



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN REGIONAL EN MICHOACAN
HOSPITAL GENERAL DE ZONA/MEDICINA FAMILIAR No. 12



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLAS DE HIDALGO
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**“INDICE DE NEUTROFILOS/LINFOCITOS COMO FACTOR PRONOSTICO EN
PACIENTES COVID 19 DEL HGZ/MF No. 12 DE LÁZARO CÁRDENAS”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR

PRESENTA:

DR. GUSTAVO CAMACHO GONZÁLEZ
Hospital General de Zona / Medicina Familiar No.12

DIRECTOR DE TESIS:

DRA. SKARLET RAMÍREZ CORTEZ
Coordinador de Educación e Investigación en Salud
Hospital General de Zona / Medicina Familiar No.12

Número de Registro ante el Comité de Ética e Investigación: R-2021-1603-002

LAZARO CARDENAS MICHOACAN, ENERO,2024



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN REGIONAL EN MICHOACAN
HOSPITAL GENERAL DE ZONA/MEDICINA FAMILIAR No. 12

UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLAS DE HIDALGO
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**“INDICE DE NEUTROFILOS/LINFOCITOS COMO FACTOR PRONOSTICO EN
PACIENTES COVID 19 DEL HGZ/MF No. 12 DE LÁZARO CÁRDENAS”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR

PRESENTA:

DR. GUSTAVO CAMACHO GONZÁLEZ
Hospital General de Zona / Medicina Familiar No.12

DIRECTOR DE TESIS:

DRA. SKARLET RAMÍREZ CORTEZ
Coordinador de Educación e Investigación en Salud
Hospital General de Zona / Medicina Familiar No.12

Número de Registro ante el Comité de Ética e Investigación: R-2021-1603-002

LAZARO CARDENAS MICHOACAN, ENERO, 2024

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

OOAD MICHOACÁN



Dr. Juan Gabriel Paredes Saralegui

Coordinador de Planeación y Enlace Institucional

Dra. Wendy Lea Chacón Pizano

Coordinador Auxiliar Médico de Educación en Salud

Dr. Gerardo Muñoz Cortés

Coordinador Auxiliar Médico de Investigación en Salud

Dr. Abel Ruiz González.

Director del Hospital General de Zona/ Medicina Familiar No. 12

Dra. Skarlet Ramírez Cortez

Coordinador Clínico de Educación e Investigación en Salud

Dr. Alejandro Orta Iñiguez

Profesor Titular de la Residencia

UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLAS DE HIDALGO



Dr. Víctor Hugo Mercado Gómez.

Director Facultad Ciencias Médicas y Biológicas “Dr. Ignacio Chávez”

Dra. Martha Eva Viveros Sandoval

Jefa de Posgrado Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas “Dr. Ignacio Chávez”.

Dr. Cleto Álvarez Aguilar.

Coordinador del Programa Especialidad en Medicina Familiar.

AGRADECIMIENTOS:

Este logro primeramente se lo agradezco a mis padres que me guiaron por la vida a ser responsable y formarme con rectitud y principios en la vida. A esta noble institución IMSS por aceptarme y haber hecho realidad mi sueño de cumplir una meta y sueño de ser especialista en Medicina Familiar.

A mi amada Universidad Michoacana de San Nicolas de Hidalgo a la cual orgullosamente soy parte desde estudiante de medicina la cual me formo en lo intelectual y humanístico y ahora respaldándome con la especialidad.

A mi asesora de tesis Dra. Skarlet Ramírez Cortez que me apoyo al 100% a lo largo de todo este proceso, quien con sus conocimientos, experiencia, paciencia y motivación me guio y siempre tuvo disponibilidad para atenderme.

A mi profesor titular Dr. Alejandro Orta Iñiguez por su rectitud en su profesión y el cual me guio con sus consejos y aporte de manera positiva en mi formación durante estos 3 años de especialidad.

DEDICATORIA:

Con mucho amor a mis padres que incondicionalmente estuvieron atentos día a día sobre el curso de mis estudios, que diariamente preguntaron y apoyaron en lo que necesitaba e impulsaban para ser mejor cada día, que cuidaron de mi familia en lo que realizaba esta hermosa travesía llamada especialidad.

	INDICE	PAG.
I.	RESUMEN-----	1-2
II.	ABSTRAC-----	3-4
III.	ABREVIATURAS-----	5
IV.	GLOSARIO-----	6
V.	RELACIÓN DE TABLAS Y FIGURAS-----	7
VI.	INTRODUCCION-----	8-11
VII.	MARCO TEORICO	
	Antecedentes-----	10-13
	Epidemiología-----	14-16
	Prevalencia-----	16-17
	Definición operacional-----	17
	Cuadro clínico-----	18-19
	Factores de riesgo-----	19
	Etiología-----	20
	Fases clínicas del COVID 19-----	21-22
	Tratamiento-----	22-27
	Índice de Neutrófilos/Linfocitos-----	27-28
VIII.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA-----	29-30
IX.	JUSTIFICACION-----	31
X.	HIPOTESIS-----	32
XI.	OBJETIVOS-----	32
XII.	MATERIAL Y MÉTODOS	
	Diseño de estudio-----	33
	Población de estudio-----	34
	Estimación del tamaño de la muestra-----	34
	Criterios de selección-----	35
	Definición de variables-----	35
	Cuadro de operacionalización de las variables-----	36-37
	Descripción operativa-----	38
	Recursos humanos-----	39

Recursos materiales-----	39
Análisis estadístico-----	40
Consideraciones éticas-----	41
XIII. RESULTADOS-----	42-44
XIV. DISCUSION-----	45-46
Limitantes-----	46
XV. CONCLUSION-----	47
XVI. RECOMENDACIÓN-----	48
XVII. REFERENCIAS-----	49-51
XVIII. ANEXOS-----	52-54

RESUMEN:

INDICE DE NEUTROFILOS/LINFOCITOS COMO FACTOR PRONOSTICO EN PACIENTES COVID 19 DEL HGZ/MF No. 12 DE LÁZARO CÁRDENAS

Introducción: Un nuevo coronavirus (SARS-CoV2) ocasionando la enfermedad de coronavirus 2019, (COVID-19), fue identificado el 07 de enero de 2020 en Wuhan, China. Dado su gravedad, sería útil explorar los factores de riesgo de muerte en estos pacientes debido a neumonía grave infectada por SARS CoV2 en ciertas etapas, a fin de tomar acciones oportunas sobre una intervención razonable para mejorar la tasa de curación y la calidad del pronóstico. La relación neutrófilo-linfocito (NLR) es un índice conveniente y rápido de detección de inflamación en exámenes de laboratorio. Se utiliza en la evaluación del diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la neumonía. El objetivo de nuestro estudio es evaluar la utilidad pronóstica del índice de Neutrófilos/linfocitos en estos pacientes.

Objetivos: Determinar el porcentaje del Índice de Neutrófilos/linfocitos como factor pronóstico en los pacientes con COVID-19 en el HGZMF No. 12.

Material y métodos: Con previa autorización del Comité Local de Ética e Investigación en Salud se realizó un estudio cuantitativo, descriptivo, observacional, transversal y retrospectivo en el HGZMF No. 12 en el periodo de abril a diciembre del 2020. Se estudio un total de 329 pacientes portadores de COVID 19, con obtención de la información del expediente de los pacientes, se identificó el porcentaje del Índice de Neutrófilos/linfocitos como factor pronóstico, la edad, género, peso, diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica. Se utilizo estadística descriptiva y los coeficientes de correlación de Pearson y Chi cuadrada para conocer el grado de asociación entre las variables. Registro ante el Comité de Ética e Investigación: R-2021-1603-002.

Resultados: Se espera que el índice de Neutrófilos/Linfocito sirva como un factor pronóstico para COVID-19.

Conclusiones:

El índice de neutrófilos/linfocitos es un parámetro fácilmente medible, disponible en los hospitales, rentable y confiable, que puede predecir la incidencia temprana de la enfermedad complicable por COVID-19, cuyo seguimiento continuo podría ser de gran utilidad para el diagnóstico, tratamiento y como factor pronóstico en los pacientes con enfermedad por SARS CoV2.

Consideramos que se requiere de futuros estudios con muestras de gran tamaño que permitan explorar la aplicabilidad del INL como estratificación de riesgo aunado a otros factores.

En nuestro hospital es el inicio de futuras investigaciones que nos permita realizar la relación del índice INL con otros factores de riesgo y biomarcadores, Dímero D, ferritina, proteína C reactiva que ayuden al diagnóstico, detección precoz y pronóstico de los pacientes con COVID-19 ya que este proyecto se enfocó más a determinar el INL.

Palabras claves: COVID-19, Índice de neutrófilos/linfocitos, factor pronóstico.

ABSTRACT:

NEUTROPHILES/LINPHOCYTE INDEX AS A PROGNOSTIC FACTOR IN COVID 19 PATIENTS AT HGZ/MF No. 12 DE LÁZARO CÁRDENAS.

Introduction: A new coronavirus (SARS-CoV2) causing coronavirus disease 2019, (COVID-19), was identified on January 07, 2020 in Wuhan, China. Given its severity, it would be useful to explore the risk factors for death in these patients due to severe SARS CoV2-infected pneumonia at certain stages, in order to take timely actions on reasonable intervention to improve the cure rate and quality of prognosis. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) is a convenient and rapid index of inflammation detection in laboratory tests. It is used in the evaluation of the diagnosis, treatment and prognosis of pneumonia. The aim of our study is to evaluate the prognostic utility of the Neutrophil/lymphocyte ratio in these patients.

Objectives: To determine the percentage of the Neutrophil/Lymphocyte Index as a prognostic factor in patients with COVID-19 in HGZMF No. 12.

Material and methods: With prior authorization from the Local Health Research and Ethics Committee, a quantitative, descriptive, observational, cross-sectional and retrospective study was carried out at HGZMF No. 12 from April to December 2020. A total of 329 patients with COVID 19 were studied, with information obtained from patient records, the percentage of the Neutrophil/Lymphocyte Index as a prognostic factor, age, gender, weight, diabetes mellitus, systemic arterial hypertension were identified. Descriptive statistics and Pearson and Chi-square correlation coefficients were used to determine the degree of association between the variables. Registration before the Ethics and Research Committee: R-2021-1603-002.

Results: The Neutrophil/Lymphocyte index is expected to serve as a prognostic factor for COVID-19.

Conclusions:

The neutrophil/lymphocyte index is a readily measurable, hospital-available, cost-effective and reliable parameter that can predict the early incidence of COVID-19 complicating disease, whose continuous monitoring could be of great utility for diagnosis, treatment and as a prognostic factor in patients with SARS CoV2 disease.

We believe that future studies with large sample sizes are required to explore the applicability of INL as a risk stratification in conjunction with other factors.

In our hospital it is the beginning of future research that will allow us to perform the relationship of the INL index with other risk factors and biomarkers, D-dimer, ferritin, C-reactive protein that help the diagnosis, early detection and prognosis of patients with COVID-19 since this project focused more on determining the INL.

Key words: COVID-19, neutrophil/lymphocyte index, prognostic factor.

ABREVIATURAS.

HGZ/MF. Hospital general de zona con medicina general.

NLR. Relación neutrófilos linfocitos.

INL. Índice neutrófilos linfocitos.

SARS. Síndrome respiratorio agudo severo.

OMS. Organización Mundial de Salud.

OPS. Organización Panamericana de Salud.

INDRE. Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos

ACE. Enzima Convertidora de Angiotensina.

CID. Coagulación Intravascular Diseminada.

ARIMAC. Área de Información Médica y Archivo Clínico.

GLOSARIO.

Epidemia. Enfermedad que ataca a un gran número de personas o de animales en un mismo lugar y durante un mismo período de tiempo.

Pandemia. Enfermedad epidémica que se extiende a muchos países o que ataca a casi todos los individuos de una localidad o región.

Cuarentena. Aislamiento preventivo de personas o animales en un lugar y durante un período por razones sanitarias.

Coronavirus. Enfermedad infecciosa causada por el virus SARS-CoV-2.

Epidemiología. Estudio de la distribución, frecuencia y determinantes del proceso salud-enfermedad en poblaciones humanas.

Prevalencia. Proporción de casos de una enfermedad en un periodo de tiempo, respecto a la población existente en la zona objeto de estudio.

Neutrófilo. Tipo de glóbulo blanco (célula sanguínea) que cumple una función importante en el sistema inmunitario y ayuda a combatir las infecciones en el cuerpo. Los neutrófilos son una de las primeras células inmunitarias que reaccionan cuando entran al cuerpo microorganismos, como bacterias o virus.

Linfocito. Tipo de célula inmunitaria elaborada en la médula ósea; se encuentra en la sangre y el tejido linfático. Los dos tipos de linfocitos son los linfocitos B y los linfocitos T. Los linfocitos B elaboran anticuerpos y los linfocitos T ayudan a destruir las células tumorales y a controlar las respuestas inmunitarias.

RELACIÓN DE TABLAS

Tabla 1. Variables clínicas y bioquímicas de la población estudiada.....	40
Tabla 2. Asociación del desenlace fatal con el género, la edad, diabetes, hipertensión, fumar y el Índice N/L	41
Tabla 3. Modelo de regresión logística que incluye el género, la edad, diabetes, hipertensión, fumar y el Índice N/L como factores de riesgo para el desenlace fatal en los pacientes con COVID-19.....	42

FIGURA:

Figura 1. Estadios de la enfermedad.....	19
---	----

INTRODUCCION:

Diciembre 2019, surge un nuevo coronavirus caracterizado por un síndrome respiratorio agudo severo (SARS-COV 2). Identificado con las siglas COVID-19. Esta epidemia ocurre en China, en la ciudad de Wuhan, con evolución rápida ante la presencia de nuevos casos. El 30 de enero de 2020 la OMS la declaró como pandemia.

El periodo de incubación varía de 2 a 21 días. Se demostró la transmisión de una persona a otra mediante gotas respiratorias y contacto cercano. La clínica en los pacientes infectados por SARS-CoV 2 es amplia, desde casos asintomáticos hasta neumonías graves e incluso la muerte. Los estudios de laboratorio se observa leucocitos en valores normales o bajos, linfopenia, elevación de enzimas hepáticas y musculares. Las radiografías de tórax muestran afectación intersticial, más notable en el pulmón periférico. En las tomografías se define afectación pulmonar con imágenes en vidrio despulido y áreas de consolidación segmentarias en ambos pulmones. El grupo más susceptible de enfermar son personas de edad avanzada y que tengan comorbilidades; diabetes, hipertensión arterial, obesidad, enfermedades cardiovasculares o compromiso de su sistema inmune. Ningún tratamiento es muy eficaz para la infección por SARS-CoV 2.

Se presume que el INL refleja el equilibrio entre la respuesta inmunitaria innata (neutrófilos) y adaptativa (linfocitos). Los neutrófilos mediante la respuesta inflamatoria por numerosos mecanismos bioquímicos, Los linfocitos T reguladores juegan un papel inhibitorio en la aterosclerosis, posiblemente al controlar y regular la respuesta inflamatoria. Un marcador disponible de forma rutinaria de la respuesta inflamatoria sistémica es la relación neutrófilos-linfocitos. Se calcula mediante la siguiente fórmula: $INL = \frac{\text{número de neutrófilos absolutos}}{\text{número de linfocitos absolutos}}$, teniendo como variables de estudio independiente Covid-19 y dependiente INL.

En enero del 2020, se evidencio en un estudio prospectivo de 61 pacientes por SARS-CoV 2 en el Hospital de Ditan de Beijing, realizado por Liu y et al. La disminución del recuento de linfocitos se relacionó con el progreso de la enfermedad. Otro estudio realizado en febrero por Chen y et al. Evidenciaron que en casos graves de neumonía por SARS-CoV 2, hubo disminución de los linfocitos T por lo que el índice de neutrófilos-linfocitos (NLR) es un factor más significativo que afectaba la incidencia de enfermedad grave y tenía un valor

predictivo significativo de mortalidad. Además, según el NLR y la estratificación por edad, la incidencia de enfermos graves con $\text{NLR} \geq 3.13$ y edad ≥ 50 años fue del 50% y 9.1% en la edad ≥ 50 y $\text{NLR} < 3.13$ pacientes, por lo que sugirió en este estudio, la aplicación temprana de NLR con la edad fue beneficiosa para el manejo de la clasificación de los pacientes y el alivio de la escasez de recursos médicos.

La Enfermedad por SARS-CoV2 es un problema de salud pública que obliga a los profesionales de la medicina a detectar en forma oportuna, a aquellos derechohabientes que clínicamente puedan cursar con una evolución complicada. Es indiscutible que el diagnóstico temprano es factor fundamental para mejorar las posibilidades de supervivencia. En el Hospital General de Zona con Medicina Familiar No. 12, no se contaba con datos reales sobre el índice de neutrófilos/linfocitos como factor pronóstico en los pacientes con COVID-19 derechohabientes, por lo que fue necesario recolectar datos de ARIMAC de los pacientes que fueron atendidos de abril a diciembre del año 2020 con prueba rápida positiva a SARS-COV 2, obteniendo resultados del análisis para llegar al objetivo de determinar el porcentaje del Índice de Neutrófilos/linfocitos como factor pronóstico en los pacientes con COVID-19 en el HGZMF No. 12. con la finalidad de conocer y contar con una base de información que nos permita saber la magnitud real del problema e incidir a través de programas de prevención.

MARCO TEÓRICO

ANTECEDENTES

La salud pública global mantiene su atención en la infección causada por un nuevo coronavirus que la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha denominado Covid-19. Esta epidemia la cual ocurre en dos grandes escenarios (el epicentro en China continental y específicamente la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei), con evolución rápida ante la presencia de nuevos casos. (1)

El comportamiento de esta epidemia contrasta con el Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV) ocurrido en el 2002-2003 y con el síndrome respiratorio del Oriente Medio (MERS-CoV), detectado en la península arábiga en el 2013; la tasa de letalidad de Covid-19 es de alrededor de 3%. Mientras que para SARS-CoV y MERS-CoV es de aproximadamente 10 y 34%, respectivamente. (1)

El mundo mira hoy, con preocupación y temor, la evolución de la situación en China, donde a finales del año 2019 se registró un aumento de pacientes con infección respiratoria infectados por un nuevo coronavirus, identificado ahora con las siglas COVID-19. (2)

La aparición de una nueva enfermedad infecciosa supone siempre una situación compleja, especialmente si lo hace como una epidemia de extensión o gravedad significativas. Los casos aumentaron rápidamente en Wuhan y en la provincia de Hubei, extendiéndose en menor número y con cadenas de transmisión limitadas por toda China. Hay casos importados y casos secundarios en más de 24 países. El 30 de enero de 2020 la OMS declaró esta epidemia como una Emergencia de Salud Pública de interés Internacional. (2)

El virus COVID-19 ha sido identificado y secuenciado genéticamente. Está relacionado con otros coronavirus que circulan entre los murciélagos (incluyendo el SARS coronavirus), por lo que se considera un reservorio natural más probable son estos mamíferos voladores. El huésped intermediario, probablemente otro mamífero, no ha sido identificado aún. El punto de contacto con los seres humanos pudo ser un mercado de animales vivos de Wuhan, hoy clausurado. (2)

El primer caso “latinoamericano” de COVID-19 se registró en Brasil el 26 de febrero y la primera muerte por la infección en la región se anunció en Argentina el 7 de marzo. Si bien los primeros casos confirmados fueron personas llegadas de viajes al exterior. En las últimas semanas se han multiplicado las infecciones por transmisión local, hasta el 6/4/2020 Latinoamérica acumulaba más de 27.000 casos confirmados y alrededor de 900 fallecidos, siendo a la fecha Brasil con 10.278 casos el país más afectado, seguido de Chile (4.161), Ecuador (3.465), Perú, Panamá, Argentina y México. La OMS ha descrito cuatro posibles escenarios de transmisión y ha sugerido planes concretos de acción clasificando a los países en cuatro categorías: Países sin casos registrados, con “primeros casos registrados”, con “primeros focos identificados” y países con “transmisión comunitaria demostrada y en fase de diseminación”. A la fecha actual, la mayoría de los países latinoamericanos pertenecen al último grupo, con una alta tasa de casos producto de transmisión local y un crecimiento rápido de contagios a nivel regional, particularmente en zonas tales como la región del Guayas en Ecuador y Sao Paulo, en Brasil (dos de los países más afectados). (3)

La llegada “tardía” del virus a Latinoamérica en comparación con Asia y Europa, dejó una ventana de oportunidad que permitió a la mayoría de los países tomar medidas enérgicas tempranas tratando de frenar el avance de la pandemia (declaración de “estado de emergencia sanitaria” o “estado de excepción por catástrofe”, promoción de medidas de higiene más rigurosas, búsqueda y contacto de casos sospechosos, restricción de la movilidad y aglomeraciones en las calles, cierre de escuelas y universidades, expendios de comida, bares, restaurantes, locales y centros comerciales, cuarentena voluntaria u obligatoria, toques de queda nocturnos, cierre de fronteras, suspensión de vuelos internacionales, uso obligatorio de mascarillas de protección para la población general, suspensión del transporte público y otras). Siendo efectivas estas medidas, pudieron contener la diseminación del virus, “aplanar la curva” de contagios y favorecer un uso racional de los recursos disponibles en materia de salud pública. (3)

Sin embargo, los retos a considerar fueron múltiples:

1) Mantener en cuarentena prolongada a una población mayoritariamente pobre que depende del trabajo diario para subsistir va a resultar difícil, aun sabiendo que sin cuarentena ni

aislamiento social las tasas de transmisión serán muy altas y la duración de la pandemia podría prolongarse en el tiempo.

2) Anticipar la llegada del brote anual estacional de influenza y dengue que podría complicar el panorama epidemiológico de la región.

3) Prever los efectos sobre las tasas de contagio del descenso de las temperaturas con la llegada del invierno en los países del sur del continente.

4) Enfrentar un problema de salud pública de tal magnitud en un escenario de limitados recursos económicos podría comprometer la aplicación de adecuadas estrategias de prevención, la necesaria realización a gran escala de test de diagnóstico rápido, lo cual se considera de vital importancia para rastrear el virus, comprender la epidemiología local y suprimir la transmisión; y, el adecuado cumplimiento de protocolos de tratamiento ambulatorio e intrahospitalario.

5) Asumir las consecuencias a mediano y largo plazo de las medidas antes mencionadas sobre economías vulnerables y en muchos casos ya comprometidas. (3)

Podrá América Latina soportar la carga que un problema de salud pública como este, representará para sus sistemas de salud y las consecuencias económicas a mediano y largo plazo si la situación se prolonga en el tiempo. Aunque las respuestas están lejos de estar claras, algo en lo cual todos coincidimos es que debemos prepararnos para librar una batalla para la cual necesitaremos de apoyo financiero y cooperación internacional, asesoría en materia de salud pública por parte de grupos de expertos, sociedades científicas y organismos nacionales e internacionales competentes, una intensa labor de educación y asistencia financiera para la población general y tal vez lo más importante, el concurso y la adecuada protección de nuestro recurso más preciado: el talento, entrenamiento, experiencia, mística de trabajo y conocimiento de nuestros académicos, científicos, investigadores y de todo el personal de salud (médicos, enfermeras, paramédicos, etc.) que como ha quedado demostrado ya en otros países, constituyen el mejor recurso y la herramienta más valiosa en la lucha para limitar los alcances de la pandemia por COVID-19. (3)

En enero del 2020. Se evidencio en un estudio prospectivo de 61 pacientes con infección por SARS-CoV 2 en el Hospital de Ditan de Beijing, realizado por Liu y et al. La disminución del recuento de linfocitos se relacionó con el progreso de la enfermedad. El índice de neutrófilos-linfocitos (NLR) es un factor más significativo que afectaba la incidencia de enfermedad grave y tenía un valor predictivo significativo de mortalidad. Además, según el NLR y la estratificación por edad, la incidencia de enfermos graves con $NLR \geq 3.13$ y edad ≥ 50 años fue del 50% y 9.1% en la edad ≥ 50 y $NLR < 3.13$ pacientes, por lo que sugirió en este estudio, la aplicación temprana de NLR con la edad fue beneficiosa para el manejo de la clasificación de los pacientes y el alivio de la escasez de recursos médicos (4)

En enero y febrero 2020. Un estudio retrospectivo con 21 pacientes, realizado por Chen y et al. Evidenciaron que en casos graves de neumonía por SARS-CoV 2, hubo disminución de los linfocitos T CD4+ y CD8+ por debajo de los límites inferiores ($0.4 \times 10^9/L$), al igual que una sobreexpresión de IFN- γ por las células T CD4. Por lo que se concluyó que dichos parámetros podrían predecir la gravedad del pródromo de la enfermedad (5,6)

Estudio del 12 de marzo al 25 de mayo del 2020 realizado por Basbus y et al. Cohorte retrospectiva de 131 pacientes con COVID-19 confirmado. Se analizaron las características basales de la población, la asociación del $INL \geq 3$ con COVID 19 grave y la tasa de mortalidad de la enfermedad. La mediana de edad fue de 52 años, 54% fueron hombres. En 21 pacientes se encontraron criterios de gravedad, 9 de ellos requirieron ventilación mecánica. Presentó $INL \geq 3$ el 815 (18/21) de los pacientes graves y el 33% (36/110) de los pacientes leves ($OR=8.74$, IC de 95%; 2.74-27.86; $p < 0.001$). La edad y la hipertensión se asociaron con enfermedad grave. La mortalidad observada en la cohorte fue del 7%. En 7 de 9 pacientes fallecidos se observó un $INL \geq 3$ ($p=0.03$). El INL, en conjunto con otros predictores, podría usarse como un marcador pronóstico temprano dada la alta accesibilidad y el bajo costo de la prueba. (7).

Epidemiología.

Desde la actualización de la OPS / OMS sobre el nuevo coronavirus publicada el 14 de febrero de 2020, y hasta el 28 de febrero de 2020, se han notificado 34.562 casos adicionales de COVID-19 en todo el mundo, incluyendo 1.475 muertes adicionales. Veinticinco nuevos países informaron casos de COVID-19 por primera vez. Entre el 31 de diciembre de 2019 y el 28 de febrero de 2020, se han notificado 83.631 casos confirmados por laboratorio de COVID-19, incluidas 2.858 muertes, en 51 países. La mayoría de los casos (94%) y muertes (98%) están en China y dentro de China, la provincia de Hubei presenta la mayoría de los casos (83%) y las muertes (96%). El número de casos reportados en China y potencialmente en otros países es probablemente una subestimación, si consideramos la capacidad de las pruebas diagnósticas y los criterios y el alcance de la definición de caso, junto con la aparición de casos leves y asintomáticos. (8)

Fuera de China, 50 países en las 6 Regiones de la OMS han informado casos confirmados: la Región del Pacífico Occidental (WPRO, 8 países, excluyendo China), la Región Sudeste (SEARO, 4 países), la Región de las Américas (AMRO, 4 países), la Región Europea (EURO, 22 países), la Región del Mediterráneo Oriental (EMRO, 10 países) y la Región de África (AFRO, 2 países). Además, han ocurrido 705 casos, incluidas 4 muertes, asociados con el crucero Diamond Princess. La mayoría de los casos reportados en las regiones EMRO y EURO tienen antecedentes de viajes a Irán e Italia, respectivamente. (8)

Desde la última actualización, dos nuevos países de la región notificaron por primera vez casos confirmados de COVID-19: Brasil (1) y México (2); los 3 casos tenían antecedente de viaje a Lombardía, Italia, antes de la aparición de los síntomas. Entre el 21 de enero y el 28 de febrero, fueron notificados 33 casos confirmados de COVID-19 en cuatro (4) países: los Estados Unidos de América (15 casos), Canadá (15 casos, incluido uno caso presumiblemente confirmado), Brasil (1 caso) y México (2 casos). (8)

El primer caso confirmado de COVID-19 en los Estados Unidos de América se informó el 21 de enero de 2020, desde entonces y hasta el 28 de febrero, se ha reportado un total de 459 personas bajo investigación (PUI, por sus siglas en inglés) que fueron detectadas y diagnosticadas en los Estados Unidos de América, incluidos 15 casos confirmados en 6

estados (Arizona, California, Illinois, Massachusetts, Washington y Wisconsin). De los 15 casos confirmados, 12 estaban relacionados con viajes y 3 ocurrieron por transmisión de persona a persona. Uno de estos casos, en el estado de California no tenía una fuente conocida de infección o contacto con un caso conocido de COVID-19, lo que indica una posible diseminación en la comunidad. Además, ha habido 3 personas repatriadas desde Wuhan, China, y 44 personas repatriadas desde el Crucero Diamond Princess, que han resultado positivos para COVID-19. (8)

El primer caso confirmado en Canadá se informó el 25 de enero de 2020. Hasta el 28 de febrero, se habían notificado 15 casos confirmados en Canadá de COVID-19 (incluido un caso probable de confirmación), en las provincias de Ontario (7), Columbia Británica (7), y Quebec (1). Entre los casos confirmados, el sitio de transmisión en 2 casos está bajo investigación, 2 se debieron a la transmisión de persona a persona entre contactos cercanos de casos confirmados, 3 estuvieron expuestos en Irán y los 8 restantes tenían antecedentes de viaje a China. Ninguna de las personas repatriadas de Wuhan, China o el crucero Diamond Princess han dado positivo a las pruebas de laboratorio una vez que llegaron a Canadá. (8)

El primer caso confirmado en Brasil se informó el 26 de febrero de 2020. Este caso es en un hombre de 61 años, residente del municipio de São Paulo, estado de São Paulo, con antecedentes de viajes a la región de Lombardía en Italia y que tenía síntomas leves. El caso no informó contacto conocido con un caso sospechoso de COVID-19. Además, según el Ministerio de Salud de Brasil al 28 de febrero, hay un total de 182 casos sospechosos, en 16 unidades federales. (8)

Los primeros casos confirmados en México se informaron el 28 de febrero de 2020: un caso en la Ciudad de México y el otro en el Estado de Sinaloa. Ambos casos tenían antecedentes de viaje a la región de Lombardía en Italia antes del inicio de los síntomas. Esta es una situación en evolución y hay información pendiente. (8)

El 25 de febrero se publica un informe sobre los hallazgos de la epidemia en China, los más importantes el punto máximo con una crisis entre el 23 de enero y el 2 de febrero seguido de una disminución constante, probando que el uso agresivo de la cuarentena era lo correcto. El día 27 de febrero diagnostica el primer caso de COVID-19 en México, en Ciudad de México

(CDMX), a las pocas horas se diagnostica un segundo caso positivo en el estado de Sinaloa, ambos pacientes coincidieron en un viaje reciente a Italia. El 9 de marzo Italia extiende medidas de cuarentena estrictas a todo el país. El 11 de marzo la OMS declara el brote de coronavirus como una pandemia. El 19 de marzo por primera vez desde el comienzo del brote, no se reportan nuevos casos en Wuhan y en la provincia de Hubei. El 20 de marzo Italia reporta 6000 casos nuevos y 627 muertes en 24 horas. El 26 de marzo Estados Unidos se convierte en el país con mayor número de casos conocidos en el mundo, mismo día en que el Hospital Civil de Culiacán atiende al primer paciente con diagnóstico confirmatorio por PCR-RT para COVID-19, posterior a este acontecimiento, el 8 de abril, esta unidad médica es designada como “Hospital COVID”, de esa manera dedicando sus recursos humanos y físicos al cuidado exclusivo de pacientes con dicha enfermedad en el estado durante la pandemia. En México a finales del mes de abril, el número de casos confirmados de COVID-19 fue de 27,887. Hecho importante en el estado de Sinaloa ya que debido a la festividad del día del niño una cantidad inmensurable de familias decidieron ignorar las medidas preventivas para salir a obtener alimentos para festejar dicho día, este hecho se vio reflejado a mediados de mayo donde hubo un aumento en el número de casos a las 2 semanas de dicho suceso (coincidiendo con el estimado periodo de incubación del SARS-CoV-2). De ellos 1228 casos pertenecen al estado de Sinaloa el cual es actualmente la sexta entidad federativa con mayor número de casos (siendo los primeros cinco: CDMX, Estado de México, Baja California, Tabasco y Veracruz) de los cuales, 763 pertenecen al municipio de Culiacán representando el municipio con mayor número de contagios en el estado. (9)

Prevalencia.

La tendencia evoluciono de tal manera que hacia el 31 de mayo se encontró una prevalencia global de 5, 934,936 casos confirmados, el continente americano aportando alrededor del 66%, de los mismo, con 367,116 defunciones identificadas, con una tasa de letalidad global de 6.2%. En México el mismo día, las cifras oficiales de la secretaría de salud mostraron 90,664 casos confirmados acumulados, con 9,930 defunciones, con datos homólogos en el estado de Sinaloa a razón de 2969 casos confirmado y 456 decesos, respectivamente. 68 pacientes de COVID-19 en un Hospital de Sinaloa México Villagrán-Olivas K.A. Rev Med

UAS; Vol. 10: No. 2. Abril-junio 2020 ISSN 2007-8013. Dichas cifras podrían no reflejar el panorama en su totalidad, esto debido a la imposibilidad de lograr identificar al universo de los pacientes infectados con limitaciones metodológicas, financieras, espaciotemporales y de otras índoles. (9)

Ciudad de México con un Tasa nacional de 15.27, Michoacán con una tasa de 2.63, colocándose dentro de los 19 estados con una incidencia de 0-10.0. (10)

Hasta el 03 de junio del 2021 en México se reporta casos positivos a nivel nacional de 2, 611,679, con defunciones de 241,220; colocando a Michoacán con un total de 5,867 defunciones: 50.64% hombres y 49.36 % mujeres. Casos confirmados de 48, 787: 23.90% hospitalizados y 76.10 % ambulatorios. (11)

Definiciones operacionales de Enfermedad Respiratoria Viral

Caso sospechoso: Persona de cualquier edad que en los últimos 10 días haya presentado al menos uno de los siguientes signos y síntomas mayores: tos, fiebre, disnea (dato de gravedad) o cefalea* Acompañados de al menos uno de los siguientes signos o síntomas menores: Mialgias, Artralgias, Odinofagia, Escalofríos, Dolor torácico, Rinorrea, Anosmia, Disgeusia, conjuntivitis.

*En menores de cinco años de edad, la irritabilidad puede sustituir la cefalea.

Caso confirmado: Persona que cumpla con la definición operacional de caso sospechoso y que cuente con diagnóstico confirmado por la Red Nacional de Laboratorios de Salud Pública reconocidos por el INDRE. (12)

Cuadro clínico.

La visión clínica en los pacientes infectados por SARS-CoV 2 es amplia, incluye desde casos asintomáticos hasta neumonías graves e incluso la muerte. Las características clínicas de los primeros 425 casos confirmados tenían una mediana de edad de 59 años, con rangos en 15 a 89 años, 56% eran hombres, y en un inicio no se reportó ningún menor de 15 años. Antes del primero de enero 69% de los pacientes que presentaron neumonía tuvieron exposición a los mercados húmedos de Wuhan; sin embargo, en el transcurso de los días la asociación fue disminuyendo e incrementaron el número de casos de antecedentes de contactos con enfermos e incluso con personas asintomáticas, de igual forma se reportó un incremento de casos en personal de salud.

Se demostró la transmisión de una persona a otra y se sabe que el mecanismo de transmisión de una persona a otra es mediante gotas respiratorias y contacto cercano, la transmisión fecal-oral también se ha sugerido y recientemente se ha propuesto un mecanismo de transmisión vertical. Se estima un número básico de reproducción R_0 de 2.2 (95% IC, 1.4 a 3.9), lo que nos indica que por cada persona infectada habrá transmisión a otras 2.2 personas (número similar al de la influenza). El periodo de incubación varía de 2 a 21 días, con mayor frecuencia entre tres y siete días.

La información de mayor relevancia clínica se ha establecido con respecto a los pacientes que desarrollaron neumonía: los primeros 99 casos confirmados tenían una edad promedio de 55 años, y 51% de los pacientes presentaban una comorbilidad, las más frecuentes fueron enfermedades cardiovasculares y cerebro vasculares y 33% presentó alguna complicación, principalmente síndrome de distrés respiratorio agudo. En otra serie de 138 pacientes hospitalizados con neumonía, se ingresaron 36 pacientes a terapia intensiva (26.1%) por disfunción orgánica, en comparación con los pacientes que no ingresaron a terapia intensiva fueron significativamente mayores en edad (mediana, 66 años versus 51 años; $p < 0.001$) con un tiempo medio desde el inicio de los síntomas hasta su ingreso a terapia intensiva de 10 días. Los síntomas que se han reportado en particular son fiebre, tos seca, disnea, mialgias y fatiga, menos frecuente confusión, cefalea, dolor faríngeo, Rinorrea, dolor abdominal, diarrea, náuseas y vómitos. Con respecto a estudios de laboratorio se observan leucocitos en valores normales o bajos, linfopenia, elevación de enzimas hepáticas, y elevación de enzimas musculares. Las radiografías de tórax muestran afectación intersticial, más notable en el

pulmón periférico. En el caso de las tomografías se define mejor la afectación pulmonar con imágenes en vidrio despulido y áreas de consolidación segmentarias en ambos pulmones, aunque un estudio de imagen normal no descarta la infección y hasta el momento se desconocen las secuelas imagenológicas a largo plazo. (13)

Factores de riesgo.

Existen 3 componentes para la amplia difusión de un virus: la fuente de infección, la ruta de transmisión y susceptibilidad. El SARS-CoV2, aunque con origen zoonótico, se trasmite de persona a persona. El grupo más susceptible de enfermar son personas de edad avanzada, hombres y que tengan comorbilidades; diabetes, hipertensión arterial, obesidad, enfermedades cardiovasculares o compromiso de su sistema inmune. En ellos la enfermedad es más rápida y severa. Esto se asocia a alteraciones de la inmunidad, debidas a fallos en factores protectores del cromosoma X y a las hormonas sexuales masculinas, que son inmunodepresoras. (14)

La COVID- 19 por la presencia de infecciones asintomáticas, formas subclínicas, elevada replicación viral, es lo que la hace epidémica mucho más que en otros coronavirus y el alto grado de plasticidad y recombinación genética. Su genoma ARN, relativamente grande, aumenta las probabilidades de mutaciones adaptativas y no existe inmunidad previa en las personas. (14)

Dentro de los factores predictores de mal pronóstico:

- 1.- Edad avanzada: más de 60 años
- 2.- Factores de comorbilidades: enfermedades pulmonares de base (asma, enfisema pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica), hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares, cáncer, inmunodeficiencias y otras infecciones.
- 3.- Elevación de indicadores en sangre de inflamación y daño celular: Ferritina, Proteína C reactiva, Eritrosedimentación acelerada, Lactato deshidrogenasa, índice de neutrófilo/linfocito.
- 4.- Replicación viral: alta carga viral (elevado número de virus en las secreciones respiratorias).
- 5.- Aparición de complicaciones: infecciones bacterianas sobreañadidas (comunes o nosocomiales) y otras (14).

Etiología.

El agente etiológico de la COVID-19 pertenece a los β -coronavirus subtipo Sarbecovirus, familia Coronaviridae, orden Nidovirales del reino Riboviria. Son virus ARN de cadena sencilla envueltos con un diámetro de 80-120 nm. Puede infectar humanos y algunos animales. El ARN genómico está cubierto, poliadenilado y asociado con proteínas de la nucleocápside, dentro de un virión envuelto. La envoltura está provista de la típica glicoproteína superficial S, que da al virus su característica apariencia de corona.

Los coronavirus hCoV-229E, OC43, NL63, y HKU1 circulan con frecuencia y producen enfermedades respiratorias leves. Las infecciones severas son producidas por 2β -coronavirus. El SARS-CoV aislado entre el 2002-2003 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS) y el MERS-CoV causante del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS), aislado en el 2012.

Los orígenes evolutivos el CoV-19 no están claros y su evolución molecular aún se estudia. Se sugirió que saltó de murciélagos a humanos, pero otros animales también pueden ser transmisores. De esta forma se convirtió en el séptimo coronavirus que puede infectar al humano. Aunque tiene una letalidad muy inferior comparado con el SARS-CoV (9.6%) y el MERS-CoV (34.4%), tiene una mayor transmisibilidad e infectividad. A la luz de los conocimientos actuales se descubrió que las secuencias genéticas de las cadenas proteicas del nCoV-19 tienen una mínima variación genética con los aislados humanos, algo inesperado para los virus ARN de rápida evolución. Los virus aislados de los pacientes tienen una alta similitud en sus secuencias, por lo que todo esto sugiere que el surgimiento de este virus fue un evento reciente y su paso a los humanos un evento único y nuevo. (14)

La COVID-19 es una enfermedad altamente contagiosa iniciada por la unión de la proteína S del virus con la enzima convertidora de angiotensina 2(ACE2), presentes en las células diana, seguida por la entrada viral mediante fusión de membranas. Se sugiere que la proteína S es uno de los principales antígenos, aunque la proteína N de la nucleocápside, es la más abundante e inmunodominante. La ACE2 se expresa en células bronquiales, del epitelio tubular renal y del intestino delgado, por lo que estos tejidos pueden ser blanco de la infección. El tropismo de estos virus parece regularse por la disponibilidad y actividad de las proteasas. De forma natural pueden adaptarse y multiplicarse en varios tipos celulares, dentro de un organismo e incluso entre especies. (14)

Fases clínicas del COVID 19 y fases de la respuesta inmune

Según la evolución de la COVID- 19 se puede dividir en estadios que, al sincronizarse con las etapas de la respuesta inmune permite identificar y definir cuándo y cual estrategia inmunoterapéutica pudiera emplearse de forma eficaz y segura. Se puede dividir en etapa infecciosa, que dura 1 semana; y etapa inflamatoria, que comienza después. Aunque no se conoce bien las condiciones de los diferentes cursos clínicos, estos enfoques pudieran orientar a predecir el avance de la enfermedad hacia la severidad o el fallo del sistema inmune. (14)

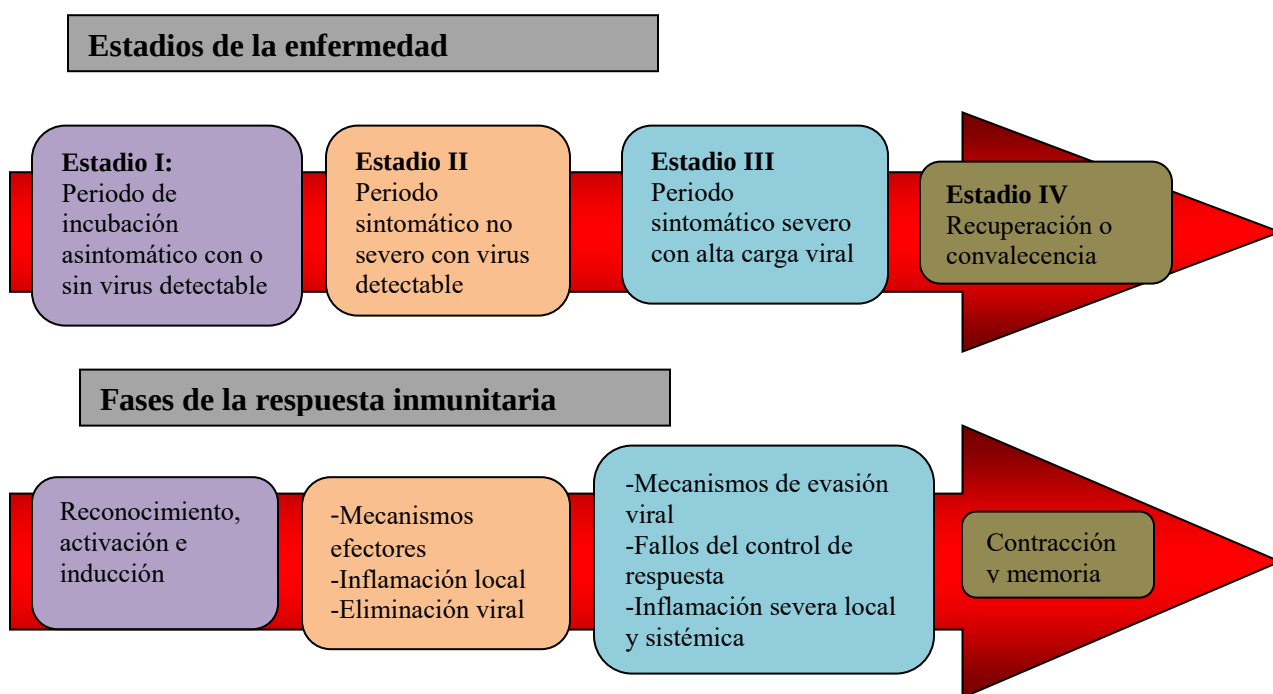


Figura 1. Estadios de la enfermedad.

Se identifica una primera etapa del COVID 19, que se caracteriza por una infección del tracto respiratorio superior, acompañado de fiebre, fatiga muscular y dolor. Las náuseas o los vómitos y la diarrea son poco frecuente en esta etapa inicial de la enfermedad. La segunda etapa se caracteriza por la aparición de disnea y neumonía. La tercera etapa se caracteriza por un cuadro clínico de agravamiento dominado por una tormenta de citoquinas y el consecuente estado hiperinflamatorio que determina consecuencias locales y sistémicas provocando vasculopatía arterial y venosa en el pulmón con trombosis de los pequeños vasos y evolución

hacia lesiones pulmonares graves hasta SDRA y en algunos casos a la coagulación intravascular diseminada (CID). El daño cardíaco y renal agudo, la sepsis y las infecciones secundarias fueron las otras complicaciones reportadas con mayor frecuencia en esta fase. La cuarta etapa se caracteriza por la muerte o la recuperación. La mortalidad se asocia a edad avanzada, presencia de comorbilidades, mayor gravedad de la enfermedad, empeoramiento de la insuficiencia respiratoria, niveles elevados de dímero D y proteína C reactiva, recuentos bajos de linfocitos e infecciones. (15)

Tratamiento.

Actualmente, ningún tratamiento es muy eficaz para manejar la infección por SARS-CoV 2, pero las clases de fármacos que se utilizan principalmente incluyen agentes antivirales, inhibidores de la inflamación, heparinas de bajo peso molecular, plasma e inmunoglobulinas hiperinmunes. Con base en las características patológicas y las diferentes etapas clínicas de COVID-19, los investigadores clínicos están usando y probando una variedad de tratamientos posibles. En las primeras etapas de las infecciones por SARS COV2, los agentes antivirales podrían prevenir la progresión de la enfermedad, mientras que los agentes inmunomoduladores más antivirales parecen mejorar los resultados clínicos en pacientes con COVID 19 crítico.

En pacientes con COVID 19 de moderado a grave, las clases de fármacos que se utilizan son agentes antivirales, inhibidores de la inflamación/fármacos antirreumáticos, heparinas de bajo peso molecular, plasma e inmunoglobulinas hiperinmunes.

Los agentes antivirales son útiles para inhibir la progresión clínica y las complicaciones de COVID-19. Se necesitan estudios futuros para identificar dianas específicas que inhiban el ciclo de vida del SARS COV2 para prevenir su replicación y que, si se usan temprano, podrían evitar las complicaciones características del COVID-19. Se encontró mejoría clínica y de supervivencia en pacientes tratados con plasma e inmunoglobulinas hiperinmunes. Los inhibidores de la inflamación (en particular anti IL6, anti IL1, inhibidores de las quinasas Janus) son candidatos valiosos para el tratamiento de COVID 19 en sus etapas avanzadas.

Los ensayos clínicos en curso deberían confirmar la seguridad y eficacia, y determinar la COVID 19 etapa en la que estos tratamientos tienen el mayor beneficio en términos de regresión de la enfermedad. (15)

Antibióticos.

Aunque no siempre se recomienda en las neumonías víricas un óptimo y eficaz régimen de antibiótico ayuda a prevenir o controlar las infecciones bacterianas secundarias y sepsis. Los macrólidos como la azitromicina son eficaces para prevenir las infecciones pulmonares en pacientes con neumonías virales, además de tener efecto antiinflamatorio en las vías respiratorias. (16)

Agentes antivirales.

Varios inhibidores de la proteasa (darunavir, atazanavir) que se utilizan actualmente para tratar el VIH podrían inhibir la replicación viral del SARS CoV2 inactivando las proteasas, que son fundamentales para la replicación.

Lopinavir/ritonavir (LPV/r)

Se utiliza principalmente en pacientes con COVID 19 con síntomas menos graves y en las primeras etapas de la enfermedad, manejados tanto en casa como en el hospital.

La OMS suspendió el estudio de estos fármacos debido a la escasa reducción de la mortalidad de los pacientes hospitalizados en comparación con la atención estándar con una dosis de 400 mg de lopinavir con 100 mg de ritonavir 2 veces al día por 14 días. Varios institutos nacionales no recomiendan su uso. (17)

Medicamentos inmunomoduladores.

Numerosas pruebas experimentales y clínicas han demostrado que una parte importante del daño causado por el virus está relacionado con una respuesta inflamatoria alterada y, en algunos pacientes, con una liberación anormal de citosinas proinflamatorias como la interleucina 6 (IL6), interferón gamma y factor de necrosis tumoral alfa. De aquí la utilización de fármacos antiinflamatorios (especialmente anticuerpos monoclonales).

Tocilizumab.

El fármaco más utilizado en la terapia de COVID 19 fue Tocilizumab anticuerpo monoclonal recombinante de clase IG G1 (anticuerpo dirigido contra el receptor IL6). Estudios TESE y EMPACTA demostraron el papel de este fármaco en la reducción del riesgo de la ventilación mecánica invasiva o de muerte en pacientes con neumonía grave. Otro estudio COVACTA se opuso a estos resultados concluyendo que no hubo mejoría del estado clínico ni reducción en la mortalidad. (17)

Baricitinib.

Es un inhibidor de las cinasas Janus (enzimas implicadas en la traducción de la señal mediada por citoquinas. El objetivo principal es evaluar la eficacia de baricitinib para disminuir la necesidad de ventilación invasiva después de 7 y 14 días de tratamiento. Según la guía española la dosis es de 4 mg una vez al día durante 7 y 14 días, pacientes mayores de 75 años de edad una dosis de 2 mg al día. No concluyente su uso. (17)

Anakinra.

Es un antagonista del receptor de IL- 1 humano recombinante indicado para la artritis reumatoide (AR) y los síndromes periódicos asociados a la criopirina. Actúa inhibiendo las citosinas proinflamatorias IL-1 α e IL-1 β . En estudios anteriores, se demostró que Anakinra es eficaz en el tratamiento de síndrome de activación de macrófagos (SAM), que se presenta como una tormenta de citosinas fulminante. Lo que puede sugerir un papel de la Anakinra en la lucha contra los síntomas del síndrome de liberación de citosinas (SRC) en pacientes con COVID-19. Anakinra se administró por vía subcutánea a 100mg /12 horas desde el día 1 al día 3, luego a 100 mg/24 horas desde el día 4 al día 10.

El reanálisis de los datos de un ensayo controlado aleatorizado de fase III reveló que el bloqueo del receptor de IL-1 con anakinra se asoció con una mejora significativa en la supervivencia de los pacientes con sepsis. Actualmente no hay ensayos clínicos controlados publicados que respalden la eficacia o seguridad de Anakinra en el tratamiento de COVID-19. En una pequeña serie de casos de nueve pacientes con neumonía COVID-19 de moderada a grave, el uso de Anakinra fue bien tolerado y eficaz para mejorar los marcadores clínicos y biológicos. (18)

Remdesivir.

Inicialmente llamado GS-5734 es un análogo de adenosina que tiene una actividad antiviral de amplio espectro contra varios virus, como el virus sincitial respiratorio, el virus Nipah, el virus Ébola (EBOV), el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) y el virus severo. Síndrome respiratorio agudo Coronavirus-1 (SARS-CoV-1).

El remdesivir es un profármaco e inhibe las ARN polimerasas virales cuando se metaboliza intracelularmente a un análogo de ATP. Remdesivir es el fármaco candidato reutilizado más prometedor que ha demostrado un efecto inhibitor constante tanto in vitro como in vivo contra el SARS-CoV1, MERS-CoV y SARS-CoV-2. La dosis recomendada actual de remdesivir es en bolo de 200 mg IV diluidos en solución salina 0.9% o dextrosa al 5% que se administrará durante 60 minutos el día 1, seguido de 100mg IV diluidos en 60 minutos durante los próximos 9 días. Los estudios en animales indicaron claramente que la administración temprana de remdesivir era más eficaz como en otras enfermedades virales agudas.

Remdesivir parece tener un perfil de seguridad óptimo, aunque su eficacia en el tratamiento de COVID-19 parece tener un resultado mixto en este momento. El jurado aún está deliberando y los ensayos futuros deberían aclarar aún más su rentabilidad, en particular cuando se disponga de los resultados de los ensayos directos con otros medicamentos reutilizados de bajo costo. (19)

Corticoesteroides.

Son una clase de hormonas esteroideas sintéticas que se producen en la corteza suprarrenal de los individuos sanos. La dexametasona es un compuesto esteroide perteneciente a los glucocorticoides, la utilización hasta ahora no son concluyente, son prometedores con hallazgos que sugieren que a dosis bajas a moderadas podría reducir la tasa de mortalidad en pacientes graves.

El grupo de la dexametasona, la mortalidad fue un tercio menor en pacientes ventilados y un quinto menor en sujetos tratados con oxígeno. (20)

Cloroquina e hidroxiclороquina.

Es una quinina que se utiliza para tratar la malaria. Pueden inhibir la etapa de preentrada del virus ocupando los receptores celulares (ACE 2), donde la proteína S de la espiga del virus puede unirse e impedir la endocitosis.

Son fármacos de actividad antiviral que también tienen actividad inmunomoduladora que podría potenciar sinérgicamente el efecto antiviral in vivo. Los resultados del estudio mostraron que cada uno de estos fármacos solos o en combinación con un macrólido se asoció con un mayor riesgo de aparición (clínicamente significativa) de arritmias ventriculares y un mayor riesgo de arritmias ventriculares, muerte intrahospitalaria. Este resultado se asoció con la toxicidad cardiovascular de la cloroquina y la hidroxiclороquina, particularmente por su relación conocida con la inestabilidad eléctrica caracterizada por la prolongación del intervalo QT. (21)

Anticoagulantes

Los pacientes hospitalizados por COVID-19 tienen un mayor de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (ETE V), en especial aquellos ingresados en las unidades de cuidados intensivos (UCI).

Se consideran factores de mayor riesgo trombótico en los pacientes con COVID-19 los siguientes: Formas de COVID-19 grave con las siguientes alteraciones: Proteína C Reactiva > 150mg/L, Dímero D >1500 ng/mL, Ferritina >100 ng/mL, Linfocitopenia 40 pg/mL, Dímero D >3000ng/ml.

Antecedentes personales o familiares de enfermedades trombótica venosa, antecedentes personales de enfermedad trombótica arterial.

Trombofilia biológica conocida, cirugía reciente, terapia hormonal sustitutiva. (22)

Dosis profiláctica	Función renal	
	Aclaramiento de creatinina >30 mL/min	Aclaramiento de creatinina <30 mL/min
Enoxaparina	<80 kg: 40 mg/24 hrs s.c 80-100 kg: 60 mg/24 hrs s.c >100 kg: 40 mg /24 hrs s.c	< 80 kg: 20 mg/24hrs s.c >80 kg/24 hrs s.c
Tinzaparina	< 60 kg: 3500 UI/24 hrs s.c > 60 kg: 4500 UI/24 hrs s. c	< 60 kg: 3500 UI/24 hrs s.c > 60 kg: 4500 UI/24 hrs s. c
Bemiparina	3500 UI / 24 hrs s. c	2500 UI / 24 hrs s.c

Nuevas moléculas.

Se desarrollaron dos moléculas capaces de bloquear la enzima proteasa que permite la replicación del SARS CoV2: las moléculas 11^a y 11b. Para verificar la actividad inhibidora de la enzima, el equipo de investigación evaluó la capacidad de estas moléculas para interferir con la actividad del SARS CoV 2 en cultivos celulares in vitro. Ambas moléculas mostraron una actividad anti SARS CoV2 satisfactoria en cultivo celular. Ninguno de los compuestos provocó una citotoxicidad significativa. Estudio respaldaron que 11^a y 11b tenían un efecto antiviral aceptable sobre el SARS CoV2. (23)

Anticuerpos terapéuticos.

Los anticuerpos extraídos de la sangre de pacientes recuperados sirven como una alternativa terapéutica que actualmente se encuentra en estudio.

Se estima que la dosis de anticuerpos crítica para el tratamiento de una persona afectada por el SARS-CoV2 requiere de la eliminación de los anticuerpos de al menos tres pacientes que se han recuperado de la infección por el SARS-CoV2. El corto período entre la pandemia y el tratamiento en consideración significa que actualmente hay pocas pruebas disponibles sobre la seguridad y eficacia del uso de inmunoglobulinas plasmáticas e hiperinmunes en el tratamiento de pacientes con infecciones por SARS- CoV2. El plasma de convalecientes representa una terapia experimental y de emergencia ya utilizada para otras enfermedades. (23)

Índice de Neutrófilos/Linfocito o Índice de Zahorec.

La presentación clínica de la enfermedad, denominada COVID-19, varía desde una forma leve y autolimitada de la enfermedad hasta insuficiencia orgánica múltiple y muerte.

Las poblaciones de glóbulos blancos (monocitos, linfocitos y neutrófilos) juegan un papel crucial en la respuesta inflamatoria sistémica a infecciones graves, lesiones, politraumatismos y shock. Los recuentos diferenciales de glóbulos blancos se pueden medir fácilmente, están disponibles, son rentables y fiables y, por lo tanto, se pueden utilizar como índice de gravedad de la respuesta inmunitaria. Un marcador disponible de forma rutinaria de la respuesta inflamatoria sistémica es la relación neutrófilos-linfocitos (NLR).

Un marcador disponible de forma rutinaria de la respuesta inflamatoria sistémica es el NLR, que resulta del cociente entre el recuento absoluto de neutrófilos y linfocitos de un hemograma completo. La mayoría de los casos graves de COVID-19 presentan recuentos de linfocitos bajos, recuentos de leucocitos y NLR más altos, así como porcentajes más bajos de monocitos, eosinófilos y basófilos. La evidencia acumulada sugiere que en un subgrupo de pacientes que presentan COVID-19 grave puede haber una respuesta hiperinflamatoria subyacente que impulsa una tormenta de liberación de citosinas que resulta en falla multiorgánica y muerte. Esta nueva forma de síndrome tromboinflamatorio obstructivo microvascular se ha propuesto como la fisiopatología subyacente a esta respuesta hiperinflamatoria. Este síndrome tromboinflamatorio endotelial progresivo también puede afectar el lecho microvascular de otros órganos vitales, lo que conduce a insuficiencia orgánica múltiple y muerte. (23)

Se presume que el INL refleja el equilibrio entre la respuesta inmunitaria innata (neutrófilos) y adaptativa (linfocitos). Los neutrófilos mediante la respuesta inflamatoria por numerosos mecanismos bioquímicos, entre ellos, la liberación de metabolitos de ácido araquidónico y factores agregantes de plaquetas, radicales libres citotóxicos derivados de oxígeno y enzimas hidrolíticas como mieloperoxidasa, elastasa y fosfatasa ácida. Los linfocitos T reguladores juegan un papel inhibitorio en la aterosclerosis, posiblemente al controlar y regular la respuesta inflamatoria. Por lo tanto, el INL refleja la neutrofilia de la inflamación y la linfopenia relativa de la respuesta al estrés inducida por cortisol. Es una medición más estable que los conteos celulares individuales, ya que éstos están más afectados en condiciones agudas que suelen cambiar sólo uno de ellos.

Se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$\text{INL} = \text{número de neutrófilos absolutos} / \text{número de linfocitos absolutos} \text{ (24).}$$

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La humanidad se enfrentó a un reto que no diferenciaba fronteras, ideologías, sistemas socioeconómicos, etnias, religiones o culturas. Una guerra que nos unió como especie biológica, en la que las armas fundamentales provienen de la investigación puesta al servicio de los sistemas de salud. En esta guerra los gobiernos y las organizaciones internacionales de salud definen la estrategia; mientras los sistemas de salud y las fuerzas del orden, de la mano de la ciudadanía, concretando las acciones y librando cada una de las batallas. (25)

El 30 de marzo, se decretó una emergencia de salud nacional en México, dada la evolución de casos confirmados y las muertes por la enfermedad. Esto condujo al establecimiento de medidas adicionales para su prevención y control, como la suspensión inmediata de actividades no esenciales en todos los sectores económicos del país durante un mes, hasta el 30 de abril.

El 21 de abril del 2020 se dio iniciada la fase 3 por COVID-19 en México, ya que se tuvo evidencia de brotes activos y propagación en el territorio nacional con más de mil casos. Las medidas tomadas en esta fase fueron la suspensión de actividades no esenciales del sector público, privado y social, así como la extensión de la Jornada Nacional de Sana Distancia hasta el 30 de mayo. (26)

En el Hospital General de Zona con Medicina Familiar No. 12, no se contaba con datos reales sobre el índice de neutrófilos/linfocitos como factor pronóstico en los pacientes con COVID-19 derechohabientes, por lo que fue necesario recolectar datos y obtener resultados del análisis, con la finalidad de conocer el porcentaje del índice de neutrófilos/linfocitos en nuestra población y contar con una base de información que nos permitió saber la magnitud real del problema e incidir a través de programas de prevención.

Nuestro primer caso fue el 02 de abril del 2020, con un total de 526 hasta el 31 de diciembre de 145 sospechosos y 381 confirmados, con un promedio en los últimos tres meses (octubre, noviembre, diciembre) de 40 pacientes por mes.

La Enfermedad Respiratoria Viral por SARS-CoV2 es un problema de salud pública a nivel mundial que obligo a los profesionales de la medicina a conocer mejor la patología viral y así poder detectar en forma oportuna, a aquellos derechohabientes que clínicamente podían cursar con una evolución complicada. Es indiscutible que el diagnóstico temprano es factor fundamental para mejorar las posibilidades de supervivencia, con lo cual se disminuye el costo económico y social que representa la atención de los casos avanzados; por lo que es importante establecer estrategias que permitan revertir las cifras. De ahí la pregunta planteada.

JUSTIFICACIÓN.

Esta investigación fue conveniente, como se refiere en la literatura es una enfermedad recién descubierta considerada como pandemia, su prevalencia fue en aumento y aunque se conoce la prevalencia nacional, es conveniente que en los hospitales tenga su propia base de datos que permita conocer el impacto real de esta enfermedad y con ella tomar decisiones encaminadas a la prevención, conocer el impacto del índice de neutrófilos/linfocitos como factor pronóstico en nuestra población ayudara a mejorar el tratamiento integral de los pacientes en un futuro, permitiendo conocer desde su ingreso que pacientes pueden presentar una evolución tórpida.

Es un problema que impacta tanto en lo económico como en lo médico a toda una institución de salud por su alto costo, el conocer más a fondo este aspecto permitió realizar mejores decisiones al respecto en beneficio de los pacientes, conocer el panorama real y tener una base de datos estadística de esta entidad en el HGZMF No. 12 ya que es uno de los municipios que más casos presento, colocándolo en los primeros lugares en el estado de Michoacán.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el porcentaje del Índice de Neutrófilos/linfocitos como factor pronóstico en los pacientes con COVID-19 en el HGZMF No. 12?

HIPÓTESIS

El Índice de Neutrófilos/linfocitos es factor pronóstico en pacientes con COVID-19 adscritos al HGZMF No. 12

OBJETIVOS.

Objetivo general:

Determinar el porcentaje del Índice de Neutrófilos/linfocitos como factor pronóstico en los pacientes con COVID-19 en el HGZMF No. 12.

Objetivos específicos:

Determinar la edad, género, diabetes mellitus, hipertensión arterial, tabaquismo, obesidad, antecedentes de enfermedad pulmonar.

Obtener un análisis exploratorio de los factores de riesgo para COVID-19 que predomina en la población.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño de estudio

- Tipo de estudio: Cuantitativo
- Control de asignación a los factores de estudio: Observacional.
- Secuencia y/o temporalidad: Transversal, se realizó una sola evaluación del fenómeno de interés.
- Método de observación: Descriptivo.
- Cronología de la recolección de datos: Retrospectivo, se recabó la información del expediente.

**Tipo de investigación por objetivos:*

Básica _____ Aplicada X Tecnológica _____

**Tipo de investigación según la metodología:*

Exploratoria _____ Comparativa no experimental X Experimental _____

**Área de investigación:*

Biomédica _____ Clínica X Epidemiológica _____ Socio médica _____
Servicio de salud _____ Farmacológica _____ Farmacología Clínica _____
Tecnología en seres humanos _____

**Disciplinas o especialidades comprendidas en la investigación:*

- Especialista en urgencias médicas, Medicina familiar

Lugar donde se desarrollará y Periodo que abarca

Se realizó en el hospital general de zona con unidad de medicina familiar.

Periodo comprendido del mes de abril a diciembre del 2020

Población de estudio:

La población de estudio fueron todos los pacientes con estadio II de enfermedad por SARS COV2 del HGZ/MF No. 12 de abril a diciembre del 2020, que son en promedio de 381 personas entre hombres y mujeres. La muestra representa el 100% de pacientes registrados en la base de datos del HGZ/MF No. 12, Lázaro Cárdenas. Para la selección de los integrantes de la muestra de estudio se utilizó el método no probabilístico intencional.

Estimación del tamaño de la muestra:

El tamaño de la muestra se determina mediante la fórmula de población finita, es decir tamaño de población conocida. La población registrada es de 381 pacientes con diagnóstico positivo para SARS CoV2 en el HGZ/MF No. 12 de abril a diciembre 2020.

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

Donde N= Total de la población. Z alfa= 1.96 al cuadrado. P= Proporción esperada (en este caso 5%= 0.05). q= 1-p (1-0.050= 0.95). D= Precisión (use un 5%)

$$\frac{381 \times 3.8416 \times 0.05 \times 0.95}{0.0025 (381) + 3.8416 \times 0.05 \times 0.95} = \frac{69.523356}{0.22771975} = 305.30$$

$$0.0025 (381) + 3.8416 \times 0.05 \times 0.95 = 0.22771975$$

Tipo de muestreo: Probabilístico

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de SARS CoV2 en estadio II
- Pacientes que cuenten con expediente clínico completo
- Los datos obtenidos serán confidenciales

Criterios de no inclusión:

- Expedientes que no contengan todos los datos necesarios
- Expedientes que no se encuentren

Criterios de eliminación:

- Pacientes que no tengan expediente clínico

DEFINICION DE VARIABLES:

- **Variable Dependiente:**

COVID-19 por SARS CoV 2

- **Variable Independiente:**

Índice de Neutrófilos-linfocitos

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Unidad de medida
COVID-19	Es la enfermedad infecciosa causada por el coronavirus SARS-CoV2	Estadio I: Periodo de incubación, asintomático con o sin virus detectable. Estadio II: Periodo sintomático no severo con virus detectable. Mecanismos efectores, inflamación local y eliminación viral. Estadio III: periodo sintomático con alta carga viral. Mecanismos de evasión viral, fallos de control de respuesta, inflamación severa local y sistémica.	Cualitativa	1.- Si 2.- No
Índice neutrófilos/linfocitos	Es el cociente entre el número absoluto de neutrófilos y el número absoluto de linfocitos y constituye un novedoso marcador de inflamación subclínica con valor pronóstico en enfermedades cardiovasculares, oncológicas e infecciosas.	Relación de Neutrófilos/Linfocitos	Cuantitativa	Riesgo bajo < 3.13 Riesgo alto ≥ 3.13
Peso	Peso específico de un cuerpo	Peso en kilogramos	Cuantitativa	(Kg)

Diabetes mellitus	Paciente con niveles de glucemia en ayunas mayores de 110 mg/dl	Paciente con tratamiento hipoglucemiante	Cuantitativa	1.- 5-10 años 2.-11-20 años 3.- Más de 20 años
Hipertensión arterial	Paciente con niveles de tensión arterial: sístole mayor de 140 mmHg y diástole mayor de 90 mmHg	Paciente con tratamiento antihipertensivo	Cuantitativa	1.- 5-10 años 2.-11-20 años 3.-Más de 20 años
Tabaquismo	Intoxicación aguda o crónica producida por el consumo abusivo de tabaco.	¿Fuma o ha fumado? Nunca A veces Frecuentemente Siempre	Cualitativa	1.- Nunca 2.-A veces 3.Frecuentemente 4.-Siempre
Antecedentes de patología pulmonar	Antecedentes de algún tipo de enfermedad que afecta los pulmones y otras partes del aparato respiratorio	¿Sí o No? Asma EPOC Tuberculosis Cáncer pulmonar	Cualitativa	1.- Asma 2.- EPOC 3.- Tuberculosis 4.- Ca. pulmonar
Edad	Duración de la existencia del individuo desde el nacimiento medida en unidades de tiempo.	Años cumplidos	Cuantitativa	1.- 18-28 años 2.- 29-39 años 3.- 40-50 años 4.- Más de 50 años
Sexo	Grupo de condiciones y características biológicas, que dan femenino y masculino	Condición biológica que diferencian a la mujer y al hombre	Cualitativa	1.- Femenino 2.- Masculino

DESCRIPCIÓN OPERATIVA

Previo autorización del protocolo por el Comité Local de Ética e investigación en salud (R-2021-1603-002) se procedió a realizar lo siguiente:

Primera etapa: Se realizó un oficio a la Dirección del HGZMF No. 12 pidiendo autorización para la obtención de la información a través de las bases de datos del servicio de ARIMAC (**anexo 1**). Se localizarán todos los expedientes que cumplan los criterios de selección y que además se encuentren cautivos en el Hospital General de Zona con Medicina Familiar No. 12 afiliados al Instituto Mexicano del Seguro Social.

Segunda etapa: Previo autorización del HGZMF No. 12 para la obtención de la información de la base de datos del servicio de ARIMAC y los expedientes de los pacientes con criterios de inclusión (**anexo 2**) el cual contiene tres rubros; el primero factores sociodemográficos: edad, sexo, fecha de ingreso. El segundo rubro sobre factores de riesgo clínicos: peso, diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, portador de alguna patología pulmonar y tabaquismo. Tercer rubro referente sobre los datos de la biometría hemática a su ingreso.

Tercera etapa: Se realizó una reunión con el cuerpo directivo del HGZMF No. 12 para dar a conocer los resultados del proyecto.

RECURSOS:

Recursos humanos.

Investigadores:

- Residente de medicina familiar, **Gustavo Camacho González**. Investigador principal *R3* de Medicina Familiar del HGZ/MF No. 12, Lázaro Cárdenas, Michoacán.
- **Skarlet Ramírez Cortez**. Investigador Principal. Especialista en Urgencias médicas, CCEIS del HGZ/MF No. 12. Asesor metodológico.

Recursos materiales.

- Una computadora.
- Una impresora.
- Copias de los cuestionarios a aplicar.
- Insumos de papelería: hojas, lápices, plumas.

Recursos económicos.

- Impresiones de los cuestionarios.
- Copias de cuestionarios.
- Se utilizará los expedientes y base de datos de ARIMAC del HGZ/ No. 12

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se utilizó estadística descriptiva: Los resultados se muestran en medias $\pm$ desviación estándar para las variables continuas, mientras que las categóricas en frecuencias.

Para establecer asociación se utilizó la Correlación de Pearson y la chi-cuadrada y el riesgo mediante Regresión Logística bivariada. Todos los cálculos se realizaron con el paquete estadístico SPSS versión 23 para Windows. Se considero de significancia estadística a un valor de $p < 0.05$.

CONSIDERACIONES ÉTICAS.

El Protocolo fue enviado al Comité Local de Investigación para su aprobación y realización. El presente estudio es considerado como de riesgo mínimo para el sujeto de estudio de acuerdo con Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, publicada en el Diario Oficial de la Federación el 07 de febrero de 1984 y se da cumplimiento a los artículos 13 y 14, del Título Segundo y de acuerdo al artículo 17 de la misma ley, así como los lineamientos de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre Principios Éticos para las Investigaciones Médicas en Seres Humanos (27, 28).

Se localizó el expediente y se obtuvieron los datos a través de la hoja de recolección diseñada (anexo 2) protección de sus datos personales.

RESULTADOS:

Se estudio 329 pacientes ambos sexos. De ellos 96 (29.2 %) fueron mujeres y 233 (70.8) hombres. La edad promedio en años fue de 57 ± 13 años. La tabla 1 muestras los resultados de las variables clínicas y bioquímicas de la población estudiada acorde a su desenlace. En cuanto al IMC encontramos que, la prevalencia más alta de SARS CoV2 se dio en sujetos con Sobrepeso 34.9% (n= 115), continuando en forma descendente con Obesidad GI con un 27.6% (n= 91), Obesidad GII 15.1% (n= 50), Peso normal en el 13.3% (n= 44), con Obesidad GIII en el 8.2% (n= 27) y, por último, Peso bajo 0.6% (n= 2). De igual manera, se pudo examinar que de los pacientes fallecidos 48.3% (n= 159), la mayor prevalencia fue en los que tenían Sobrepeso 31.4% (n= 50). La edad promedio de los pacientes fallecidos fue de 62 años ± 18 , siendo menos en los que sobrevivieron, 52 años ± 13 . Se demostró así, que la edad y el Índice N/L ($p < 0.0001$) fueron mayores en los pacientes que fallecieron por COVID-19. La tasa de mortalidad se ubicó en el 48.3 %.

Tabla 1. Variables clínicas y bioquímicas de la población estudiada.

Variables	Fallecidos	Vivos	Valor de p
Edad (años)	62 ± 18	52 ± 13	<0.0001
Peso (kg)	84 ± 18	82 ± 16	0.541
Talla (mts)	1.63 ± 0.9	1.65 ± 0.9	0.033
IMC (Kg/mts^2)	31.6 ± 6.4	30.3 ± 5.5	0.06
Índice N/L (relación)	14.9 ± 9.2	9.3 ± 6.5	<0.0001

IMC= Índice de masa corporal; Índice N/L= Índice neutrófilos/linfocitos.

La tabla 2 muestra el análisis univariado de la población estudiada. El género en el que más fallecimientos se vieron fue en el masculino 48.5% (n= 113), con respecto a que fue el género con mayor predominancia en la muestra con 70.8% (n= 233). Del total de pacientes analizados (n= 329), solo 27.7% (n= 92) tenían Diabetes, y, de ellos 56 % (n= 51) fallecieron y 44% (N=41 sobrevivieron). La Hipertensión estuvo presente en 40.4% (n= 133), de los cuales 63.2% (n= 84) fallecieron, mientras que 36.8% (n= 49) sobrevivieron. El tabaquismo presente mostró una menor significancia, ya que éste solo estuvo en 5.8% (n= 19) de los pacientes, de éstos 57.9% (n= 11) fallecieron.

Tener una edad ≥ 60 años ($\chi^2 = 37.148$, $p < 0.0001$), el ser hipertenso ($\chi^2 = 20.687$, $p = 0.003$) y tener en los estudios paraclínicos un índice N/L > 3 ($\chi^2 = 7.287$, $p = 0.006$), fueron factores de riesgo para el desenlace fatal en los pacientes con COVID-19.

Tabla 2. Asociación del desenlace fatal con el género, la edad, diabetes, hipertensión, fumar y el Índice N/L.

Variable	Vivos	Muertos	Valor de P
Genero			
M	120	113	0.510
F	50	46	
Edad			
≥ 60	47	97	<0.0001
< 60	123	62	
Diabetes			
SI	41	51	0.069
NO	129	108	
Hipertensión			
SI	48	84	<0.0001
NO	122	75	
Sobrepeso/obesidad			
SI	136	23	0.465
NO	147	23	
Fumador			
SI	11	8	0.267
NO	148	162	
Índice N/L > 3			
SI	153	155	0.006
NO	17	4	

Estas mismas variables permanecieron significativas en el análisis bivariado, edad ≥ 60 años, OR 3.902 IC95% 2.343-6.496, $p < 0.0001$, HTA OR= 2.263 IC95% 1.329-3.854, $p = 0.0003$ y el Índice N/L, OR= 4.485, IC95% 1.598-12.587, $p = 0.004$, como factores de riesgo independientes. (tabla 3)

Tabla 3. Modelo de regresión logística que incluye el género, la edad, diabetes, hipertensión, fumar y el Índice N/L como factores de riesgo para el desenlace fatal en los pacientes con COVID-19.

Variable	OR	IC95%	Valor de p
Sexo	.901	.530 – 1.532	0.701
Edad	3.902	2.343 – 6.496	<.0001
Diabetes	.911	.516 – 1.608	0.749
Hipertensión	2.263	1.329 – 3.854	0.003
Obesidad	1.385	.980 – 1.959	0.065
Tabaquismo	1.004	.368 – 2.735	0.994
Índice N/L	4.485	1.598 – 12.587	0.004

DISCUSIÓN:

En el estudio realizado en el HGZ/MF 12 se observó que un INL >3 , la edad ≥ 60 años y contar con hipertensión arterial fueron factores que favorecieron a un aumento de la mortalidad de los pacientes. Un INL elevado >3 se asoció a una evolución desfavorable en pacientes con COVID 19, lo que evidencia su potencial utilidad como marcador pronóstico en la población derechohabiente, en relación con lo observado en otros estudios con pacientes de China, Argentina y México.

En enero del 2020. Se evidencio en un estudio prospectivo de 61 pacientes con infección por SARS-CoV 2 en el Hospital de Ditan de Beijing, realizado por **Liu y et al.** La disminución del recuento de linfocitos se relacionó con el progreso de la enfermedad. El índice de neutrófilos-linfocitos (NLR) es un factor más significativo que afectaba la incidencia de enfermedad grave y tenía un valor predictivo significativo de mortalidad. Además, según el NLR y la estratificación por edad, la incidencia de enfermos graves fue del 50% con un NLR ≥ 3.13 y edad ≥ 50 años y 9.1% con NLR < 3.13 y edad ≤ 50 años, por lo que sugirió en este estudio, la aplicación temprana de NLR con la edad fue beneficiosa para el manejo de la clasificación de los pacientes y el alivio de la escasez de recursos médicos.

Estudio del 12 de marzo al 25 de mayo del 2020 realizado por **Basbus y et al.** Cohorte retrospectiva de 131 pacientes con COVID-19 confirmado. Se analizaron las características basales de la población, la asociación del INL ≥ 3 con COVID 19 grave y la tasa de mortalidad de la enfermedad. La mediana de edad fue de 52 años, 54% (N=71) fueron hombres y 46% (N=60) mujeres. En 21 pacientes se encontraron criterios de gravedad. De estos 21 pacientes se presentó INL ≥ 3 en el 81% (18/21) y solo el 33% (36/110) de los pacientes leves (81% Vs 33%. De 53 pacientes con hipertension e INL ≥ 3 se presentaron 41% (n=22) y de 78 pacientes con INL ≤ 3 se presentó 23% (N=18) y a mayor edad se asociaron con enfermedad grave. En 7 de 9 pacientes fallecidos se observó un INL ≥ 3 . El INL, en conjunto con otros predictores, podría usarse como un marcador pronóstico temprano dada la alta accesibilidad y el bajo costo de la prueba.

En julio del 2020 se realizó un estudio transversal analítico de pacientes hospitalizados por COVID-19 grave en centro médico nacional siglo XXI, hospital de especialidades, ciudad de México. El diagnóstico fue confirmado mediante PCR. Se analizaron 242 pacientes, siendo 68.6% sexo masculino y 31.4% femenino. Con promedio de edad de 55 años. Falleciendo el 34%, teniendo mayor edad de 62 años, mayor prevalencia de hipertensión arterial > 10 años, de los fallecidos tenían INL más alto (17.66) con respecto a los que sobrevivieron (0.03). Tuvieron resultado de que los pacientes que fallecieron tenían hipertensión arterial de más de 10 años de evolución, edad > 65 años e INL alto > 12 determinando que un resultado de INL >12 es un biomarcador accesible y útil para evaluar el riesgo de mortalidad en covid-19 grave en mexicanos.

Montalvo- González en abril y agosto 2020 en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional “Lic. Adolfo López Mateos”. La población estudiada se compuso de 57 sujetos, 61.4% (n = 35) fueron hombres y 38.6% (n = 22) mujeres. Con una tendencia en prevalencia de sujetos mayores a 50 años en 56.1% (n = 32) y menores de 50 años 43.9% (n=25), lo cual se considero en la literatura como un factor de riesgo para la mortalidad de los pacientes con SARS-CoV-2. Sobre el índice neutrófilos/linfocitos, el cual se ha asociado con la gravedad de la enfermedad y a la mortalidad, a su ingreso a urgencias el valor de INL fue de 13.87 (1.39-75.95) y en la UCI de 19.53 (0.81-85.15), en relación a la primera de las pruebas se observó que cuando los pacientes ingresaban al servicio de urgencias no mostraron diferencias significativas al compararse los egresos vivos con los fallecidos (p = 0.577); mientras que una vez que el paciente se encontraba en la UCI el panorama cambiaba drásticamente y estos datos mostraban una significancia estadística (p = 0.006). En tanto, la mortalidad final durante el seguimiento del estudio fue de 47.4% (n = 27); la mayoría de estos pacientes fue del sexo masculino con 60% (n = 21), con edad promedio 54.6 ± 10 , se detectó que un valor de INL de 10.35 muestra 80% de sensibilidad ante un evento fatídico.

Limitantes:

Durante la búsqueda de la información sobre los estudios de laboratorio y las variables de los pacientes no hubo limitantes.

CONCLUSIÓN:

El índice de neutrófilos/linfocitos es un parámetro fácilmente medible, disponible en los hospitales, rentable y confiable, que puede predecir la incidencia temprana de la enfermedad complicable por COVID-19, cuyo seguimiento continuo podría ser de gran utilidad para el diagnóstico, tratamiento y como factor pronóstico en los pacientes con enfermedad por SARS CoV2.

Consideramos que se requiere de futuros estudios con muestras de gran tamaño que permitan explorar la aplicabilidad del INL como estratificación de riesgo aunado a otros factores.

En nuestro hospital es el inicio de futuras investigaciones que nos permita realizar la relación del índice INL con otros factores de riesgo y biomarcadores, Dímero D, ferritina, proteína C reactiva que ayuden al diagnóstico, detección precoz y pronóstico de los pacientes con COVID-19 ya que este proyecto se enfocó más a determinar el INL.

RECOMENDACIONES:

Dentro de las recomendaciones sugeridas se encuentra el capacitar al personal médico para realizar el índice neutrófilos linfocitos en la atención de el módulo de atención de enfermedades respiratorias.

Realizar a todos los pacientes con datos de infección respiratoria estudios de laboratorio que incluyan por lo menos biometría hemática y prueba rápida para SARS-COV 2.

Realizar el índice neutrófilos linfocitos a todos los pacientes atendidos en módulo de respiratorio haciendo hincapié sobre los que cuentan con crónico degenerativos, diabetes tipo 2, hipertension arterial, obesidad, así como edad avanzada.

REFERENCIAS:

- 1.- Ramos C. COVID-19: La nueva enfermedad causada por un coronavirus. *Salud Pública de México*. 2020; 62 (2): 225-227.
- 2.- Trilla A. Un mundo, una salud: la epidemia por el nuevo coronavirus COVID-19 *One World, one health: The novel coronavirus COVID-19 epidemic*. *Med Clin Barc*. 2020; 154 (5): 175-177.
- 3.- Pierre R, Harris P. COVID-19 en América Latina: Retos y oportunidades. *Rev Chil Pediatr*. 2020; 91 (2): 179-182.
- 4.- Liu J, Liu Y, Xiang P, Pu L, Xiong H, Li C, Zhang M, Tan J, Xu Y, Song R, Song M, Wang L, Zhang W, Han B, Yang L, Wang X, Zhou G, Hang T, Li B, Wang Y, Chen Z, Wang X. Neutrophil to lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *J Transl Med*. 2020; 18(206): 1-12.
- 5.- Zhang G, Zhang J, Wang B, Zhu B, Wang Q, Qiu S. Analysis of clinical characteristics and laboratory findings of 95 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a retrospective analysis. *Respiratory Research*. 2020; 21(74): 1-10.
- 6.- Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, Wang T, Zhang X, Chen H, Yu H, Zhang X, Zhang M, Wu S, Song J, Chen T, Han M, Li S, Luo X, Zhao J, Ning Q. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 2020; 130(5): 2620-2629.
- 7.- Basbus L, Lapidus M, Martingano M, Puga MC, Pollan J. Índice Neutrófilo-Linfocito como factor pronóstico de COVID-19. *ISSN*. 2020; 80: 1-6.
- 8.- Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud. Actualización Epidemiológica: Nuevo Coronavirus (COVID-19). 28 de febrero de 2020. Washington, D. C: OPS/OMS; 2020. <http://www.paho.org>
- 9.- Villagrán KA, Torrontegui LA, Entzana A. Características clínico-epidemiológicas de pacientes de COVID 19 en un Hospital de Sinaloa, México. *Rev Med UAS*. 2020; 10(2): 65-79.
- 10.- COVID 19. Sinave. [Base de datos en internet]. México: Secretaria de Salud. [Citado 04 de junio de 2021]. Disponible en: www.gob.mx

- 11.- COVID 19. Tablero México [Base de datos en internet]. México: Dirección General de Epidemiología. [Citado 04 junio de 2021]. Disponible en: <http://coronavirus.gob.mx/datos/>
- 12.- COVID 19. Sinave. [Base de datos en internet]. México: Secretaría de Salud. [Citado 04 junio de 2021]. Disponible en: www.gob.mx
- 13.- Aragón R, Vargas I, Miranda MG. COVID-19 por SARS COV2 la nueva emergencia de salud. Rev Mex Ped. 2020; 86(6): 213-218.
- 14.- Suárez A, Villegas CA. Características y especialización de la respuesta inmunitaria en la COVID 19. Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM. 2020; 63(4): 07-18.
- 15.- Stasi C, Fallani S, Voller F, Silvestri C. Treatment for COVID-19: An overview. Eur J Pharmacol. 2020 Dec 15; 889: 173644. Doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173644. PMID: 33053381; PMCID: PMC7548059.
- 16.- Parasher A. Covid-19: Current understanding of its pathophysiology, clinical presentation and treatment. Postgrad Med J. 2021; 97: 312-320.
- 17.- Jirjees F, Saad A, Al Hano Z, Hatahet T, Obaidi H, Dallal Bashi Y. COVID 19 Treatment Guidelines: ¿Do they Really Reflect Best Medical Practices to Manage the Pandemic? Infect. Disp. Rep. 2021; 13:259-284.
- 18.- Rizk J, Kalantar K, Mehra M, Lavie C, Rizk Y, Forthal D. Terapia farmacoinmunomoduladora en COVID-19. Drogas. 2020, 80 (13): 1267-1292. Doi: 10.1007/s40265-020-01367-z
- 19.- Singh AK, Singh A, Singh R, Misra A. Remdesivir en COVID-19: una revisión crítica de farmacología, estudios preclínicos y clínicos. Diabetes Metab Syndr. 2020; 14 (4): 641-648. Doi: 10.1016/j.dsx.2020.05.018
20. - Ahmed M, Hassan A. Dexamethasone for the Treatment of Coronavirus Disease (COVID 19): a Review. SN Comprehensive Clinical Medicine. 2020: 1-10.
21. - Sarhan A, Ashour N, Al-Karmalawy A. The journey of antimalarial drugs against SARS-CoV2: Review article. Inform Med Unlocked. 2021; 24: 1-8.
- 22.- Sociedad Española de Trombólisis y Hemostasia. Recomendaciones de tromboprofilaxis y tratamiento antitrombotico en pacientes con COVID- 19. [Citado 08 de junio del 2021]. Disponible: <https://www.covid-19.seth.es/wp-content/uploads/2020/04/Recomendaciones-tromboprofilaxis-y-tratamiento-antitrombotico-pacientes-COVID-19.pdf>

- 23.- Jimeno S, Ventura P, Castellano J, García-Adasme S, Miranda M, Touza P, Lllana I, López-Escobar A. Prognostic implications of neutrophil-lymphocyte ratio in COVID-19. *Eur J Clin Invest.* 2021;51(1): 1-9. <http://doi: 10.1111/eci.13404>. PMID: 32918295.
- 24.- Copca DV, Álvarez JA, Santillán WJ, Ramírez R, López LR, López DS, Laguna M, López R, Martínez M, Reyes AE, Alba DL, Terán JO, Castro LJ. Relación entre síndrome metabólico e índice neutrófilo/linfocito. *Med Int Méx.* 2017 mar; 3(2): 195-203.
- 25.- Delgado JL, Pareja A, Aguilar P, Enriquez Y, Quiroz C, Valencia E. SARS- CoV2 y sistema inmune: una batalla de titanes. *Horiz Med.* 2020; 20(2): 82-88.
- 26.- Suárez V, Suarez M, Oros S, Ronquillo E. Epidemiología de COVID-19 en México: del 27 de febrero al 30 de abril de 2020. *Rev Clín Esp.* 2020: 5-10. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.05.007>
- 27.- Secretaría de Salud, Diario Oficial de la Federación. Ley General de Salud, Secretaría de Salud, 14 de junio de 1992.
- 28.- Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos (64^a Asamblea General, Fortaleza, Brasil), octubre 2013, punto 32.

anexo 1. Dictamen de aprobado



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Taller local de Investigación en Salud No. 1601,
HOSPITAL DONA RUMBO

Registro COFEPRIS 17 CE 16 182 028

Registro COFEPRIS COORDINATORIA IS CEI 861 2017903

FFCOP, febrero 12 de agosto de 2021

Dra. Scarlet Ramirez Cortez

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título: **INDICE DE NEUTROFILOS/LINFOCITOS COMO FACTOR PRONOSTICO EN PACIENTES COVID 19 DEL HGG/HF No. 12 DE LÁZARO CÁRDENAS** 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-2021-1601-002

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar de 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, deberá someter la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE //

PABLO JESÚS LEÓN
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 1601

Imprimé

IMSS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Anexo 2. CRONOGRAMA

Actividad	2021	2022				2023		
	Jul-dic.	Ene-Mar	Marzo	Mar-Jun	Jul-Dic	Ene-Mar	Abril	Mayo-Dic
Realización del anteproyecto								
Envío y aprobación del CLIES								
Inicio del protocolo								
Análisis de datos								
Discusión								
Trabajo final								
Realización del manuscrito								
Examen de grado								
Difusión en foro de investigación								

Anexo 3. -Hoja de recolección de datos

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL HGZ/MF No. 12 ESTUDIO: “Índice de Neutrófilos/Linfocitos como factor pronóstico en pacientes COVID 19 del HGZ/MF No. 12 de Lázaro Cárdenas” NOMBRE: _____ NUMERO DE AFILIACION: _____
FACTORES DE RIESGO SOCIO-DEMOGRAFICOS
Fecha de ingreso: _____
Edad en años: _____
Sexo 1. Femenino () 2. Masculino ()
FACTORES DE RIESGO CLINICOS
¿Cuánto pesa? _____ Kg ¿Cuánto mide? _____ metros
Año de diagnóstico de la diabetes mellitus _____ Años de evolución _____
Año de diagnóstico de la hipertensión arterial sistémica _____ Años de evolución _____
¿Fuma o ha fumado? 1. Nunca () 2. A veces () 3. Frecuentemente () 4. Siempre () Si fuma frecuentemente o siempre ¿Cuántos cigarrillos al día? _____
Portador de alguna patología pulmonar: Si () No () 1.- Asma () 2.- EPOC () 3.- Tuberculosis () 4.- Cáncer pulmonar () Especifique otra: _____
LABORATORIOS
Biometría hemática al ingreso Hb Leucocitos Plaquetas Neutrófilos Linfocitos
Índice neutrófilos/Linfocitos: Riesgo bajo: < 3.13 () Riesgo alto: > 3.13 ()