{ cel/mm}^3$, mientras que el mínimo fue de 0.1 y el máximo de 24, tal como se muestra en la tabla 7 y los gráficos 7.1, 7.2, 7.3 y 7.4.

Tabla 7. Características hematológicas

		Estadísticos			
		LEUCOCITOS	NEUTROFILOS	LINOCITOS	PLAQUETAS
N	Válido	97	97	97	97
	Perdidos	0	0	0	0
Media		10,6605	28,1961	3,6022	255,014
Mediana		9,6400	10,8000	1,0800	238,000
Desv. Desviación		4,68587	33,30411	5,48034	101,4171
Mínimo		3,40	,30	,10	43,3
Máximo		28,58	96,70	24,00	536,0
Percentiles	25	7,1325	6,4200	,6175	184,000
	50	9,6400	10,8000	1,0800	238,000
	75	13,9500	60,3250	3,5750	306,250

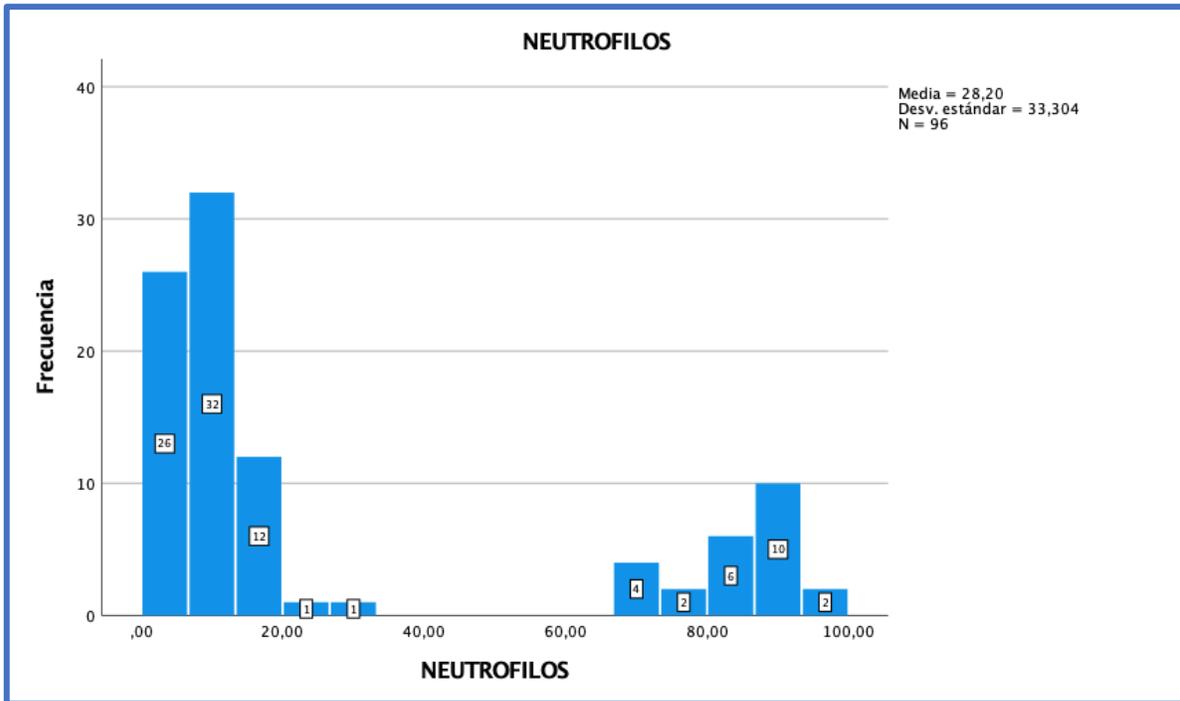
Fuente: Pacientes hospitalizados por COVID-19, en el servicio de Medicina Interna del Hospital General “Dr. José María Rodríguez”

Gráfica 7.1. Características del conteo leucocitario



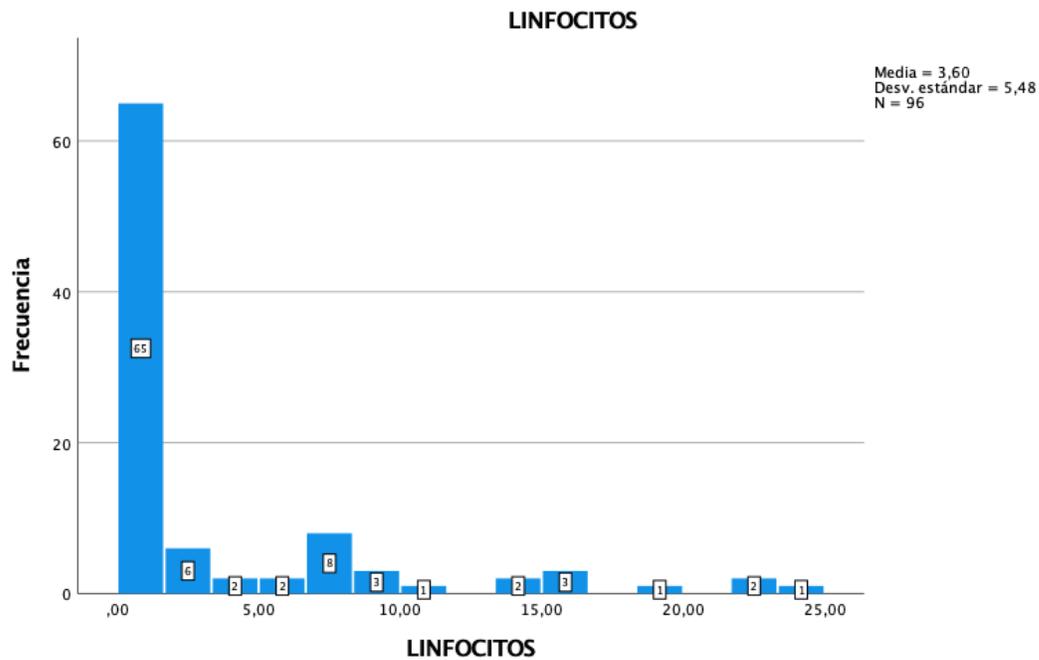
Fuente: Tabla 7

Gráfica 7.2. Características del conteo de neutrófilos



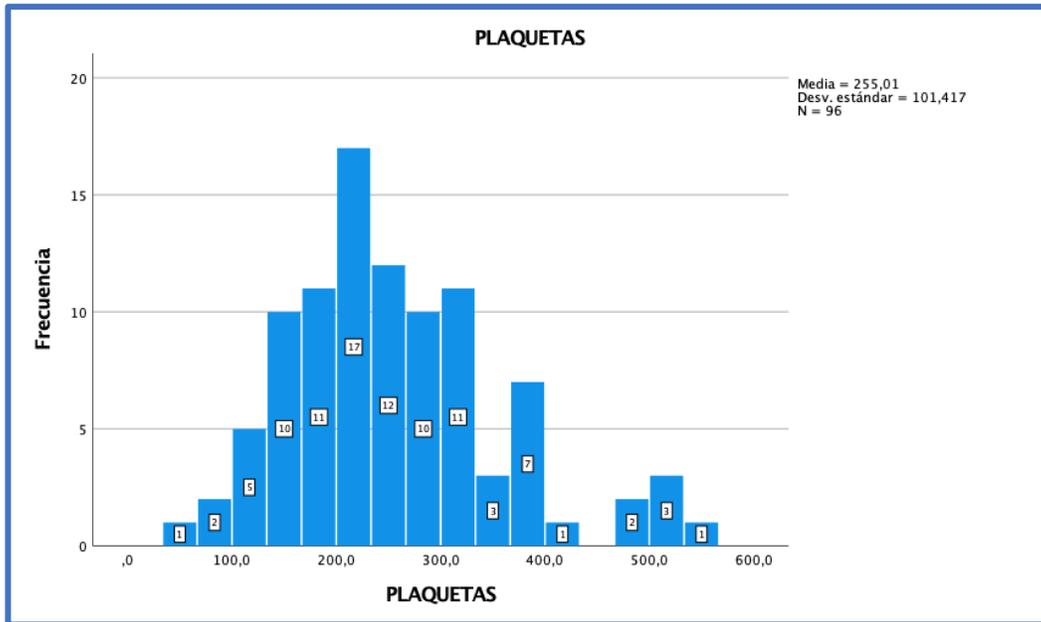
Fuente: Tabla 7

Gráfica 7.3. Características del conteo de linfocitos



Fuente: Tabla 7

Gráfica 7.4 Características del conteo de plaquetas



Fuente: Tabla 7

En cuanto a la función renal, la media de creatinina al ingreso, fue de 1.2mg/dl, con una determinación mínima de 0.25 y una máxima de 11.6, como se observa en la tabla 8. Los pacientes que desarrollaron lesión renal aguda, fueron 37 (38.1%), y 60 pacientes sin desarrollo de lesión renal aguda (61%), como se observa en la tabla 9 y gráfico 9.

Tabla 8. Niveles séricos de creatinina

Estadísticos		
CREATININA		
N	Válido	91
	Perdidos	5
Media		1,2333
Mediana		,9400
Desv. Desviación		1,36658
Mínimo		,25
Máximo		11,60
Percentiles	25	,7200
	50	,9400
	75	1,1700

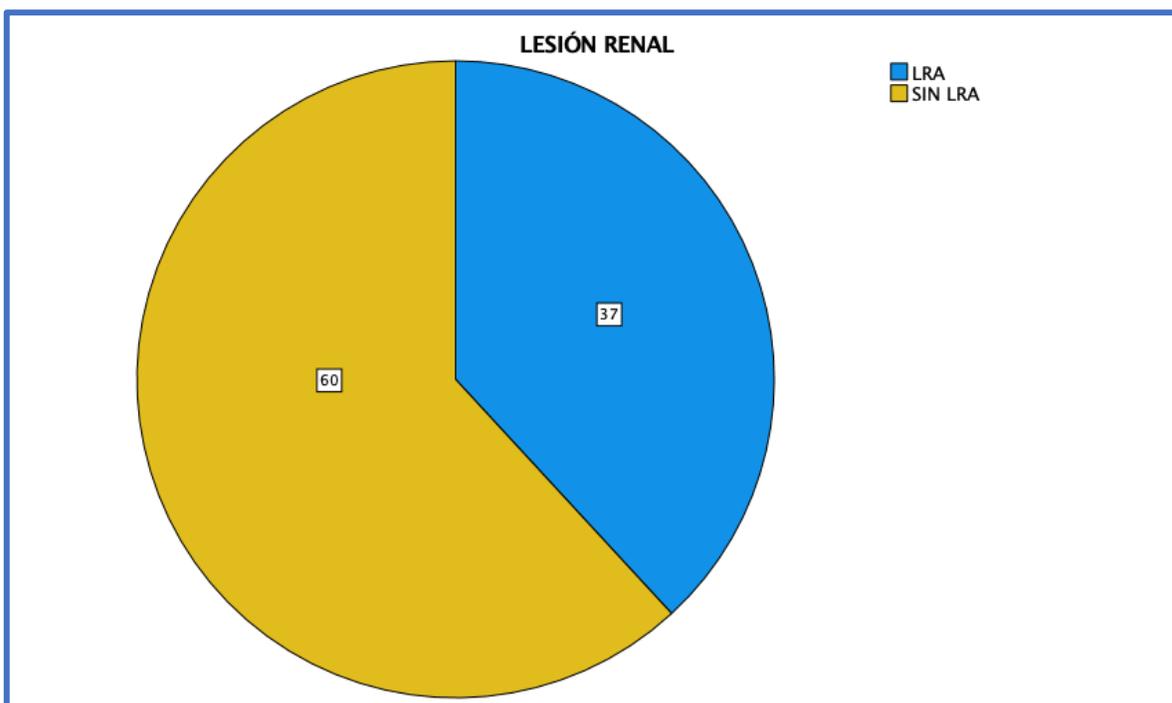
Fuente: Pacientes hospitalizados por COVID-19, en el servicio de Medicina Interna del Hospital General “Dr. José María Rodríguez”

Tabla 9. Incidencia de lesión renal aguda

		LESION RENAL			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	LRA	37	38,1	38,1	38,1
	SIN LRA	60	61,9	61,9	100,0
	Total	97	100,0	100,0	

Fuente: Pacientes hospitalizados por COVID-19, en el servicio de Medicina Interna del Hospital General “Dr. José María Rodríguez”

Gráfica 9. Incidencia de lesión renal aguda



Fuente: Tabla 9

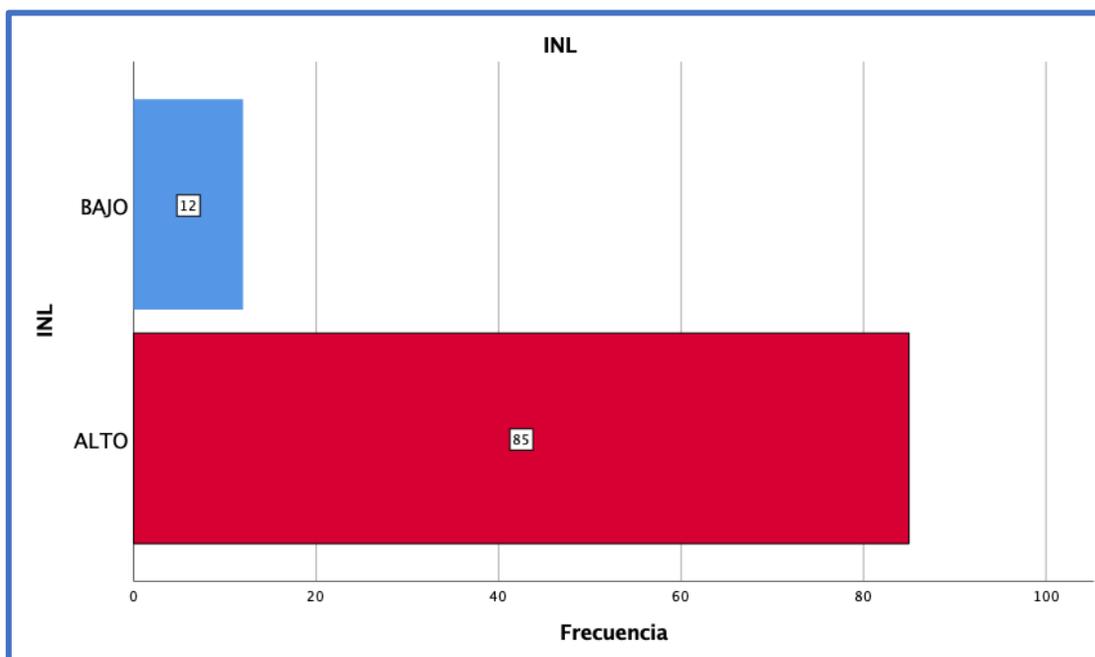
Para la determinación del índice Neutrófilos / linfocitos clasificado como alto si fue mayor a 3.13, los pacientes que lo presentaron fueron 85 (87.6%), mientras que solo 12 pacientes cursaron con dicho índice bajo (12.4%), como se ejemplifica en la tabla 10 y gráfico 10.

Tabla 10. Distribución de pacientes de acuerdo a índice Neutrófilos / linfocitos.

		INL			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	ALTO	85	87,6	87,6	87,6
	BAJO	12	12,4	12,4	100,0
	Total	97	100,0	100,0	

Fuente: Pacientes hospitalizados por COVID-19, en el servicio de Medicina Interna del Hospital General “Dr. José María Rodríguez”

Gráfico 10. Distribución de pacientes de acuerdo a índice Neutrófilos / linfocitos.



Fuente: Tabla 10.

La media del índice Neutrófilos / linfocitos fue de 13.25, con una determinación mínima de 1 y una máxima de 121, como se muestra en la tabla 11.

Tabla 11. Caracterización del índice Neutrófilos / linfocitos.

Estadísticos

INL

N	Válido	96
	Perdidos	1
Media		13.2572040
Desv. Desviación		14.9728357
Mínimo		1.0000000
Máximo		121.000000
Percentiles	25	5.30312500
	50	10.1534106
	75	14.9947917

Fuente: Pacientes hospitalizados por COVID-19, en el servicio de Medicina Interna del Hospital General “Dr. José María Rodríguez”

Finalmente, Al realizar el análisis de regresión logística binaria, considerando que el índice Neutrófilos / linfocitos alto es factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad crítica por COVID-19, mostro diferencia significativa con una $p < 0.05$, así como la presencia de hipertensión arterial y el género masculino, como se muestra en la tabla 12.

Tabla 12. Análisis de regresión logística binaria para el desarrollo de enfermedad crítica.

		Variables en la ecuación							
		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
								Inferior	Superior
Paso 1 ^a	GÉNERO MASCULINO	1,152	,479	5,783	1	,016	3,164	1,237	8,089
	HIPERTENSIÓN ARTERIAL	1,241	,508	5,975	1	,015	3,460	1,279	9,361
	DIABETES MELLITUS	,042	,478	,008	1	,930	1,043	,408	2,662
	ÍNDICE N/L > 3.13	1,500	,752	3,974	1	,046	4,482	1,026	19,587
	Constante	-5,478	1,695	10,449	1	,001	,004		

a. Variables especificadas en el paso 1: GÉNERO MASCULINO, HIPERTENSIÓN ARTERIAL, DIABETES MELLITUS, ÍNDICE N/L > 3.13.

Fuente: Pacientes hospitalizados por COVID-19, en el servicio de Medicina Interna del Hospital General “Dr. José María Rodríguez”

Así mismo, se observó que el índice Neutrófilos / linfocitos alto no tiene diferencia estadísticamente significativa para el desarrollo de trombocitopenia, como se muestra en la tabla 13.

Tabla 13. Análisis de regresión logística binaria para el desarrollo de trombocitopenia.

		TROMBOCITOPENIA					
		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1 ^a	ÍNDICE N/L > 3.13	-,774	1,085	,510	1	,475	,461
	Constante	-,849	1,197	,503	1	,478	,428

a. Variables especificadas en el paso 1: ÍNDICE N/L > 3.13.

Fuente: Pacientes hospitalizados por COVID-19, en el servicio de Medicina Interna del Hospital General “Dr. José María Rodríguez”

A su vez, se observó que el índice Neutrófilos / linfocitos alto no tiene diferencia estadísticamente significativa para el desarrollo de lesión renal aguda, como se muestra en la tabla 14.

Tabla 14. Análisis de regresión logística binaria para el desarrollo de lesión renal aguda.

		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1 ^a	ÍNDICE N/L > 3.13	,189	,652	,084	1	,772	1,208
	Constante	,316	,759	,173	1	,677	1,372

a. Variables especificadas en el paso 1: ÍNDICE N/L > 3.13.

Fuente: Pacientes hospitalizados por COVID-19, en el servicio de Medicina Interna del Hospital General “Dr. José María Rodríguez”

DISCUSIÓN.

La pandemia ocasionada por el virus SARS-COV2 y la enfermedad que ocasiona, (COVID-19) continúa sin cesar. Actualmente, los esfuerzos terapéuticos que se han desarrollado en pacientes que desarrollan enfermedad grave y crítica son poco beneficiosos, ya que hasta el momento, no se cuenta con un tratamiento específico contra esta infección viral, y los pacientes que desarrollan enfermedad crítica y grave, cursan con inflamación disregulada, disfunción orgánica, inestabilidad hemodinámica y tendencia trombótica, procesos donde la terapéutica es escasa. Es por esto, que además del tratamiento, los estudios actuales están enfocados en biomarcadores que permitan identificar a los pacientes propensos a desarrollar las formas severas de la enfermedad y poder instaurar medidas terapéuticas tempranas. Generalmente, los biomarcadores son estudios a los que los centros hospitalarios de primer y segundo nivel tienen poco acceso por su costo elevado, sin embargo, en el contexto de COVID-19, se han identificado algunos con mayor

accesibilidad, como lactato deshidrogenasa, dímero D y ferritina, que funcionan como marcadores de inflamación.

El índice de Zahorec, o índice de Neutrófilos / linfocitos, es un índice desarrollado desde el año 2001 en pacientes oncológicos. En el contexto de enfermedades infecciosas, fue estudiado en sepsis, con resultados controversiales respecto a su utilidad. A partir del inicio de la pandemia, varios estudios se han enfocado a la utilidad de este biomarcador como biomarcador predictivo por su utilidad para identificar a pacientes propensos a desarrollar enfermedad grave y crítica cuando éste es mayor a 3.13. Puede ser calculado fácilmente y a bajo costo mediante una biometría hemática, facilitando su accesibilidad. Es por ello que este trabajo está enfocado en determinar la utilidad de este biomarcador en nuestra población, por tratarse de una unidad hospitalaria de segundo nivel, y que además atiende a población por COVID-19.

De acuerdo a los resultados obtenidos, la población atendida en el servicio de Medicina Interna por COVID-19, son en su mayoría, del género masculino (61.9%), con edad promedio de 52 años. De los cuales, 47.4% desarrollaron enfermedad crítica. Dentro de los factores de riesgo principalmente asociados, fue la hipertensión arterial y la Diabetes Mellitus, en 30.9% y 33% de la población, respectivamente. Entre las principales características hematológicas encontradas, las más frecuentes fueron linfopenia y leucocitosis, sólo 8 pacientes desarrollaron trombocitopenia. En cuanto a la presencia de lesión renal aguda, 38.1% la desarrollaron.

Al realizar el análisis estadístico, observamos que efectivamente el índice Neutrófilos / linfocitos alto (considerado así cuando es mayor a 3.13) puede ser considerado un marcador de desarrollo de enfermedad crítica, así como la hipertensión arterial y el género masculino. Por lo tanto, este estudio nos permite establecer la determinación del índice Neutrófilos / linfocitos como un biomarcador que nos permite la semaforización de los pacientes con enfermedad COVID-19

desde su ingreso, permitiendo la identificación de los pacientes de mayor riesgo, así como aquellos que deben tener acceso rápido a una unidad de cuidados intensivos si es necesario. En cambio, no se encontró significancia estadística de este biomarcador como predictor de desarrollo de falla hematológica o lesión renal aguda.

CONCLUSIONES.

- El índice Neutrófilos / linfocitos elevado (>3.13) es un predictor de progresión a enfermedad crítica en pacientes hospitalizados por COVID-19 en el servicio de Medicina Interna del Hospital General “Dr. José María Rodríguez”
- No existe correlación entre el índice neutrófilos/linfocitos elevado y el desarrollo de lesión renal aguda en los pacientes con COVID-19, en el servicio de Medicina Interna del Hospital General “Dr. José María Rodríguez”
- No existe correlación entre el índice neutrófilos/linfocitos elevado y el desarrollo de falla hematológica en los pacientes con COVID-19, en el servicio de Medicina Interna del Hospital General “Dr. José María Rodríguez”
- El índice Neutrófilos / linfocitos elevado puede utilizarse en la escala de semaforización de riesgo al ingreso de los pacientes con COVID-19 para determinar el área de ingreso: terapia intermedia, terapia intensiva, e incluso la necesidad de referencia a tercer nivel.

LIMITACIONES.

La principal limitación de este estudio es el tamaño de la muestra así como el tiempo de observación, por lo que se necesita la continuidad y seguimiento mediante otros estudios que permitan ampliar el número de pacientes observados y ampliar la caracterización de los pacientes que ingresan con índice neutrófilos/linfocitos elevados en COVID-19.

ORGANIZACIÓN.

El presente trabajo será realizado por la autora del mismo, en colaboración con la División de Medicina Interna, laboratorio clínico y el servicio de Archivo médico.

PRESUPUESTO Y FINANCIAMIENTO.

Se obtuvieron los recursos materiales para la toma de muestras, procesamiento de biometrías hemáticas, impresión de resultados, pertenecientes al Instituto de Salud del Estado de México a través de la Coordinación de Administración y Finanzas por conducto de la Subdirección de Recursos Materiales.

Los recursos para la recolección de datos, fueron presupuestados por la autora del presente trabajo.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Rokni M, Ghasemi V, Tavakoli Z. Immune responses and pathogenesis of SARS-CoV -2 during an outbreak in Iran: Comparison with SARS and MERS. *Reviews in Medical Virology*. 2020;30(3).
2. Valencia D. Brief Review on COVID-19: The 2020 Pandemic Caused by SARS-CoV-2. *Cureus*. 2020;12(3)
3. Singh S, Pritam M, Pandey B, Yadav T. Microstructure, pathophysiology, and potential therapeutics of COVID-19: A comprehensive review. *Journal of Medical Virology*. 2020;
4. Di Gennaro F, Pizzol D, Marotta C, Antunes M, Racalbutto V, Veronese N et al. Coronavirus Diseases (COVID-19) Current Status and Future

- Perspectives: A Narrative Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020;17(8):2690.
5. Mason R. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. *European Respiratory Journal*. 2020;55(4):2000607.
 6. Tay M, Poh C, Rénia L, MacAry P, Ng L. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nature Reviews Immunology*. 2020;20(6):363-374.
 7. Gupta A, Madhavan M, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat T et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nature Medicine*. 2020;26(7):1017-1032.
 8. Yuki K, Fujjogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clinical Immunology*. 2020;215:108427.
 9. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant B, Liu W, Uhl S, Hoagland D, Møller R et al. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell*. 2020;181(5):1036-1045.e9.
 10. Pedersen S, Ho Y. SARS-CoV-2: a storm is raging. *Journal of Clinical Investigation*. 2020;130(5):2202-2205.
 11. Ragab D, Salah Eldin H, Taeimah M, Khattab R, Salem R. The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far. *Frontiers in Immunology*. 2020;11.
 12. Maggo S, Dhull P, Prasad A, Brashier D, Karan A, Kumar N, et al. Cytokine Storm Syndrome in COVID-19: Diagnosis and Management Strategies. *International Journal of Health Sciences and Research*. 2020;10(5)
 13. Soy M, Keser G, Atagündüz P, Tabak F, Atagündüz I, Kayhan S. Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment. *Clinical Rheumatology*. 2020;39(7):2085-2094.
 14. Jose R, Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020;8(6):e46-e47.
 15. Wiersinga W, Rhodes A, Cheng A, Peacock S, Prescott H. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA*. 2020;.

16. Gupta S, Hayek S, Wang W, Chan L, Mathews K, Melamed M et al. Factors Associated With Death in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 in the US. *JAMA Internal Medicine*. 2020;.
17. Debuc B, Smadja D. Is COVID-19 a New Hematologic Disease?. *Stem Cell Reviews and Reports*. 2020;.
18. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis T, Politou M et al. Hematological findings and complications of COVID -19. *American Journal of Hematology*. 2020;95(7):834-847.
19. Hotchkiss R, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nature Reviews Immunology*. 2013;13(12):862-874.
20. Merad M, Martin J. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nature Reviews Immunology*. 2020;20(6):355-362.
21. Wang F, Nie J, Wang H, Zhao Q, Xiong Y, Deng L et al. Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia. *The Journal of Infectious Diseases*. 2020;221(11):1762-1769.
22. Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang H et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *Journal of Infection*. 2020;81(1):e6-e12.
23. 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.
24. Kermali M, Khalsa R, Pillai K, Ismail Z, Harky A. The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19 – A systematic review. *Life Sciences*. 2020;254:117788.
25. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2001;69(3):89-95.
26. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 2020;:1-11.

27. Lagunas-Rangel F. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Journal of Medical Virology*. 2020;.
28. 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. *Journal of Translational Medicine*. 2020;18(1).
29. Zhu Z, Cai T, Fan L, Lou K, Hua X, Huang Z et al. Clinical value of immune-inflammatory parameters to assess the severity of coronavirus disease 2019. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;95:332-339.
30. Liu J, Li S, Liu J, Liang B, Wang X, Li W et al. Longitudinal Characteristics of Lymphocyte Responses and Cytokine Profiles in the Peripheral Blood of SARS-CoV-2 Infected Patients. *SSRN Electronic Journal*. 2020;.
31. Wang C, Luo Z, Wu J, Zhou J, Lin Y, Yan G et al. Clinical Characteristics of COVID-19 and the Value of Mulbsta Scoring System in Prognosis Evaluation. 2020;.

ANEXOS

Anexo 1.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

MESES DE 2020												
	JUNIO				JULIO				AGOSTO			
	SEMANAS											
ACTIVIDADES	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
FASE I												
RECOLECCION DE INFORMACIÓN	X	X										
REDACCION Y REVISIÓN			X	X								
FASE II												
RECOLECCION DE DATOS					X	X						
TABULACIÓN DE DATOS							X	X	X			
ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN									X	X		
FASE III												
ELABORACIÓN DE DOCUMENTO										X	X	
REDACCION Y REVISIÓN											X	X

Anexo 2.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre de la investigación: Índice neutrófilos / linfocitos como predictor de enfermedad crítica en pacientes hospitalizados por COVID-19, en el servicio de Medicina Interna del Hospital General “Dr. José María Rodríguez”

EXPEDIENTE: _____

NOMBRE: _____

EDAD: _____ GÉNERO: _____

LEUCOCITOS TOTALES: _____ NEUTRÓFILOS RELATIVOS: _____

LINFOCITOS RELATIVOS: _____ PLAQUETAS: _____

ÍNDICE NEUTRÓFILOS/LINFOCITOS: _____

HEMOGLOBINA: _____.

PCR SARS-COV2: (POSITIVO) (NEGATIVO)

VENTILACIÓN MECÁNICA: (SI) (NO)

ESTADO DE CHOQUE: (SI) (NO)

FALLA ORGÁNICA MÚLTIPLE: (SI) (NO)

DIABETES MELLITUS: (SI) (NO)

HIPERTENSION ARTERIAL SISTEMICA: (SI) (NO)

ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA: (SI) (NO)

TALLA: _____ PESO: _____