

UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES
POSTGRADO DE MEDICINA INTERNA

**ÍNDICE NEUTRÓFILO LINFOCITO vs PROTEÍNA C REACTIVA COMO
PREDICTORES DE SEVERIDAD Y MORTALIDAD EN PACIENTES CON
NEUMONÍA POR COVID-19**

www.bdigital.ula.ve
Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes, Marzo-
Diciembre 2021

Autor:

Dr. Franklin David Rincón Viloria.

Tutor: Dr. Ciro Angulo

Cotutora: Dra. Magaly Quiñonez

Mérida, agosto 2022

C.C. RECONOCIMIENTO-NO COMPARTIR

ÍNDICE NEUTRÓFILO LINFOCITO vs PROTEÍNA C REACTIVA COMO PREDICTORES DE SEVERIDAD Y MORTALIDAD EN PACIENTES CON NEUMONÍA POR COVID-19

INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES, MARZO-DICIEMBRE 2021

PROTOCOLO DE TRABAJO ESPECIAL DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

AUTOR:

Dr. Franklin David Rincón Viloria.

Médico Cirujano

Médico Residente del III año del Posgrado de Medicina Interna.

Facultad de Medicina. Universidad de los Andes.

Mérida. Edo Mérida. Venezuela.

TUTOR:

Dr. Ciro Angulo. Médico Internista- Intensivista.

Profesor Asistente de la Universidad de Los Andes

Especialista Adjunto del Servicio de Medicina Interna de Emergencia

Departamento de Medicina del IAHULA

CO -TUTORA:

Dra. Magaly Quiñonez. Médico Internista.

Profesora Asistente de la Universidad de Los Andes

Especialista Adjunto del Servicio de Medicina Interna

Departamento de Medicina del IAHULA

ASESOR METODOLÓGICO

Dra. Mariflor Vera

Profesora de la Universidad de Los Andes

ÍNDICE DE CONTENIDO

Introducción	9
Planteamiento del Problema.....	12
Justificación de la Investigación	13
Objetivos de la Investigación	14
Antecedentes de la Investigación	16
Bases Teóricas.....	21
Materiales y métodos	31
Población y muestra	31
Criterios de inclusión	32
Criterios de exclusión	32
Sistema de variables	32
Aspectos éticos	33
Analisis de datos	33
Factibilidad	34
Resultados.....	35
Discusión	44
Conclusiones y recomendaciones	49
Referencias bibliograficas	51
Anexos	56

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Criterios diagnósticos SDRA Berlin 2012.....	27
Tabla 2 Prediccion de SAFI a traves de PAFI	27
Tabla 3 Caracteristicas demográficas.....	35
Tabla 4 Esquema de vacunación	36
Tabla 5 Número de dias de hospitalización	37
Tabla 6 Asociación de INL-PCR y mortalidad.....	41
Tabla 7 Distribución de INL-PCR y desenlace.....	41

www.bdigital.ula.ve

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1 Distribución de la población de acuerdo con procedencia	36
Gráfico 2 Esquema de vacunación.....	36
Gráfico 3 Distribución del rango de días del inicio de los síntomas hasta la hospitalización	37
Gráfico 4 Relación INL-PCR con interfases.....	38
Gráfico 5 Relación de INL-PCR y fases COVID-19	39
Gráfico 6 Correlación SAFI INL-PCR dia 0-1.....	39
Gráfico 7 Correlación SAFI INL-PCR dia 2-7.....	39
Gráfico 8 Correlación SAFI INL-PCR dia 0-14 o más.....	40
Gráfico 9 Curva ROC capacidad discriminativa INL-PCR	40
Gráfico 10 Distribución de INL- condición de egreso.....	42
Gráfico 11 Distribución de PCR-condición de egreso.....	42

www.bdigital.ula.ve

Agradecimientos:

A Dios por guiar mi camino, darme fuerza y poner en mi camino personas que han sido cruciales para todo mi desarrollo personal y académico.

A mis Padres por ser fuente infinita de amor incondicional, amistad, comprensión paciencia y apoyo. Por ellos y para ellos cada logro y cada acierto. A mis abuelas Carmen Alicia mi segunda madre, mi eterna y gran protectora y Oliva Martínez mujer regia que siempre brindó su bendición y cuidado para mi Padre y para mí.

A mi hermano, colega, cómplice, compinche Andrés Ricardo Rincón quien día a día me llena de orgullo y camaderería, y al pequeño de la casa Fernando Rincón quien tiene en su rostro la tranquilidad y promesa de un buen porvenir.

A la ilustre Universidad de los Andes y todos sus docentes por brindar una segunda casa y por generar profesionales para sacar adelante nuestro país.

A todos mis docentes desde el inicio de mi formación universitaria, y docentes de postgrado, con especial cariño a la Dra. Magaly Quiñones inspiración y guía para generaciones de médicos y especialistas; al Dr. Ciro Angulo por su guía y compañerismo.

A la Dra. Nataly Del Valle Abreu Quintero quien está llena de virtudes, calidad humana, academia, y fraternidad, al Dr. José Manuel Plaza por cada enseñanza y guía como médico y amigo.

A mis Compañeros de postgrado quienes durante 3 años se volvieron más que compañeros una familia. A ellos les deseo el mejor de los futuros y celebraré sus logros como míos. A todos aquellos amigos y personas que han dejado huella especialmente a Solmairy Molina por todo el apoyo incondicional, por todo el cariño. A todos, muchas gracias.

RESUMEN

ÍNDICE NEUTRÓFILO LINFOCITO vs PROTEÍNA C REACTIVA COMO PREDICTORES DE SEVERIDAD Y MORTALIDAD EN PACIENTES CON NEUMONÍA POR COVID-19 EN EL INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES, MARZO-DICIEMBRE 2021.

La infección por COVID-19 es producida por el virus SARS COV-2, que se transmite principalmente a través de exposición a microgotas o aerosoles, ingresando a la célula mediante la unión de la proteína spike (S) al receptor de angiotensina 2 (ACE2), que se localiza en el epitelio nasal, bronquial y neumocitos, en etapas posteriores de la enfermedad, se acelera la replicación viral, y conforme aumenta la respuesta inflamatoria, se traduce en el desarrollo de falla respiratoria cuya predicción se establece a través de biomarcadores. El objetivo principal del estudio fue evaluar el índice neutrófilo linfocito versus proteína C reactiva como predictores de severidad y mortalidad en pacientes con neumonía por COVID-19 durante el periodo marzo - diciembre de 2021 en el Instituto autónomo hospital universitario de los Andes (IAHULA) Mérida- Venezuela. Metodología: se trata de un estudio retrospectivo, de cohorte transversal de tipo observacional descriptivo. Resultados: la muestra estuvo constituida por 623 pacientes, de los cuales fueron excluidos 225, obtenido muestra definitiva de 398 pacientes; la patología fue más frecuente en el género masculino 54.3% (216), se registró una media de edad 63 ± 15 años, observándose una mayor frecuencia en los intervalos de 61 a 70 años, con 26.63% (106); El 81.60% (325) no aportó dato de vacuna 10.3% (41) manifestaron ser vacunados. El promedio de días de hospitalización fue de 2 a 9 días (254). La PCR fue de 80.28 ± 7.57 en fase severa, 42.3 ± 15.86 en fase moderada y 38.99 ± 13.42 en fase leve siendo estadísticamente significativo con $p = 0.000$ y para el INL 14.90 ± 6.26 en fase severa, 11.25 ± 3.98 en fase moderada, y 7.67 ± 1.95 en fase leve con una $p=0.451$ sin significancia estadística, con IC 95. La curva ROC, para establecer la capacidad discriminativa de ambas pruebas PCR e INL, mostró PCR el área bajo la curva fue de 0.703, demostrando mayor sensibilidad 80% IC 95 0.86-0.74 y especificidad de 69% IC 95 0.76-0.64 y para el INL área bajo la curva de 0.578 con menor sensibilidad 74% IC 95 0.82-0.6 y baja especificidad 30% IC 95 0.30-0.25. La PCR de ingreso tuvo una media 48.48 y de egreso 17.62 en los pacientes con mejoría, media de 91.37 de ingreso y 110 de egreso en los pacientes con desenlace fatal con $p < 0.000$, INL tuvo una media 10.5 de ingreso y 10.06 de egreso en los pacientes con mejoría y 15.83 de ingreso y 20.46 de egreso en los pacientes con desenlace fatal. Conclusión: La PCR constituye el biomarcador con más utilidad para predecir severidad, debido a que un valor elevado se relacionó con aumento de los requerimientos de oxígeno, independientemente de la fase y su valor aumentó dramáticamente en los pacientes que presentaron desenlace fatal, de forma directamente proporcional. Palabras claves: biomarcadores, severidad, inflamación, mortalidad, INL, PCR

ABSTRACT

NEUTROPHIL LYMPHOCYTE INDEX vs C-REACTIVE PROTEIN AS PREDICTORS OF SEVERITY AND MORTALITY IN PATIENTS WITH COVID-19 PNEUMONIA AT THE INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES, MARCH-DECEMBER 2021.

COVID-19 infection is caused by the SARS COV-2 virus, which is transmitted mainly through exposure to droplets or aerosols, entering the cell by binding the spike (S) protein to the angiotensin 2 receptor (ACE2).), which is located in the nasal and bronchial epithelium and pneumocytes, in later stages of the disease, viral replication is accelerated, the epithelial barrier is altered and as the inflammatory response increases, it translates into the development of respiratory failure whose prediction is established through biomarkers.

The main objective of the study was to evaluate the neutrophil lymphocyte index versus C-reactive protein as predictors of severity and mortality in patients with COVID-19 pneumonia during the period March - December 2021 at the Instituto Autónoma Hospital Universitario de los Andes (IAHULA) Mérida. - Venezuela. Methodology: this is a retrospective, cross-sectional cohort study of a descriptive observational type. Results: the pathology was more frequent in the male gender 54.3% (216), a mean age of 63 ± 15 years was recorded, observing a higher frequency in the intervals of 61 to 70 years, with 26.63% (106); 81.60% (325) did not provide vaccine information, 10.3% (41) stated that they had been vaccinated. The average number of days of hospitalization was 2 to 9 days (254). The CRP was 80.28 ± 7.57 in the severe phase, 42.3 ± 15.86 in the moderate phase and 38.99 ± 13.42 in the mild phase, being statistically significant with $p = 0.000$ and for INL 14.90 ± 6.26 in the severe phase, 11.25 ± 3.98 in moderate phase, and 7.67 ± 1.95 in mild phase with $p=0.451$ without statistical significance, with CI 95. The ROC curve, to establish the discriminative capacity of both CRP and INL tests, showed CRP the area under the curve was 0.703, showing greater sensitivity 80 % CI 95 0.86-0.74 and specificity of 69% CI 95 0.76-0.64 and for INL area under the curve of 0.578 with less sensitivity 74% CI 95 0.82-0.6 and low specificity 30% CI 95 0.30-0.25. The CRP at admission had a mean of 48.48 and at discharge 17.62 in patients with improvement, mean of 91.37 at admission and 110 at discharge in patients with fatal outcome with $p < 0.000$, INL had a mean of 10.5 at admission and 10.06 at discharge in patients with improvement and 15.83 admission and 20.46 discharge in patients with fatal outcome. Conclusion: CRP is the most useful biomarker to predict severity, because a high value was related to increased oxygen requirements, regardless of the phase, and its value increased dramatically in patients who presented fatal outcome, directly proportional.

Keywords: biomarkers, severity, inflammation, mortality, INL, CRP

INTRODUCCIÓN

Desde finales del 2019, en la provincia de Wuhan-China se identificó un virus causante de neumonías las cuales rápidamente evolucionaban a síndrome de distres respiratorio (SDRA). Al cabo de unas semanas este se propagó a lo largo del todo el continente y posteriormente fuera de sus fronteras siendo catalogado como pandemia por la organización mundial de la salud (OMS) en el mes de marzo de 2020. Esto generó una serie de medidas de confinamiento que intentaron limitar el contagio; sin embargo, no fue posible por características propias del virus y su alta capacidad de contagio. Desde su aparición más de 425.982.441 personas han sido contagiadas, se ocuparon todas las camas de unidades de cuidados intensivos (UCI), siendo necesaria la ampliación en muchos centros asistenciales y más de 5.890.994 de personas han fallecido.¹⁻³

En América latina el primer caso de COVID-19 fue registrado en Brasil en el mes de febrero de 2020, rápidamente en menos de un mes se registraron casos en todo el continente Sur Americano. Este proceso fue acelerado por factores como el transporte aéreo, y el periodo asintomático de la enfermedad; especialmente en los viajeros que regresaban a sus países de origen o realizaban transacciones comerciales.⁴ La enfermedad llegó a Venezuela y al estado Mérida en el mes de marzo de 2020. Desde entonces se evidenció un comportamiento epidemiológico de incidencia de la enfermedad, similar a los países vecinos de Latinoamérica.

Para la fecha se han reportado en el país 511.073 contagios confirmados y 5.609 muertes.⁵ En los centros asistenciales del país designados como centinelas; el Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA) ha reportado a través del departamento de Epidemiología aproximadamente 13.091 usuarios atendidos en el triaje respiratorio de los cuales 3.098 pacientes han sido hospitalizados como sospechosos, 6.265 pacientes sintomáticos respiratorios y 3.728 otros diagnósticos, para el año 2021.⁶

El virus se transmite principalmente a través de exposición a microgotas o aerosoles, ingresando a la célula mediante la unión de la proteína spike (S) al receptor de angiotensina 2 (ACE2), que se localiza en el epitelio nasal, bronquial y neumocitos, sus mecanismos fisiopatológicos, contribuyen a generar linfopenia, similar a otros escenarios de infecciones virales⁷; en etapas posteriores de la enfermedad, se acelera la replicación viral, se altera la barrera epitelial y conforme aumenta la respuesta inflamatoria, ingresan monocitos y neutrófilos a la célula endotelial y espacio aéreo. Esta inflamación mononuclear intersticial y edema, se traduce en el desarrollo de falla respiratoria.⁷⁻⁸

El período promedio de incubación es de cinco (5) días, al cabo de este tiempo, la gran mayoría de los pacientes desarrollan síntomas leves, tales como tos, cefalea, fiebre, mialgias, diarrea, o permanecerán asintomáticos.⁸ Mientras que una minoría se presentarán con neumonía grave, SDRA, falla multiorgánica y muerte. La proporción de pacientes que requieren ingreso a las unidades de cuidados intensivos se encuentra en un rango comprendido entre 2% a 10% que es la capacidad operativa de las UCI a nivel mundial.

Ante este panorama, se ha establecido el uso de biomarcadores predictores de severidad útiles para definir la derivación de pacientes a las unidades de cuidados intermedios e intensivos, así como para definir pronóstico. Algunos de estos marcadores tan sensibles y específicos no se encuentran disponibles en todos los centros asistenciales por lo cual se hace necesaria la valoración de marcadores que se encuentren disponibles en la mayoría de ellos.⁹

El índice neutrófilos/linfocitos (INL) se calcula a través del recuento diferencial de los leucocitos obtenidos del hemograma simple, no requiere técnicas especiales y predice gravedad, ha sido utilizado en el pasado para otras entidades nosológicas y reflejan de forma indirecta el estado inflamatorio del paciente, así mismo la proteína c reactiva (PCR) es segregada en el hígado ante inflamación aguda, infección o degradación tisular en el organismo.¹⁰⁻¹¹⁻¹² El incremento en los procesos inflamatorios se

debe al aumento de concentración plasmática de IL-6; Se ha descrito que un incremento de los niveles séricos de PCR se asocia con un aumento en los mecanismos de explosión respiratoria del neutrófilo durante la infección; por lo cual se hace necesaria determinar la capacidad discriminativa entre ambas pruebas.¹³

Por esta razón se realizó este estudio para evaluar el índice neutrófilo linfocito versus proteína C reactiva como predictores de severidad y mortalidad en pacientes con neumonía por COVID-19 durante el periodo marzo – diciembre de 2021, en el Instituto autónomo hospital universitario de los Andes (IAHULA), Mérida- Venezuela.

www.bdigital.ula.ve

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El COVID-19 es una enfermedad respiratoria contagiosa causada por el virus SARS CoV-2, que se transmite de una persona a otra a través de microgotas y aerosoles que se dispersan cuando la persona infectada tose, habla o estornuda. A pesar de las medidas de confinamiento, en el mes de marzo de 2020, se comenzaron a registrar casos en Venezuela, lo cual generó la designación de hospitales centinelas para el manejo de pacientes con infección por COVID-19; registrando aumento de casos, dada la gran transmisibilidad y las características propias de los virus, lo cual promovió el aumento del número de hospitalizaciones en áreas de cuidados intermedios, e intensivos.²

Esta situación planteó la necesidad de establecer mesas de trabajo a través de comités, a fin de contar con herramientas para diagnóstico temprano y manejo apropiado de la enfermedad, generando así protocolos institucionales. Estos protocolos se han modificado con el paso del tiempo, apoyados en los estudios internacionales, que sugieren la utilización de biomarcadores para predecir pronóstico y gravedad. Dentro de ellos se tienen PCR, ferritina, linfopenia, trombocitopenia, IL-6, dímero D, LDH, troponina T, tiempo de protrombina, fibrinógeno, así como hallazgos o patrones imagenológicos en la tomografía axial computarizada y la ecografía pulmonar.¹⁴ Sin embargo; en nuestro medio existen dificultades para la adquisición de algunos marcadores de laboratorio por sus altos costos y menor disponibilidad en el mercado.

El INL y la PCR, han sido empleados desde hace más de tres (3) décadas como marcadores tempranos de inflamación.¹⁵ considerándose como indicadores económicos, rápidamente disponibles y fácilmente reproducibles. Por esta razón se plantea este estudio para evaluar el índice neutrófilo linfocito vs proteína C reactiva como predictores de severidad y mortalidad en pacientes con neumonía por COVID-19 durante el periodo

marzo – diciembre de 2021, en el Instituto autónomo hospital universitario de los Andes (IAHULA), Mérida- Venezuela.

FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

En función del planteamiento antes descrito surgen las siguientes interrogantes, para las cuales esta propuesta de investigación debe buscar respuesta.

¿Cuáles son las características demográficas: edad, sexo, procedencia, ocupación, estado civil de los pacientes con neumonía por COVID-19?

¿Cuánto tiempo transcurre desde el inicio de la sintomatología hasta el momento del ingreso al IAHULA?

¿Cuál es el esquema de vacunación para COVID-19 en los pacientes hospitalizados con Neumonía por COVID-19?

¿Existe relación entre el INL y PCR con las fases del COVID-19?

¿Cuál es la relación entre el INL y PCR con requerimientos de oxígeno a través de las diferentes interfaces?

¿Cuál es la relación entre la SAFI con el INL y la PCR?

¿Cuál es la sensibilidad y especificidad del INL y PCR como factor pronóstico y de severidad en los pacientes con neumonía por COVID-19?

JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

La mayor parte de los pacientes con COVID-19, que ingresan a los servicios hospitalarios tienen como elemento común la presentación clínica, con síntomas moderados o severos. Sin embargo, algunos de ellos evolucionan a estado crítico y son referidos a las áreas de cuidados intensivos, donde se evidencian complicaciones como insuficiencia respiratoria, SDRA, shock séptico, tromboembolismo pulmonar (TEP) y/o falla multiorgánica³, aumentando así la probabilidad de desenlace fatal. Están documentados una serie de biomarcadores que se utilizan para categorizar a

los pacientes y poder derivar a las distintas unidades de atención, los mismos son costosos, y no están al alcance de todos los pacientes por lo cual se hace necesario utilizar un método sencillo y de fácil acceso en los centros de atención.¹⁴

El INL es una medida de inflamación sistémica y se ha utilizado para el pronóstico de sepsis, infecciones respiratorias, pancreatitis, infarto agudo de miocardio, preclampsia, entre otros.¹⁰⁻¹¹ De allí que constituye un medio sencillo, económico y práctico asequible a todos los pacientes que ingresan a las emergencias como un paraclínico de rutina, siendo reproducido cuantas veces sea necesario. Así mismo la PCR ha sido empleada desde hace más de tres (3) décadas, como marcador inflamatorio de utilidad, es por ello que se hace necesario comparar la capacidad discriminativa del INL versus la PCR.¹⁵ los cuales podrían brindar información crucial para optimizar la clasificación y derivación a las distintas unidades de los pacientes en función a la severidad así como determinar si sus valores establecen pronóstico.

www.bdigital.ula.ve
OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

Objetivo General

- Evaluar el índice neutrófilo linfocito versus proteína C reactiva como predictores de severidad y mortalidad en pacientes con neumonía por COVID-19 durante el periodo marzo - diciembre de 2021 en el Instituto autónomo hospital universitario de los Andes (IAHULA) Mérida-Venezuela.

Objetivos Específicos

- Describir las características demográficas: edad, sexo, procedencia, ocupación, estado civil de los pacientes con neumonía por COVID-19.
- Conocer esquema de vacunación para COVID-19 en los pacientes hospitalizados con Neumonía por COVID-19.

- Indicar los días desde el inicio de la sintomatología hasta el momento del ingreso al IAHULA.
- Relacionar el INL y PCR con requerimientos de oxígeno a través de las diferentes interfaces.
- Analizar la relación del INL y PCR con las fases del COVID-19.
- Correlacionar la severidad a través de la relación de la saturación de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno (SAFI) de la neumonía por COVID-19 con el INL y la PCR.
- Comparar la sensibilidad y especificidad del INL y PCR como factor pronóstico y de severidad en los pacientes con neumonía por COVID-19.
- Determinar la asociación entre INL y PCR con la mortalidad en los pacientes con neumonía por COVID-19.

www.bdigital.ula.ve

MARCO TEORICO

ANTECEDENTES

Chaler²⁵ llevó a cabo una investigación titulada análisis pronóstico de los principales marcadores biológicos en pacientes ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) por Neumonía por SARS COV-2, con el objetivo de comparar los niveles de LDH, ferritina, PCR, dímero D, linfocitos y neutrófilos al ingreso en UCI, entre los pacientes sobrevivientes y fallecidos, tras dicho ingreso. El tipo de investigación fue observacional, descriptivo y retrospectivo, y aplicó en 65 pacientes. Entre los resultados más relevantes se obtuvo: la mediana de edad fue de 67 años (IQR, 55,5-73), con predominio masculino (67,7%); la mayoría de los pacientes (78,5%) presentaron una o más comorbilidades, siendo las más frecuentes hipertensión arterial (HTA) (53,8%), la obesidad (35,4%) y la diabetes mellitus (32,3%).

De igual manera, la mediana de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso en la UCI fue de 9,0 días. La estancia media en la UCI fue de 20,35 días (mediana de 18,0 días). De los 65 pacientes en la UCI, 65 (100 %) recibieron ventilación mecánica de manera no invasiva y 42 (64,6 %) recibieron una ventilación invasiva. Todos los valores bioquímicos (Ferritina, LDH, Dímero D y PCR) se encontraron elevados al ingreso. El hemograma estuvo alterado, mostrando leucocitosis, linfopenia y neutrofilia. De los pacientes incorporados al estudio, 37 (56,9 %) murieron en la UCI y 2 (3,1 %) tras el alta de UCI, siendo la mortalidad hospitalaria del 60 % (39 pacientes fallecidos y 26 supervivientes). De los 42 pacientes ventilados de manera invasiva, 31 (73,8 %) murieron.

Este trabajo de Chaler, realizado en Valencia, España, es importante para la presente investigación, por cuanto los biomarcadores evaluados resultaron altos y definitivos para predecir mortalidad de la afección, y sirve de orientación metodológica para llevar a cabo esta evaluación en Mérida, Venezuela.

En México, Montalvo et al.²⁶ evaluaron el Índice neutrófilos/linfocitos: un predictor de mortalidad en pacientes con infección por SARS-CoV-2, en un periodo de tiempo

de abril a agosto de 2020; a través de investigación prospectiva, longitudinal y analítica, en 57 pacientes, de los cuales 61.4 % (n = 35) fueron hombres y 38.6 % (n = 22) mujeres. El análisis aplicó la curva de ROC, cuya finalidad es determinar un valor de corte con alta sensibilidad para predecir un suceso (mortalidad). Este análisis arrojó un resultado significativo sólo en el índice neutrófilos/linfocitos cuando el paciente se encontraba en la UCI con un área bajo la curva de 0.728 (IC 0.597-0.860) ($p = 0.004$); mostró una especificidad de 80 % cuando el índice tenía un valor de 10.35 o mayor en estos pacientes. El cálculo para este parámetro no fue significativo cuando el paciente ingresó a urgencias y la hipótesis se negó con un área bajo la curva de 0.628 (IC 0.480-0.777).

Este trabajo de Montalvo et al.²⁶ es determinante sobre el uso de un índice para predecir mortalidad en pacientes enfermos por SAR-CoV-2, obteniendo como punto de corte ≥ 10.35 , sin embargo el IC estuvo disminuido a expensas del tamaño de la muestra, y no se toma en consideración el periodo de tiempo entre la unidad de atención de urgencias y el traslado a la UCI, ni toman en consideración tratamientos previos.

En Chile, Martínez et al.²⁷ llevaron a cabo investigación intitulada relación INL, recuento linfocitario e índices de actividad inflamatoria como factores pronósticos en infecciones por SARS-CoV-2, con el propósito de determinar la capacidad diagnóstica del INL para predecir necesidad de VMI o muerte y compararla con otros índices de laboratorio, en investigación prospectiva sobre 112 pacientes. El 60,7% (67,2) de la muestra fueron hombres con media de edad de $63,4 \pm 18,3$ años. Veintidós ingresaron a ventilación invasiva y 28 fallecieron. El INL mostró una buena capacidad diagnóstica para detectar pacientes que necesitaron VMI (AUC: 0,70, IC 95 % 0,57-0,86) o fallecieron durante la hospitalización (AUC: 0,83, IC95 % 0,75-0,91). Un punto de corte de 5,5 o superior tuvo una sensibilidad del 80,8 % y especificidad del 73,1 % para detectar pacientes en riesgo de fallecer por la enfermedad.

Vaquero et al.²⁸ desarrollaron investigación titulada “Proteína C reactiva y escala SOFA: una simple escala como factor predictivo temprano de la necesidad de

cuidados críticos en los pacientes con neumonía causada por COVID-19 en España, con el objetivo de identificar marcadores potenciales durante el ingreso que predigan la necesidad de cuidados críticos en pacientes con neumonía causada por COVID-19, a través de técnica observacional y retrospectivo, en 15 pacientes. La regresión multivariante reflejó unos incrementos de los *odds ratio* de cuidados críticos hospitalarios asociados al incremento de proteína C reactiva (PCR) (*odds ratio*: 1,052 [1,009-1,101]; $p = 0,0043$) y puntuaciones en Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) más altas (1,968 [1,389-2,590]; $p < 0,0001$) en el momento del ingreso hospitalario. El valor de la curva AUC-ROC para el modelo combinado fue de 0,83 (0,76-0,90) (frente a AUC-ROC SOFA $p < 0,05$). El valor de AUC-ROC para la cohorte de validación fue de 0,89 (0,82-0,95) ($p > 0,05$ frente a AUC-ROC de la cohorte desarrollo).

Carrero et al.²⁹ realizaron trabajo de investigación titulado Importancia del índice neutrófilo-linfocito en su asociación con mortalidad en pacientes con COVID-19: experiencia en un centro de salud en Argentina, para estimar la asociación entre INL > 3 con la mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19. Se realizó un modelo de regresión logística múltiple para estimar la asociación entre el INL > 3 y mortalidad. Se incluyeron 711 pacientes con hisopado nasofaríngeo positivo para COVID-19. La edad media de presentación fue de 48.2 años (DE 17.99) y 371 (52,2 %) fueron hombres. El modelo de regresión logística múltiple mostró asociación entre INL > 3 y mortalidad (OR 3.8; IC95 % 1.05 a 13.7; $p = 0.04$) ajustado por edad, días de internación, pasos a terapia intensiva, neumonía grave, niveles de proteína-C-reactiva, hipertensión arterial, y comorbilidad neurológica, renal crónica, cardiaca, y oncológica previas. En este sentido, el INL es accesible en la evaluación inicial de los pacientes que se internan con COVID-19, dando idea de severidad, derivación a unidades de cuidados intensivos y mortalidad.

Basbus et al.³⁰ realizaron investigación titulada “Índice neutrófilo-linfocito como factor pronóstico de COVID-19”, con el propósito de analizar la asociación entre un INL ≥ 3 y el desarrollo de un cuadro grave por COVID-19 en pacientes internados en el Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA); a través de técnica retrospectiva, en 131

pacientes. Como resultados relevantes, la mediana de edad fue de 52 años, 54 % fueron hombres. En 21 pacientes se encontraron criterios de gravedad, nueve de ellos requirieron ventilación mecánica. El 81 % (18/21) de los pacientes graves y el 33 % (36/110) de los pacientes leves presentaron $INL \geq 3$ ($OR = 8.74$. IC del 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 los 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 en centros de atención pública y el bajo costo de la prueba. Estos criterios privaron para proponer esta investigación en Mérida, Venezuela.

Del Carpio et al.³¹ llevaron a cabo investigación intitulada Relación de neutrófilos a linfocitos, relación de plaquetas a linfocitos e índice de inmuno-inflamación sistémica en pacientes con neumonía asociada a COVID-19", con el objetivo de correlacionar la proporción de neutrófilos a linfocitos (INL), la proporción de plaquetas a linfocitos (PLR) y el índice de inflamación inmune sistémica (SIII) con la gravedad de COVID-19; a través de investigación descriptiva, analítica y retrospectiva, en 100 pacientes, 54 hombres y 46 mujeres; con edad media de $49,4 \pm 19,3$ años. Las medias de NLR, PLR y SIII fueron $10,7 \pm 10,9$, $290,1 \pm 229,2$ y $2,6 \pm 3,4$, respectivamente. En el 54 % la neumonía fue leve y en el 46 % grave. En cuanto a la evolución, el 75 % fue dado de alta por mejoría y el 25 % falleció. Las medias de NLR, PLR y SIII de los pacientes que fallecieron frente a los pacientes que mejoraron fueron $20,4 \pm 16,9$ frente a $7,5 \pm 4,9$ ($p = 0,001$), $417,1 \pm 379,7$ frente a $247,7 \pm 127,4$ ($p = 0,038$) y $4,8 \pm 6,1$ frente a $1,9 \pm 1,2 \times 10^9$ ($p = 0,030$), respectivamente. Los parámetros hematológicos se pueden utilizar en pacientes con neumonía asociada a COVID-19 como predictores de gravedad y pronóstico; esto respalda la presente propuesta de investigación.

Albarrán et al.³² llevaron a cabo trabajo titulado Asociación de las proporciones de neutrófilos a linfocitos y de linfocitos a proteína C reactiva con la mortalidad relacionada con COVID-19, para establecer el mejor punto de corte de NLR y LCR para predecir mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 en México, a

través de método transversal y analítico, en 242 pacientes. El 34 % fallecieron. Los sujetos fallecidos eran de mayor edad (62 vs 51 años; $p < 0,001$), tenían una mayor prevalencia de > 10 años con hipertensión arterial sistémica (59,4 vs 45,1 %, $p = 0,022$), así como una mayor NLR (17,66 vs 8,31, $p < 0,001$) y menor LCR (0,03 vs 0,06, $p < 0,002$) respecto a los que sobrevivieron. Los puntos de corte para predecir mortalidad fueron NLR > 12 y LCR < 0,03. La combinación de NLR/LCR tuvo una sensibilidad del 80 %, especificidad del 74 %, valor predictivo positivo del 46,15 %, valor predictivo negativo del 93,02 % y una razón de probabilidad de 11,429 para predecir mortalidad. Por lo tanto, NLR > 12 y LCR < 0,03 son biomarcadores útiles para evaluar el riesgo de mortalidad en pacientes mexicanos con COVID-19 grave. Este trabajo, realizado en México, es referente importante para comparar con los resultados que se obtengan de la presente investigación.

www.bdigital.ula.ve

BASES TEÓRICAS

Definición de los virus.

Los virus son partículas infecciosas muy pequeñas que miden entre 20 y 300 nanómetros de diámetro; están constituidas por un solo ácido nucleico ADN o ARN, poseen una organización estructural simple y se replican por un mecanismo particular dentro de una célula viva.³³ La replicación viral requiere a una célula hospedadora apropiada y la reprogramación de la maquinaria celular para que se sinteticen los componentes virales que se necesitan para el ensamblaje de viriones nuevos, normalmente llamados viriones progenie o virus hijos. La célula hospedadora infectada puede producir desde cientos a cientos de miles de viriones nuevos, por lo general ocasionando la muerte celular.³⁴

Los Coronavirus son un tipo de ARN virus grandes, de tamaños que oscilan entre 70-200 nm, su material genético se encuentra contenido por dos estructuras, la primera de ellas es la nucleocápside, constituida por la proteína N, la cual se une al ARN del genoma dando lugar a una conformación de forma helicoidal. Aquí la organización del genoma codifica para las cuatro proteínas estructurales principales (proteína de la nucleocápside (N), proteína espiga (S), la proteína de membrana (M) y la proteína de la envoltura (E). Así como de la Proteasa y Replicasa necesarias para su replicación.³⁵

La segunda de ellas es la envoltura vírica, reconociéndose tres estructuras proteicas en ella: Proteína M de membrana, Proteína E de ensamblaje viral y la Glicoproteína S de las espículas. Estas espículas conforman unas protrusiones muy espaciadas en la superficie de la envoltura, que acaban en un copete más amplio, lo que vista al microscopio electrónico da una forma que se asemeja a una corona, dando origen a su nombre. Estas espículas son las responsables de la unión a receptores y de la estimulación de anticuerpos neutralizantes.³⁴

Historia

A través de los años, los coronavirus han exhibido una amplia gama de huéspedes, infectando a muchas especies de mamíferos y aves, causando un amplio espectro de enfermedades en los respectivos huéspedes. La especificidad para el

huésped se debe a la presencia de receptores específicos en él, que interactúan con el CoV a través de la proteína espiga durante la unión y la entrada al huésped. Se han reportado distintos brotes por coronavirus, específicamente, se identificó el anfitrión de HCoV-229E el murciélagos, para HCoV-NL63 tanto murciélagos como civetas de palma, para HCoV-OC43 el ganado bovino, para el HCoV-HKU1 los ratones, para SARS-CoV murciélagos y civetas de palma, MERS-CoV con murciélagos y camellos, y para el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), los huéspedes aún no se han establecido, pero se sospecha que son murciélagos y un huésped intermedio mamífero desconocido. La cercanía de los dromedarios a los humanos da como resultado una transmisión zoonótica continua del MERS-CoV, lo que explica la causa de nuevas infecciones en humanos en comparación con el SARS-CoV, donde no se han informado nuevas infecciones en humanos desde enero de 2004 debido a que hay interacciones limitadas humano-murciélagos o humano-huésped intermedio. El síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), el CoV humano recién descubierto, se ha relacionado con una fuente zoonótica con un contagio a los humanos en el mercado mayorista de mariscos de Huanan en Wuhan, China.³⁵

Fisiopatología

Para ingresar a las células huésped, el virus utiliza la proteína de espiga (S) densamente glicosilada y se une con gran afinidad al receptor de la enzima convertidora de angiotensina tipo 2 (ACE2). Esta enzima está expresada en las células alveolares tipo II.²⁸ El ARN del virus ingresa a las células del tracto respiratorio superior e inferior, y es traducido a proteínas virales, lo cual desencadena dos procesos fisiopatológicos interrelacionados: el primero de ellos es el efecto citopático directo resultante de la infección viral, la destrucción directa celular que lleva a la activación de la respuesta inmune innata con posterior activación de la respuesta inmune adaptativa y coincide clínicamente con la fase de convalecencia o sintomática, caracterizada por fiebre, tos, cefalea, mialgias, artralgias y posterior progresión a disnea. Fenotípicamente se traduce en fase viral o temprana y fase pulmonar.³⁷

El segundo proceso es la respuesta inflamatoria no regulada del huésped, caracterizada por progresión a insuficiencia multiorgánica, desencadenada por una respuesta incontrolada del sistema inmunológico del huésped, liberación de citocinas proinflamatorias y quimiocinas en gran cantidad, dando paso a la tormenta de citocinas. Fenotípicamente se traduce en la fase hiperinflamatoria.³⁹⁻⁴⁰

Respuesta inmunológica

Respuesta inmune innata.

En la fase de viremia se ponen en marcha los mecanismos de activación de respuesta inmune innata a través de distintas rutas; de ser exitosa, da como resultado protección o resolución rápida y eficaz de la noxa; respuesta que predomina en los pacientes asintomáticos, o con resolución rápida de los síntomas. Esta activación ocurre de la siguiente manera: Los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) son identificados por los receptores de reconocimiento de los PAMPs, tipo TOLL, (TLR) 7 y 8, la proteína de la espiga (S) que activa directamente TLR4, la proteína de la envoltura que es detectada por TLR2 y ARN de doble hebra intermedios que estimulan el TLR3.⁴²⁻⁴⁶

La señalización que ocurre en respuesta al reconocimiento de los PAMPs virales por los PRR innatos comprenden la activación de factores de transcripción que incluyen el factor nuclear kB (NF-kB), la proteína activadora 1 (AP-1) y los factores reguladores de IFN (IRF). Las vías NF-kB y AP-1 inducen canónicamente citocinas proinflamatorias como IL-6, TNF y IL-1, reguladores de células inmunes como el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), citocinas como IL-8 y otros mediadores inflamatorios IRF1, 3 y/o 7 que inducen la expresión de numerosos genes efectores, más notablemente los antivirales e inmunomoduladores de IFN tipo I y III, con expresión de IRF específica del tipo de célula que regula los subtipos de IFN locales. La IL-32 inducible por PRR y citocinas contribuye a la defensa antiviral actuando tanto antes y después del IFN tipo I.⁴⁶

Otra clase de PRR, los receptores de tipo dominio de oligomerización de unión a nucleótidos (NLR; como NLRP3), pueden activar inflamasomas. Los cuales son grandes complejos de proteínas que, una vez activados, liberan proteasas como la

caspasa-1 para liberar sustratos a través de los poros de la membrana, como lactato deshidrogenasa (LDH), y las citocinas IL-1 e IL-18.⁴⁶⁻⁴⁷

Respuesta inmune adaptativa.

La activación de la respuesta inmune adaptativa inicia con la linfopenia temprana de linfocitos T CD4+, T CD8+ y T reguladores mientras que los cambios en los linfocitos B parecen menos predecibles. Por lo tanto, se ha sugerido el uso de la proporción de neutrófilos a linfocitos o mejor aún, la proporción de neutrófilos a linfocitos T como biomarcadores predictivos de enfermedad grave.⁴⁵ El agotamiento funcional de los linfocitos T puede deberse a la migración en tejidos inflamados, reposición insuficiente y/o aumento de la apoptosis. Las respuestas de los linfocitos T están desreguladas y son heterogéneas en COVID-19, con hiperactivación en algunos pacientes y respuestas mudas en otros. Se han identificado tres inmunotipos células T CD4+ activadas de forma robusta y células T de memoria efectoras CD8+CD45RA+, falta de células T auxiliares foliculares (TFH) y linfocitos T CD8+ hiperactivados con una alta actividad de las células T efectoras T BeT+ y proliferación de los linfocitos B de memoria; falta de activación de las células T y B, lo que indica un estado inmunológico pauci adaptativo.⁴⁶

Los linfocitos T CD4+ transmitidos por la sangre de pacientes en fase aguda y convalecientes están polarizados hacia un perfil de linfocitos T colaboradores (TH1) no clásico, con una mayor producción de IFN-gamma, IL-2 y TNF.⁴⁷ Las células T CD8+ exhiben una alta expresión de las moléculas citotóxicas perforina y granzima B que todavía son funcionales a pesar de una mayor expresión de la proteína de muerte celular programada1 (PD-1) y Tim-3, marcadores asociados con el agotamiento funcional de los linfocitos T.³⁵

En estudios anatopatológicos se encontraron pérdida de los centros germinales y depleción de linfocitos en el bazo y los ganglios linfáticos, mostrando una disfunción de la inmunidad humoral.⁴⁸

Mecanismos de evasión de la respuesta inmune

Alteración de la producción y actividad de los INF.

Debido a los potentes efectos antivirales que ejercen los IFN de tipo I y III; una estrategia de evasión comúnmente utilizada por los virus es la reducción de la producción y actividad; lo que genera que existan niveles muy bajos de IFN, con altos niveles de citocinas.⁵⁰ El SARS-CoV-2 inhibe de manera más eficiente la producción y señalización de IFN usando Nsp1/3/6/12 a 15 y ORFs 6 y 9b15, Nsp6 y Nsp13 se unen a TBK1, y de ese modo suprime la translocación nuclear de IRF3; ORF6 inhibe el tráfico nuclear de IRF3 y STAT1; y ORF9b bloquea las interacciones RIG-I/MAVS (proteína de señalización antiviral mitocondrial).⁵¹⁻⁵²

Activación del complemento.

El sistema del complemento reconoce inmunocomplejos, células dañadas o microorganismos, que precipitan una cascada de activación a través de tres vías distintas conocidas como clásica, lectina y alternativa. Estas vías generan moléculas proinflamatorias, anafilotoxinas (C3a y C5a), el complejo de ataque a la membrana y opsoninas. En modelos anatomico-patológicos la activación de la cascada del complemento en las células epiteliales pulmonares cultivadas, y la activación del complemento en las células mieloides, linfoides y epiteliales en los lavados bronquiales pulmonares de los pacientes se correlacionó con la gravedad de la enfermedad.⁵³⁻⁵⁴ En fases moderada y severa de la infección se han encontrado depósitos microvasculares de C5b-9 (que forman el complejo de ataque a la membrana) y C4b.⁵⁵ y una mayor abundancia de C5b-9 soluble (sC5b-9) y C5a, con sC5b-9 en particular vinculado con insuficiencia respiratoria. Se demostró que las nucleoproteínas de los CoV virulentos interactúan con componentes del complemento como la serina proteasa 2 asociada a la proteína de unión a manosa (MASP-2), lo que estimula la cascada de activación del complemento vía lectina y la posterior lesión pulmonar.⁵⁶⁻⁵⁷

Clasificación clínica

Los casos de COVID-19 se pueden definir como:

a. Caso sospechoso de COVID-19:

- Criterio clínico: Inicio agudo de fiebre y tos.
- Criterio epidemiológico: Residir en un área con alto riesgo de transmisión del virus en cualquier momento en los 14 días anteriores al inicio de los síntomas o viajar a un área de transmisión dentro de los 14 días.

b. Caso probable de COVID-19:

- Un paciente que cumple los anteriores y es un contacto de un caso probable o confirmado, o vinculado epidemiológicamente a un grupo con al menos un caso confirmado.
- Un caso sospechoso con imágenes de tórax que muestran hallazgos sugestivos de enfermedad COVID-19
- Una persona con inicio reciente de anosmia en ausencia de cualquier otra causa identificada.
- La muerte, no explicada de otra manera, en un adulto con dificultad respiratoria anterior a la muerte y fue un contacto de un caso probable o confirmado o vinculado epidemiológicamente a un grupo con al menos un caso confirmado.

c. Caso COVID-19 confirmado:

- Una persona con confirmación por PCR de infección por COVID19, independientemente de los signos y síntomas clínicos.⁵⁸

Síndrome de distres respiratorio del adulto (SDRA)

Es una lesión pulmonar inflamatoria que fue descrita por primera vez en el año 1967 desde entonces muchos conceptos se han modificado hasta que en la actualidad se mantiene como una lesión pulmonar, inflamatoria, difusa y aguda caracterizada por el incremento de la permeabilidad vascular y pérdida de la

aireación pulmonar. Son varios los elementos que se utilizan para su diagnóstico.⁵⁹ (Ver tabla 1)

Tabla N.º 1. Criterios diagnósticos Berlín 2012.⁵⁹

Criterio	Definición	
Tiempo	Dentro de una semana de un insulto clínico o el inicio o deterioro de síntomas respiratorios.	
Rx. de tórax	Opacidades bilaterales no explicadas por efusión pleural, colapso pulmonar, lobar.	
Origen del edema	Falla respiratoria en exclusión de falla cardíaca o sobrecarga de fluidos.	
Oxigenación	Leve	≤ 300 con PEEP ≥ 5 cm H ₂ O
	Moderado	≤ 200 con PEEP ≥ 5 cm H ₂ O
	Severo	≤ 100 con PEEP ≥ 5 cm H ₂ O

Índice SAIFI

La relación entre la saturación de oxígeno (SpO₂) y la presión arterial de oxígeno, (PaO₂) viene definida por la curva de disociación de la hemoglobina, esta curva se desplaza, variando la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, según el pH, la presión parcial de dióxido de carbono (PCO₂), temperatura y concentración de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG). Tradicionalmente se ha usado el Índice de Kirby para monitorizar la oxigenación, pero debido a la imposibilidad de poder obtener los valores de PaO₂ de manera rutinaria se ha planteado el uso de un Índice SAIFI que toma para su relación SpO₂/ FiO₂ como forma de monitorización no invasiva de la oxigenación.⁶⁰ (Ver tabla 2) Equivalencia que se realiza a través de la ecuación de Severinhause-Ellis.

Tabla N° 2. Predicción de la PAIFI a través de la SAIFI

Relación PaO ₂ /FiO ₂	Relación SpO ₂ / FiO ₂	SDRA
≤ 300	≥ 315	Leve
≤ 200	≥ 236	Moderado
≤ 100	≥ 170	Severo

Marcadores

Índice Neutrófilos-Linfocitos (INL)

Es un marcador efectivo de inflamación útil en diversas entidades patológicas como las cardiovasculares, oncológicas, en las cuales se incrementa la producción de radicales libres por el daño oxidativo del ADN, alterando los mecanismos requeridos para resolverlo; se conoce que en los procesos inflamatorios se producen una gran cantidad de citocinas y quimiocinas como IL6, IL8 FSC, y factores inhibitorios de la migración de los macrófagos que reclutan los neutrófilos circulantes.

El INL se define como el recuento absoluto de neutrófilos dividido por el recuento absoluto de linfocitos, estableciendo diversos cortes distribuidos en tertiles, cuartiles y quintiles (INL \geq 2.5, 2.7, 3 Y 4)⁴⁶ Valores que han sido modificados de acuerdo con el tiempo de evolución clínica del paciente.⁶¹

Proteína C Reactiva (PCR)

La proteína C (proteína plasmática) es segregada en el hígado cuando hay una inflamación aguda, infección o degradación tisular en el organismo. El incremento en los procesos inflamatorios se debe al aumento de concentración plasmática de IL-6 (producida por macrófagos, células endoteliales y linfocitos T); ejerce una acción proinflamatoria relacionada con la de la IL-1 y TNF, citoquinas que promueven su síntesis. Actúa fundamentalmente sobre hepatocitos, induciéndolos a producir reactantes de fase aguda.⁶²

La PCR es una globulina con una masa molecular de aproximadamente 118 KDa compuesta por 5 subunidades globulares cíclicas idénticas, clasificada como un miembro de la superfamilia de las pentraxinas. Es una proteína reactante de fase aguda que ha sido considerada clásicamente como un marcador de inflamación. La PCR es sintetizada y secretada principalmente por los hepatocitos en respuesta a citoquinas tales como las IL-1, IL-6 y el factor de necrosis tisular alfa (TNF-alfa), juega un papel importante en la defensa de los organismos, papel que cumple induciendo la activación del complemento, la opsonización y la fagocitosis de microorganismos patógenos.⁴⁷

La PCR se encuentra en pequeñas cantidades en el plasma sanguíneo (1 mg/L o 0.1 mg/dl), pero se incrementa en procesos infecciosos, inflamatorios, traumáticos

y neoplásicos. A pesar de su baja especificidad diagnóstica, es el marcador inflamatorio con más ventajas en la práctica clínica, por aspectos tales como su disponibilidad, reproductibilidad y fiabilidad. La PCR se utiliza en tres escenarios clínicos: infección, inflamación crónica y riesgo metabólico.

La cinética de los niveles séricos de la PCR se correlaciona bien con el estímulo inflamatorio. Luego de un estímulo inflamatorio agudo, la concentración de PCR aumenta rápidamente por encima de 0.5 mg/dl en las primeras 6 horas y alcanza un pico en 48 horas, el cual refleja la atención de la lesión. Una vez el estímulo desaparece, sus niveles disminuyen rápidamente a su estado basal, con una vida media de unas 18 horas; sin embargo, permanece elevada en procesos inflamatorios crónicos como la AR, tuberculosis pulmonar o neoplasias.⁶¹

Se ha descrito que un incremento de los niveles séricos de PCR se asocia con un aumento en los mecanismos de explosión respiratoria del neutrófilo durante la infección. Debido a sus características de unión al ligando, la PCR forma parte de la inmunidad innata funcionando como opsonina en el proceso de fagocitosis, por ejemplo, en la remoción de las membranas y del material nuclear de las células necróticas.³⁵

Definiciones Estandarizadas

Insuficiencia Respiratoria Aguda (IRA): Es el resultado de cualquier disfunción del sistema respiratorio, desde el control central de la respiración situado en el tronco cerebral (y de la corteza) hasta los intercambios gaseosos localizados a nivel de la membrana alveolocapilar del alvéolo. Se define por una hipoxemia (presión arterial de oxígeno [PaO₂] inferior a 60 mmHg) con o sin hipercapnia.⁴⁸

Sistemas de Oxígeno de Bajo Flujo. Son sistemas que aportan flujo de oxígeno solo o mezclado con aire por debajo del flujo pico inspiratorio del paciente. Estos comprenden cánula nasal, máscara facial simple, máscara con reservorio reinhalatoria, máscara con reservorio no reinhalatoria.⁴⁹

Sistemas de Oxígeno de Alto Flujo. Son sistemas que aportan flujo de oxígeno solo o mezclado con aire por encima del flujo pico inspiratorio del paciente. Estos comprenden máscara Venturi y cánula nasal de alto flujo.⁴⁹

Cánula Nasal De Alto Flujo. Es una interface no invasiva que entrega oxígeno a altas concentraciones que evita algunas de las complicaciones de la ventilación no invasiva convencional. Alcanza flujos de aires de hasta 60 litros por minuto y fracciones inspiradas de oxígeno tan altas como 100%.⁴⁹

Ventilación mecánica. Es un procedimiento que tiene como finalidad suplir y/o complementar la función de los músculos inspiratorios.⁵¹

Ventilación Mecánica No Invasiva. Se denomina VMNI a cualquier forma de soporte ventilatorio administrado sin necesidad de intubación orotraqueal.⁵¹

Ventilación mecánica invasiva: Entrega de presión positiva en los pulmones o vía aérea a través de tubo orotraqueal o traqueostomía.⁵¹

www.bdigital.ula.ve

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño de la Investigación

Se realizó un estudio retrospectivo, de cohorte transversal de tipo observacional descriptivo, para evaluar el índice neutrófilo linfocito versus proteína C reactiva como predictores de severidad y mortalidad en pacientes con neumonía por COVID-19 durante el 01 de marzo al 31 de diciembre de 2021, en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes. Mérida - Venezuela.

Población y Muestra

Población

La población estuvo constituida por 623 pacientes con diagnóstico de neumonía por COVID-19 que fueron atendidos en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes, durante el periodo comprendido entre el 01 de marzo al 31 de diciembre de 2021.

Muestra

La muestra se obtuvo de la revisión de historias médicas de pacientes adultos de ambos géneros que ingresaron a la emergencia del IAHULA con diagnóstico de neumonía por COVID-19 obteniendo posterior a criterios de exclusión 398 pacientes.

Criterios de Inclusión:

- Pacientes \geq de 16 años.
- Pacientes de ambos géneros.
- Pacientes con diagnóstico de neumonía por COVID-19.
- Pacientes con prueba confirmatoria de neumonía por COVID-19 (PDR, antígeno o PCR) o Sospechosos con Signos + síntomas y hallazgos radiológicos. Vacunados y no vacunados.
- Pacientes con resultados de laboratorio de neutrófilo, linfocito y PCR.

Criterios de Exclusión

- Pacientes < de 16 años
- Pacientes que hayan recibido hemoderivados.
- Pacientes que estén recibiendo terapia inmunosupresora previo al ingreso.
- Paciente que haya recibido terapia antiviral previa al ingreso.
- Pacientes en hemodiálisis.
- Pacientes con patología hematológico.
- Pacientes VIH positivos.
- Pacientes embarazadas.
- Pacientes con reacción adversa a la vacunación.
- Pacientes sin resultados de laboratorio de neutrófilo, linfocitos o PCR.
- Pacientes con cirrosis hepática.

Sistema de Variables

Variables Demográficas

- Edad
- Sexo

- Procedencia
- Ocupación
- Estado civil.

Variables Cuantitativas

- Días con sintomatología
- Resultados de laboratorio de neutrófilo, linfocitos y PCR
- Días de hospitalización
- Relación saturación de oxígeno FIO2

Variables cualitativas

- Fases del COVID 19
- Severidad de la neumonía
- Esquema de vacunación para COVID-19
- Condición de egreso
- Soporte de oxígeno a través de interfaces

Procedimiento

Se solicitó autorización al Departamento de registros y estadísticas de salud del IAHULA y se realizó la revisión de las historias de los pacientes con diagnóstico de insuficiencia respiratoria por neumonía por COVID-19 durante marzo de 2021 – diciembre 2021. Esta información se recolectó en un instrumento, especialmente diseñado para este estudio (Anexo1). Se registró los resultados de laboratorio de neutrófilo, linfocitos y PCR de ingreso, al séptimo, decimo y décimo cuarto día.

Aspectos Éticos

Los componentes éticos del presente trabajo de investigación fueron llevados a cabo en base a las normas éticas internacionales expuestas en la declaración de Helsinki⁴⁴ y lo contemplado en el Código de Deontología Médica de la Federación Médica Venezolana del 20 de marzo de 1985, en su Título V, Capítulo 4, referente a la investigación en seres humanos ⁵³. Respetando la confidencialidad de los datos obtenidos, los cuales serán usados con fines académicos y la no intervención del investigador en el tratamiento, como en la evolución clínica del paciente.

Esquema de Análisis de los Datos

La información básica obtenida a través del instrumento de recolección de datos, se procesó en una base de datos por medio del paquete estadístico S.P.S.S. (Paquete Estadístico para las Ciencias Sociales) para Windows, versión 23.0. El nivel de significancia está establecido como un valor de $p < 0,05$. Los datos para variables continuas serán presentados como promedios \pm desviación estándar (DE). Se realizó el análisis descriptivo de los datos, aplicando, proporciones, razones, medidas de tendencia central (media, mediana, moda) y medidas de dispersión (rango, varianza, desviación estándar). El análisis de asociación estadística se realizó con la prueba de Chi cuadrado (χ^2) cuyos resultados serán presentados en tablas y gráficos.

Factibilidad

Este trabajo es viable ya que se evaluó el INL versus PCR en los pacientes con neumonía por COVID-19 como predictores de severidad y mortalidad en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes, los cuales fueron solicitados a todos los pacientes ingresados por esta causa, es importante lo que permitiría obtener durante el cronograma propuesto los datos necesarios sobre esta patología y sus complicaciones.

www.bdigital.ula.ve

RESULTADOS

Se revisaron 623 historias clínicas de pacientes hospitalizados con diagnóstico de infección por SARS CoV-2, de 768 ingresos durante el periodo de estudio independientemente de la prueba confirmatoria; de los cuales 225 fueron excluidos de acuerdo con los criterios establecidos, quedando una muestra constituida por 398 pacientes con las siguientes características.

	Variables	N	%
Género	Femenino	182	45,7
	Masculino	216	54,3
	Total	398	100
Grupo Etario	16 a 20 años	2	0,52
	21 a 30 años	7	1,75
	31 a 40 años	22	5,53
	41 a 50 años	43	10,8
	51 a 60 años	95	23,87
	61 a 70 años	106	26,63
	71 a 80 años	80	20,1
	81 a 90 años	34	8,54
	91 a 100 o mas	9	2,26
	Total	398	100
Estado civil	Soltero (a)	181	45,47
	Casado (a)	169	42,46
	Divorciado (a)	19	4,79
	Viudo (a)	29	7,28
	Total	398	100

Tabla N° 3. Características demográficas de los pacientes con COVID-19 IAHULA, marzo-diciembre 2021.

Con respecto a la distribución de casos de acuerdo con género y grupo etario; la patología fue más frecuente en el género masculino 54.3% (216) en relación al género femenino 45.7% (182), se registró una media de edad 63 ± 15 años, siendo la edad mínima registrada 20 años y la máxima 96 años, observándose una mayor frecuencia en los intervalos de 61 a 70 años, con 106 (26,63%) casos y entre las edades de 51 a 60 años con 95 (23,87%) casos. En referencia al estado civil, predomina la soltería, con un 45.47% (181 casos); en cuanto a la ocupación, el 26.6% (106 casos) corresponde al oficio de hogar, seguido del obrero, con un 21.4% (85 casos).



Gráfico N° 1. Distribución de la población de acuerdo con el lugar de procedencia de los pacientes con COVID-19 IAHULA, marzo-diciembre 2021.

En cuanto a la procedencia se obtuvo que el 93.7% (373 casos) provienen del edo. Mérida incluyendo todos los municipios pertenecientes al mismo.



Gráfico N° 2. Esquema de vacunación SARS CoV-2 de los pacientes con COVID-19 IAHULA, marzo-diciembre 2021.

Tipo de vacuna	SPUTNIK V	4	8,9%
	SINOPHARM	37	91,1%
	Total	41	100%
Dosis de vacuna	Una (1) dosis	28	67,90%
	Dos (2) dosis	13	32,10%
	Total	41	100,00%

Tabla N° 4. Distribución de tipo de vacuna y dosis de los pacientes con COVID-19 IAHULA, marzo-diciembre 2021.

En relación con la distribución del esquema de vacunación en la población objeto de estudio, se encontró que el 81.60% (325) no aporto dato, o no fueron recolectados, seguido de 10.3% (41) que reportaron ser vacunados de los cuales el 91.1% (37) recibieron SINOPHARM y 8.9% (4) SPUTNIK V, de los cuales el 67.9% (28) recibieron monodosis y el 32.10% (13) recibieron esquema completo para el momento, y el 8.1% (32) manifestaron no estar vacunados.

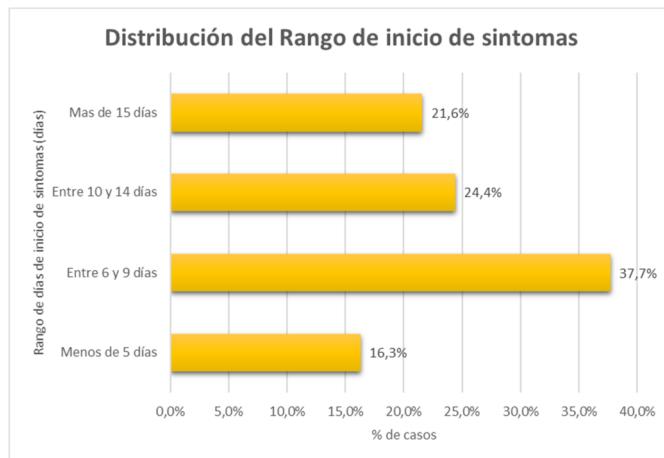


Gráfico N° 3 Distribución del rango de días desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso a hospitalización de los pacientes con COVID-19 IAHULA, marzo-diciembre 2021.

En relación con el número de días desde el inicio de los síntomas hasta la hospitalización, se pudo observar que el 37.7% (150) se encontraron en el rango de 6-9 días, seguido del 24.4% (97) entre 10 y 14 días, 21.6% (86) y 16,3 (65) menos de 5 días.

Rango de Días de hospitalización	Entre 2 a 9 días	254	63,8%
	Entre 10 a 16 días	98	24,6%
	Mas de 17 días	46	11,6%
	Total	398	100%

Tabla N° 5 Distribución del número de días de hospitalización de los pacientes con COVID-19 IAHULA, marzo-diciembre 2021.

En relación al rango de número de días de estancia hospitalaria, se encontró la mayoría el 63.8% correspondiente a 254 pacientes entre 2 a 9 días.

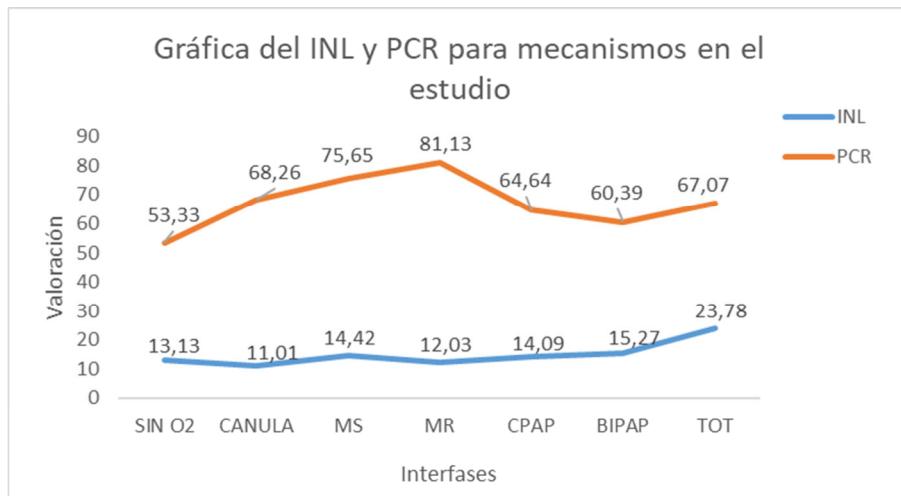


Gráfico N° 4 Relación de INL y PCR con las interfases de oxígeno de los pacientes con COVID-19 IAHULA, marzo-diciembre 2021.

En cuanto a la correlación entre el INL y PCR con las diferentes interfases de aporte de oxígeno, se evidenció que el valor del INL, no presentó mayor variabilidad de acuerdo al tipo de interfase, con excepción del TOT, donde se evidenció un incremento de 10 sobre aquellos que no recibieron oxígeno; a diferencia de lo observado con el valor de PCR, donde se observó la mayor variabilidad en los pacientes con mayores requerimientos de oxígeno a través de mascara con reservorio, lo que se relaciona directamente con el mayor número de pacientes y con la fase pulmonar, obteniendo un valor mínimo en pacientes sin requerimientos de oxígeno con media de 53,33.

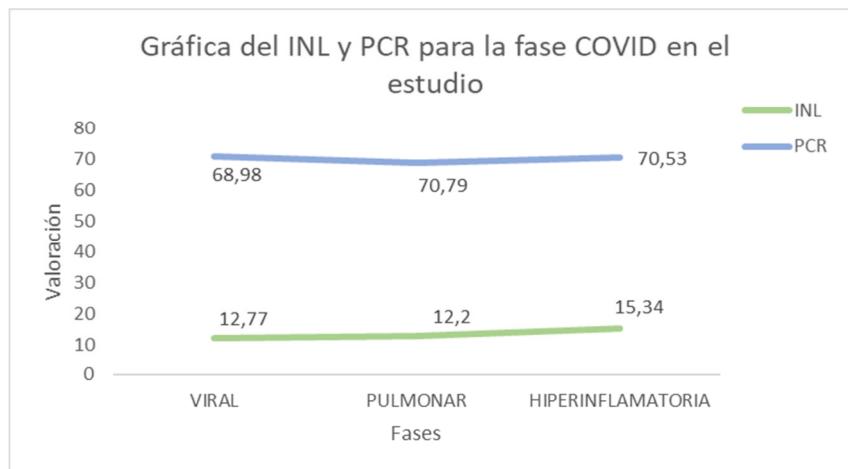


Gráfico N° 5 Relación del INL y PCR con fases del COVID-19 IAHULA, marzo-diciembre 2021.

En relación con la asociación entre el valor de INL y PCR, con las fases del COVID-19 se encontró que la PCR obtuvo el valor promedio más bajo en la fase viral (68.98); con un incremento discreto en fase pulmonar e hiperinflamatoria, en contraposición con el INL cuyo valor promedio más alto se obtuvo en la fase hiperinflamatoria (15.34).

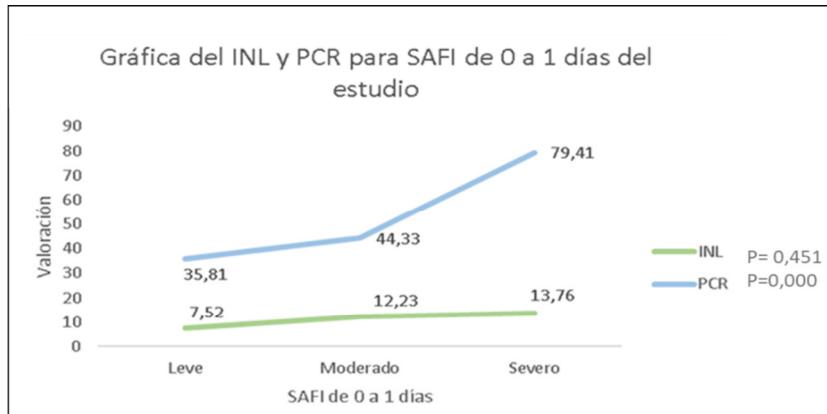


Gráfico N° 6 Correlación de la SAFI el INL y la PCR en el día 0 a 1 COVID-19 IAHULA, marzo-diciembre 2021.

En la correlación entre el INL, PCR y SAFI, se pudo observar el comportamiento entre el día 0 y 1, obteniendo para la PCR un valor de 79.41 ± 6.71 en fase severa, 44.33 ± 20.73 en fase moderada y 35.81 ± 12.58 en fase leve, expresado en mg/dl, siendo estadísticamente significativo con $p= 0.000$ y para el INL 7.52 ± 2.3 en fase leve, 12.23 ± 4.67 en fase moderada, y 13.76 ± 3.72 en fase severa con una $p=0.451$ sin significancia estadística, con IC 95.

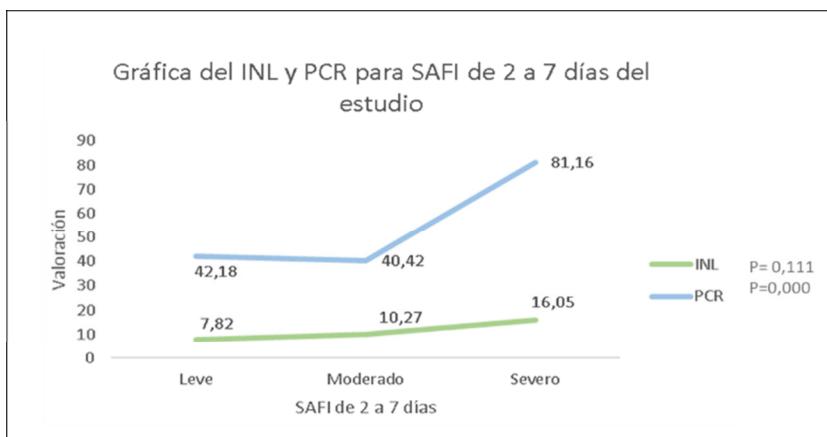


Gráfico N° 7 Correlación de SAFI el INL y la PCR en los días 2 a 7 COVID-19 IAHULA, marzo-diciembre 2021.

En la correlación entre el INL, PCR y SAFI, se pudo observar que el comportamiento entre los días 2 a 7, 8 a 10, 11 a 14 o más fue similar, obteniendo para la PCR un valor de 81.16 ± 8.43 en fase severa, 40.42 ± 11 en fase moderada y 42.18 ± 14.26 en fase leve, expresado en mg/dl, siendo estadísticamente significativo con $p= 0.000$ y para el INL 16.05 ± 5.09 en fase severa, 10.27 ± 3.3 en fase moderada, y 7.82 ± 1.61 en fase leve con una $p=0.111$ sin significancia estadística, con IC 95.

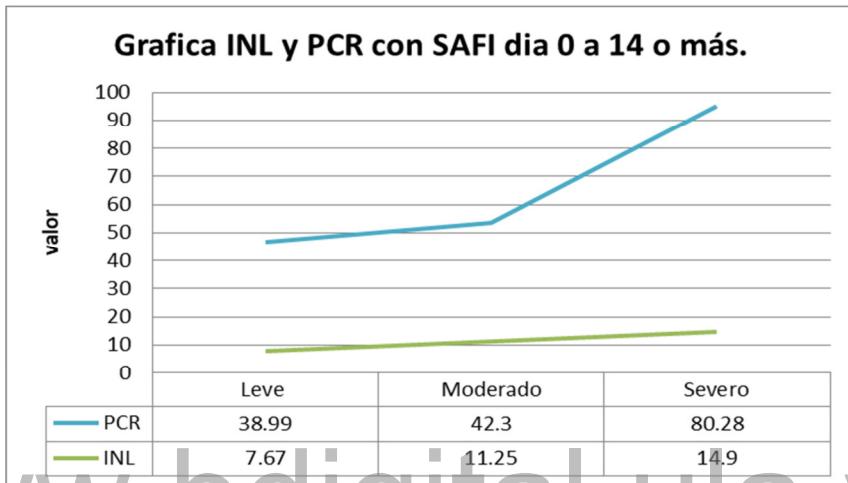


Gráfico N° 8 Correlación de SAFI el INL y la PCR en los días 0 a 14 o más COVID-19 IAHULA, marzo-diciembre 2021.

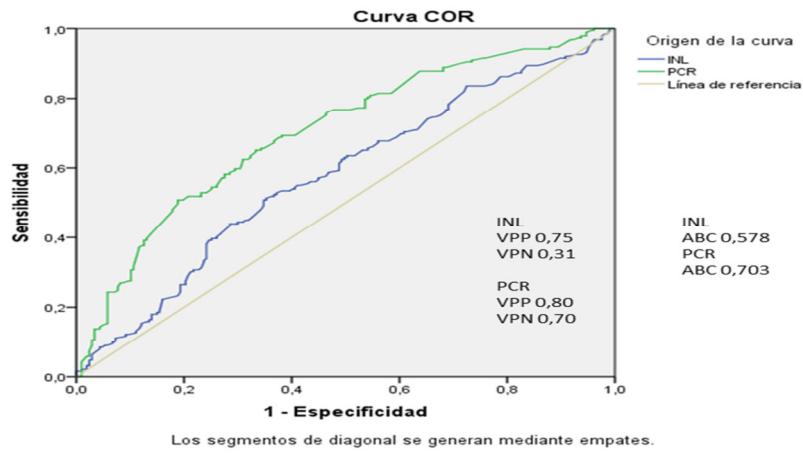


Gráfico N° 9 Comparación de la capacidad discriminativa entre PCR e INL COVID-19 IAHULA, marzo-diciembre 2021.

Para la determinación de la capacidad discriminativa entre pruebas se realizó curva ROC, evidenciando que, para el INL, el área bajo la curva fue de 0.578 y de la

PCR 0.703, demostrando mayor sensibilidad y especificidad de PCR sobre el INL, como predictores de mortalidad.

Índice neutrófilo/linfocito (INL)		Proteína C reactiva (PCR)	
Mortalidad			
Sensibilidad	0,74 (74%) (IC95% 0,82 – 0,62)	Sensibilidad	0,80 (80%) (IC95% 0,86 – 0,74)
Especificidad	0,30 (30%) (IC95% 0,30 – 0,25)	Especificidad	0,69 (69%) (IC95% 0,73 – 0,64)

Tabla N° 6 Asociación entre INL y PCR con la mortalidad COVID-19 IAHULA, marzo-diciembre 2021.

Se buscó relacionar la asociación entre el INL y la PCR con la mortalidad, obteniendo que para la PCR tal asociación fue demostrada con mayor sensibilidad y especificidad de 80% y 69% respectivamente sobre el INL, con sensibilidad de 74% y especificidad de 30%.

Relación INL, PCR y desenlace en el estudio.

	Mejoría		Exitus letalis
	Media	Media	Media
INL	Ingreso	9,82	17,48
	Egreso	10,06	21,16
PCR	Ingreso	35,58	79,81
	Egreso	25,17	87,85

Tabla N° 7 Distribución de los valores INL y PCR con respecto al desenlace en el estudio COVID-19 IAHULA, marzo-diciembre 2021.

Al observar la distribución de valores de INL y PCR con respecto al desenlace del estudio se evidencia que la PCR de egreso disminuyó significativa en los pacientes que mejoraron en contraposición con los pacientes que fallecieron en

quienes se evidenció un incremento de la misma al egreso, con una p estadísticamente significativa, mientras que el INL mostró discreta variación entre el valor del ingreso y egreso en los pacientes en condición de mejoría e incremento en el egreso de los pacientes que fallecieron.

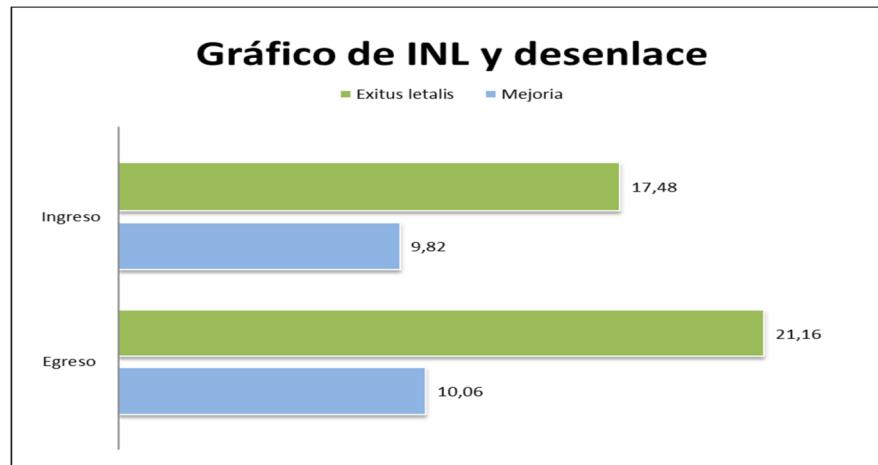


Gráfico N°10 Distribución de los valores INL con respecto a la condición de egreso COVID-19 IAHULA, marzo-diciembre 2021.

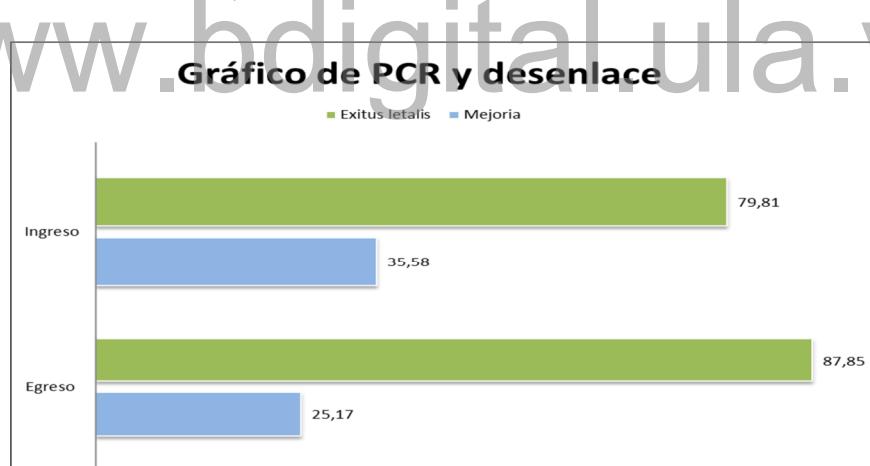


Gráfico N° 11 Distribución de los valores PCR con respecto a la condición de egreso COVID-19 IAHULA, marzo-diciembre 2021.

Se evidencia que hubo incremento significativo de valor de la PCR en el egreso de los pacientes que fallecieron, y disminución en los pacientes que egresaron por mejoría. En lo referente a la valoración de la PCR en relación con el desenlace, encontramos diferencia significativa ($p= 0.000$, menor a 0.05), se obtuvo valores medios más bajo en el grupo de mejoría, tanto en el ingreso (25.17 ± 12.58) como el

egreso (35.58 ± 6.71). en contraposición al exitus letalis donde se obtuvo (79.81 ± 6.71) al ingreso con (87.85 ± 7.57) al egreso.

www.bdigital.ula.ve

DISCUSIÓN

El presente trabajo tuvo como objetivo evaluar el INL versus PCR como predictores de severidad y mortalidad en pacientes con neumonía por COVID-19, durante el periodo marzo-diciembre de 2021, así como la relación de estos con la SAFI, requerimientos de oxígeno e interfases para la administración de este.

En relación con las características demográficas se obtuvo en este estudio que la patología fue más frecuente en el género masculino 54.3% (216) en relación al femenino 45.7% (182), se registró una media de edad 63 ± 15 años, lo que concuerda con los estudios realizados por Charles y colaboradores²⁵ Montalvo²⁶, Martínez²⁷ y Carrero²⁹ quienes obtuvieron la misma distribución por géneros y la media de edad de 67, 61, 63 y 48 respectivamente y difiere del estudio realizado por Vaquero²⁸ donde la media de edad fue mayor a 75 años. En referencia al grupo etario, este posee una distribución muy amplia, donde el promedio se encuentra en la población en edades comprendidas entre 51 y 70 años, la procedencia, ocupación y estado civil, varían en función a la población.

Con respecto al esquema de vacunación de la población, se encontró que el 81.60% (325) no aporto dato, o el mismo no fue recolectado, seguido de 10.3% (41) que reportaron ser vacunados de los cuales el 91.1% (37) recibieron vacuna SINOPHARM y 8.9% (4) SPUTNIK V, de los cuales el 67.9% (28) recibieron primera dosis y el 32.10% (13) recibieron esquema completo para el momento, y el 8.1% (32) manifestaron no estar vacunados, lo cual no es objeto de discusión, debido a que los estudios revisados no fue evaluada esta variable.

En relación al tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el ingreso a la institución, tuvo como objeto determinar la fase en la cual se encontraba el paciente: viral, pulmonar e hiperinflamatoria; obteniendo que el 37.7% (150) de los pacientes se ubicaron en el rango de 6-9 días (viral-pulmonar) seguido del 24.4% (97) entre 10 y 14 días (hiperinflamatoria) 21,6% (86) y 16,3 (65) menos de 5 días (viral); lo cual difiere del estudio realizado por Charles et al.²⁵ quienes hallaron en promedio de días de sintomatología previo al ingreso al centro hospitalario una media de 5 días, además valoraron el tiempo que transcurrió entre la unidad de urgencias y

la UCI lo cual no fue objeto de este estudio. Y coincide con el estudio realizado por Martínez et al.²⁷ que obtuvieron una media de 6.5 ± 3.5 días del inicio de los síntomas, y Vaquero et al.²⁸ con una media del inicio de los síntomas de 7 ± 3 días.

En cuanto a la correlación entre el INL y PCR con las diferentes interfases de aporte de oxígeno, se evidencio que el valor del INL, no presentó mayor variabilidad de acuerdo al tipo de interfase, con excepción del TOT, donde se evidencio un incremento de 10 sobre aquellos que no recibieron oxígeno; a diferencia de lo observado con el valor de PCR, donde reportó la mayor variabilidad en los pacientes con mayores requerimientos de oxígeno a través de mascara con reservorio, lo que se relaciona directamente con el mayor número de pacientes y con la fase pulmonar, obteniendo un valor mínimo en pacientes sin requerimientos de oxígeno con media de 53,33.

Respecto a lo anterior, difiere de lo planteado por Del Carpio et al³¹ quienes tomaron como punto de corte de INL 9,8 para SDRA y 11 para requerimiento de VM; puesto que en nuestra población objeto no demostró tener relación directa con el requerimiento de O₂, ni la interfase empleada para el suministro del mismo; en otro orden de ideas Martínez et al²⁷ plantea que valores mayores a 10 a 20% de linfocitos durante los días 10 a 12 de evolución de la enfermedad se asoció a disminución en los desenlaces fatales y días de estancia en UCI, sin embargo dichos aspectos no son objeto de estudio en este trabajo por lo cual no se realiza comparación directa con ellos. En cuanto al valor de la PCR en relación a la interfase Martínez et al²⁷ acotan que para la necesidad de ventilación mecánica (AUC: 0,75, IC 95% 0,65-0,86) con un punto de corte en 75 mg/dl, sin especificar días de requerimiento, o FiO₂ en la misma; dicha aseveración coincide con los hallazgos de este trabajo siendo los mismos para la PCR 81,13 para mascara con reservorio, 60,39 para VMNI (BPAP), y 75, 65 para mascara simple. Los valores anteriormente expresados, difieren de forma significativa por lo comentado por Vaquero et al²⁸, en donde se tomó como punto de referencia el valor de 9mg/dl para requerimiento de UCI y Ventilación mecánica sin especificar modalidad, interfase o desenlace asociado a los mismos.

Al estudiar los valores de INL y PCR con la condición de egreso de los pacientes estudiados, se obtuvo que para el INL se registraron valores de 21,16 para las defunciones; y de 10,06 para los egresos por mejoría; lo que contrasta con lo planteado por Basbus et al.³⁰ donde se estableció valor > 3 de forma persistente como criterio de mal pronóstico y mortalidad; así mismo con los valores escudriñados por Del Carpio et al.³¹ expresando que valores de $20,4 \pm 16,9$ se asociaron con desenlace fatal; lo cual coincide con nuestro estudio. Al considerar el valor de PCR con la condición de egreso Martínez et al.²⁷ planteó como punto de corte 85mg/dl para predecir mortalidad lo cual semeja a lo obtenido en este estudio siendo el valor promedio para egreso por defunción de 87,85 mg/dl de PCR; lo cual difiere de lo obtenido por Albarran et al.³¹ quienes plantearon su punto de corte en 21mg/dl.

Respecto a la correlación entre la SAFI, INL y PCR para las diferentes fases de la infección por COVID, cuyo objetivo fue determinar si la severidad de la insuficiencia respiratoria guardaba relación con el valor de la PCR e INL, y si estos valores predicen el aumento de requerimiento de oxígeno y mortalidad. Se obtuvo para el día 0-1 un valor de PCR de 79.41 ± 6.71 en fase severa (determinada por SAFI) 44.33 ± 20.73 en fase moderada y 35.81 ± 12.58 en fase leve, expresado en mg/dl, siendo estadísticamente significativo con $p= 0.000$, lo cual difiere de la investigación realizada por Charles et al.²⁵ quienes obtuvieron una mediana de ingreso de 119, y una máxima de 266, sin embargo en esta investigación, no se abordó por número de días, ni por requerimientos de oxígeno, lo que puede modificar la calidad de la comparación, discrepa de los resultados obtenidos por Albarrán et al.³² quienes reportaron como resultado un valor de PCR 11.1 al ingreso con variación a 21 al egreso; y coincide con los resultados obtenidos por Vaquero et al.²⁸ que encontraron una media de PCR al ingreso de 100 ± 16 , sin embargo en esta investigación no se valoró la relación de PCR con el número de días de hospitalización.

En nuestro estudio la PCR como predictor de severidad para los días 2-7, 8-10, 11-14 14 y más, mantuvo un comportamiento similar, obteniendo para la PCR un valor de 81.16 ± 8.43 en fase severa, 40.42 ± 11 en fase moderada y 42.18 ± 14.26 en fase leve, expresado en mg/dl, lo cual fue un valor predictivo de severidad, el rol de

la PCR factor predictor, se mantuvo, ella es principalmente sintetizada en respuesta proinflamatoria de citocinas en mayor medida de IL6, IL1 y TNF alfa, por lo cual fue útil determinar de acuerdo al número de días su comportamiento; sin embargo no fue relacionado con la fase en la cual se encontraba el paciente a su ingreso. No se encontró coincidencias o discrepancias con el resto de los autores ya que el número de días no fue objeto de estudio.

Las bases fisiopatológicas de la linfopenia en pacientes infectados con SARS-CoV-2 no está del todo clara, dentro de los factores que se han estudiado se reconoce la respuesta inflamatoria, asociado a elevaciones de citocinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) interleukina (IL) 1 α , IL-1 β , interferon- γ , IL-2, IL-3, IL-5, IL-6, IL-8 e IL-12, entre otras. La relación neutrófilo a linfocito pudiera reflejar perfiles de liberación de citoquinas entre pacientes con enfermedad más grave. Para esta investigación el INL y su relación con las fases en promedio del tiempo de estudio se obtuvo: $16,05 \pm 6,26$ en fase severa, $11,25 \pm 3,98$ en fase moderada, y $7,67 \pm 1,95$ en fase leve con una $p=0,451$ sin significancia estadística, para el intervalo de tiempo 0 a 1, lo cual coincide con el estudio de Martínez et al.²⁷ que reportaron un valor de $4,6 \pm 4,0$ en fase leve en contraposición con $11,5 \pm 8,5$, $p < 0,001$ en severidad, y con el estudio de Del Carpio et al.³¹ obteniendo La media del INL fue $20,4 \pm 16,9$ en los pacientes que fallecieron *versus* $7,5 \pm 4,9$ en los pacientes que mejoraron ($p = 0,001$). de igual forma, las medias de linfocitos fueron menores en los pacientes que fallecieron en comparación con las de los pacientes que egresaron por mejoría; existe discrepancia en la literatura en relación con el punto de corte de INL, cuyos valores se han reportado dependiendo de la patología estudiada, no estableciendo unificación de criterios. Por lo que se hizo necesaria la realización de una curva ROC, para establecer la capacidad discriminativa de ambas pruebas PCR e INL, y determinar con alta sensibilidad la predicción de un suceso (mortalidad) en la población objeto de estudio, encontrando que para la PCR el área bajo la curva fue de 0.703, demostrando mayor sensibilidad 80% IC 95 0.86-0.74 y especificidad de 69% IC 95 0.76-0.64 y para el INL área bajo la curva de 0.578 con menor sensibilidad 74% IC 95 0.82-0.62 y baja especificidad 30% IC 95 0.30-0.25, demostrando así que la PCR fue superior al INL como predictor de mortalidad en los

pacientes objeto estudio. Hallazgo que coincide con los estudios realizados por Del Carpio et al.³¹ quienes encontraron PCR un ABC de 0.83 en pacientes con riesgo de fallecer, así como también con los estudios realizados por Montalvo et al²⁸ arrojó un resultado significativo sólo en el índice neutrófilos/linfocitos cuando el paciente se encontraba en la UCI con un área bajo la curva de 0.728 (IC 0.597-0.860) ($p = 0.004$), mostró una especificidad de 80% cuando el índice tenía un valor de 10.35 o mayor en estos pacientes.

En relación al desenlace en el estudio, obtuvo un valor de 17.48 ± 6 de INL en el ingreso de aquellos pacientes que presentaron exitus letalis, y un incremento hasta 21.16 ± 1.6 al egreso en pacientes con el mismo desenlace, lo cual coincide con los resultados obtenidos por Albarran et al en mexico quienes obtuvieron un INL más alto (17.66 versus 8.31, $p < 0.001$) e ILR más bajo (0.03 versus 0.06, $p < 0.002$) respecto a quienes sobrevivieron. Los puntos de corte para predecir mortalidad fueron INL > 12 e ILR < 0.03 . La combinación de INL e ILR tuvo sensibilidad de 80 %, especificidad de 74 %, valor predictivo positivo de 46.15 %, valor predictivo negativo de 93.02 %, coincide con los resultados reportados por Del Carpio et al en México quienes encontraron un comportamiento similar con un valor predictivo de exitus letalis para su estudio de INL 20.4 ± 16.8 y difiere de los hallazgos de la investigación de Basbus et al quienes encontraron que un INL > 3 se relaciona a necesidad de ventilación mecánica y por tanto a mortalidad, y difiere de los hallazgos de Montalvo et al quienes encontraron un valor de INL como predictor de mortalidad en 10.35, en relación a la supervivencia en el estudio se encontró que valores de INL menores a 11 para ingreso y egreso se relacionaron con adecuado pronóstico, esto coincide con Albarran et al en México quienes obtuvieron un INL menor a 12 se relaciona con supervivencia. Con respecto a la PCR se encontraron valores mayores a 70 desde el ingreso se relacionaron con exitus letalis, lo cual coincide con los hallazgos de Vaquero R, et al en su investigación Proteína C reactiva y escala SOFA: una puntuación simple como predictor temprano de necesidad de cuidados críticos en pacientes con COVID-19 en España. PCR > 9.1 mg/dl al ingreso se relaciona con mortalidad, coincide con los hallazgos de Charles et al, quienes encontraron valores para PCR mayores a 90 asociados a mortalidad, con valores de ingreso superiores a 100 asociados con gravedad.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

La edad promedio de los paciente hospitalizados fue de 63 ± 15 años, mas frecuente en el genero masculino, procedentes principalmente de Mérida y municipios aledaños, los cuales en su mayoría no aportaron datos relacionados a su esquema de vacunación, por tanto no se pudo establecer asociación entre vacunado y no vacunados con severidad o mortalidad; aunque es de acotar que entre el total de la muestra 12 pacientes fueron excluidos por presentar eventos adversos asociados a vacunas.

La mayoría de los pacientes se ubicaron en fases pulmonar principalmente y menos en fase viral, lo cual se debe generalmente a periodos de síntomas leves o asintomáticos que contemporiza la atención en centro asistenciales y menos en fase hiperinflamatoria de los cuales la mayoría de ellos se asociaron a manejos intradomiciliarios con referencia a centro de atención de salud solo cuando los requerimientos de oxígeno eran altos. No se encontró relación estadísticamente significativa de INL con las fases de COVID-19, pero si en la PCR la cual demostró ser mas alta en fase pulmonar; asimismo cuando presentó un comportamiento de ascenso entre el ingreso y egreso, se relacionó directamente con mortalidad, por tanto presenta un valor predictivo positivo elevado, con mayor sensibilidad y especificidad que en el INL cuyo comportamiento no fue estadísticamente significativo. Por tanto, la PCR constituye el biomarcador con mas utilidad para predecir severidad, debido a que un valor elevado se relacionó con aumento de los requerimientos de oxígeno, independientemente de la fase y su valor aumentó dramáticamente en los pacientes que presentaron desenlace fatal, de forma directamente proporcional; mientras que el INL no tuvo significancia estadística en probable relación a la heterogeneidad de los laboratorios obtenidos, algunos de ellos extra institucionales, de procesamiento manual o automatizado lo que genera un sesgo para su comparación, lo cual es considerada una limitante del estudio. Por tanto, la PCR es una prueba económica, sencilla, rápida de disponibilidad en la mayoría de los centros asistenciales cuya elevación se relación a severidad, aumento de los requerimientos de oxígeno y desenlace fatal.

Recomendaciones

En base al análisis de datos obtenidos en este estudio se recomienda:

1. Solicitud y realización de PCR a los pacientes con infección por SARS CoV2 al ingreso y en la hospitalización.
2. Realización de curva de PCR en el paciente hospitalizado a fin de vigilar ascenso del mismo que se relaciona a mortalidad.
3. Determinar la fase de infección en la cual se encuentra el paciente guiado por el número de días de la sintomatología para prever complicaciones asociadas a progresión de las fases.
4. Indagar sobre la medicación previamente recibida ya que esta influye en los resultados.
5. Derivar a áreas de cuidado mayor a pacientes que presenten aumento sostenido de PCR.
6. Vigilar el comportamiento de la PCR con las diferentes intervenciones que se realicen.
7. Garantía institucional de los reactivos y equipos para el procesamiento de las muestras.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Clerkin K, Fried J, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin J, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular disease. *Circulation*. 2020.
2. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, et al. (2020) Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: Implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet* 395: 565-574.
3. Ali S, Baloch M, Ahmed N, Ali A, Iqbal A (2020) The outbreak of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)—An emerging global health threat. *J Infect Public Health* 13: 644-646.
4. COVID-19: Cronología de la actuación de la OMS. Organización Mundial de la Salud.). Disponible en :[https://www.who.int/es/news-room/detail/27-04-2020-whotimeline covid-19](https://www.who.int/es/news-room/detail/27-04-2020-whotimeline-covid-19).
5. Rodriguez-Morales AJ, Gallego V, Escalera-Antezana JP, Méndez CA, Zambrano LI, Franco-Paredes C, et al. COVID-19 in Latin America: The implications of the first confirmed case in Brazil. *Travel Med Infect Dis* [Internet]. 2020;101613. [Epub publicación en avance]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1477893920300806> DOI: 10.1016/j.tmaid.2020.101613 PMID 32126292 PMCID PMC7129040
6. WHO announces COVID-19 outbreak a pandemic. En: <https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf>; consultado mayo 2020.
7. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *N Engl J Med* 2020;382: 1708-20.
8. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Intergovernmental Panel on Climate Change*, ed. *Clin Infect Dis* 2020; 5:1-30.
9. Afari ME, Bhat T. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and cardiovascular diseases: an update. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2016; 14: 573-7.
10. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395:1054-62.
11. Faria SS, Fernandes PC Jr, Silva MJB, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio: a narrative review. *Ecancermedicalscience* 2016; 10: 702.
12. Akilli NB, Yortanlı M, Mutlu H, et al. Prognostic importance of neutrophil-lymphocyte ratio in critically ill patients: short- and long-term outcomes. *Am J Emerg Med* 2014; 32: 1476-80.
13. Lagunas-Rangel FA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019

- (COVID-19): A meta-analysis. *J Med Virol* 2020; 10.1002/jmv.25819. doi:10.1002/jmv.25819.
14. Reyes-Gálvez JA, Gracida-Mancilla NI, Enríquez- Santos D, Carrillo-Esper R. Índice neutrófilos-linfocitos como predictor de gravedad y mortalidad en pacientes con sepsis abdominal. *Med Int Méx*. 2016;32(1):41-47.
 15. Jiangshan L, Ciliang J, Shaorui H, Xiaoli Z, Meifang Y, Xi J, et al. High neutrophil-to-lymphocyte ratio associated with progression to critical illness in older patients with COVID-19: a multicenter retrospective study. *Aging*. 2020;12(14):13849-13859.
 16. Roujian L, Xiang Z, Juan L. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395:565-574.
 17. Palacios CM, Santos E, Velázquez CMA, León JM. COVID-19, una emergencia de salud pública mundial. *Revista Clínica*.
 18. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Z, Guan L. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1054-1062.
 19. Yang AP, Liu JP, Tao WQ, Li HM. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol*. 2020;84:106504.
 20. Ma A, Cheng J, Yang J, Dong M, Liao X, Kang Y. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictive biomarker for moderate-severe ARDS in severe COVID-19 patients. *Crit Care*. 2020;24:288.
 21. Alerta Epidemiologica OMS en el contexto de alta circulación de virus respiratorio incluido el SARS-CoV-2. Disponible en <https://www.paho.org/es/file/103845/download?token=R5KNYbcW>
 22. Akilli NB, Yortanlı M, Mutlu H, et al. Prognostic importance of neutrophil-lymphocyte ratio in critically ill patients: short- and long-term outcomes. *Am J Emerg Med*. 2014;32(12):1476-1480. doi:10.1016/j.ajem.2014.09.001.
 23. Liang H, Gao Y, Miao C, Song Y, He F. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2019;31(7):827-831. doi:10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.07.006.
 24. Vaquero-Roncero LM, Sánchez-Barrado E, Escobar-Macias D, et al. C-Reactive protein and SOFA scale: A simple score as early predictor of critical care requirement in patients with COVID-19 pneumonia in Spain. *Rev Esp Anestesiol Reanim (Engl Ed)*. 2021;68(9):513-522. doi:10.1016/j.redare.2020.11.008.
 25. Chaler J. Análisis pronóstico de los principales marcadores biológicos en pacientes ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos por Neumonía por Sars-2. Trabajo Especial de Grado. Universidad Católica de Valencia. España. 2021.

26. Montalvo M., et al. Índice neutrófilos/linfocitos: un predictor de mortalidad en paciente con infección por SARS-CoV-2. *Med Crit.* 2021;35(3):130-135. doi:10.35366/100001.
27. Martínez F., et al. Relación neutrófilo a linfocito, recuento linfocitario e índices de actividad inflamatoria como factores pronóstico en infecciones por SARS-CoV-2. *Revista Chilena de Anestesia* Vol. 50 Núm. 2022. <https://doi.org/10.25237/revchilanestv5019071048>.
28. Vaquero L., et al. Proteína C reactiva y escala SOFA: una simple escala como factor predictivo temprano de la necesidad de cuidados críticos en los pacientes con neumonía causada por COVID-19 en España. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*, Volumen 68, Número 9, Noviembre 2021, Páginas 513-522.
29. Carrero M. et al. Importancia del índice neutrófilo-linfocito en su asociación con mortalidad en pacientes con COVID-19: Experiencia en un centro de salud en Argentina. *Revista Chilena de Infectología*. Vol. 38, Núm. 6 (2021).
30. Basbus L. et al. Índice neutrófilo-linfocito como factor pronóstico de COVID-19. *Medicina (B. Aires)*; 80(supl.3): 31-36, June 2020.
31. Del Carpio L., et al. Relación de neutrófilos a linfocitos, relación de plaquetas a linfocitos e índice de inmuno-inflamación sistémica en pacientes con neumonía asociada a COVID-19. *Méd. Méx* vol.156 no.6 Ciudad de México nov./dic. 2020 Epub 27-Mayo-2021. <https://doi.org/10.24875/gmm.20000485>
32. Lai MM, Cavanagh D. The molecular biology of coronaviruses. Vol. 48, *Advances in virus research*. Elsevier; 1997. p. 1–100. Available from: [/pmc/articles/PMC7130985/](https://pmc/articles/PMC7130985/)
33. Artika IM, Dewantari AK, Wiyatno A. Molecular biology of coronaviruses: current knowledge. Vol. 6, *Heliyon*. Elsevier Ltd; 2020. Available from: [/pmc/articles/PMC7430346/](https://pmc/articles/PMC7430346/)
34. Collier L, Oxford J. Capítulo 2: Propiedades generales de los virus. En: *Virología humana*. 3º Edición. México: Mc Graw Hill; 2008. pp. 7-17
35. Sherris. *Microbiología médica*, 6e. McGraw Hill. Virus. conceptos básicos. Ryan K.J., & Ray C(Eds.), (2017)
36. Maroto & Piédrola. Los coronavirus. *Real Acad Nac Med España*. 2019;136(03):235–8. Available from: https://analesranm.es/wpcontent/uploads/2019/numero_136_03/pdfs/ar136_rev01.pdf
37. Artika IM, Dewantari AK, Wiyatno A. Molecular biology of coronaviruses: current knowledge. Vol. 6, *Heliyon*. Elsevier Ltd; 2020. Available from: [/pmc/articles/PMC7430346/](https://pmc/articles/PMC7430346/)
38. Alves Cunha Ana Luisa, Quispe Cornejo Armin A, Ávila Hilari Adrián, Valdivia Cayoja Adolfo, Chino Mendoza Juan Manuel, Vera Carrasco Oscar. Breve

- historia y fisiopatología del covid-19. Cuad. - Hosp. Clín. [Internet]. 2020 Jul [citado 2022 Mar 21] ; 61(1): 130-143. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1652-67762020000100011&lng=es.
39. Lopez Perez GT, Ramírez Sandoval M de LP, Torres Altamirano MS. Fisiopatología del daño multiorgánico en la infección por SARS-CoV2. Acta Pediátrica México. 29 de junio de 2020; 41(4S1):27.
40. Travers, S. Habibi, W. A. Clarke, P. Caturegli, O. Laeyendecker, A. Piechocka-Trocha, J. Z. Li, A. Khatri, H. Y. Chu; MGH COVID-19 Collection & Processing Team, A. C. Villani, K. Kays, M. B. Goldberg, N. Hacohen, M. R. Filbin, X. G. Yu, B. D. Walker, D. R. Wesemann, H. B. Larman, J. A. Lederer, S. J. Elledge, Viral epitope profiling of COVID-19 patients reveals cross-reactivity and correlates of severity. *Science* 370, eabd4250 (2020).
41. T. Maecker, P. Khatri, N. Rouphael, M. Peiris, B. Pulendran, Systems biological assessment of immunity to mild versus severe COVID-19 infection in humans. *Science* 369, 1210–1220 (2020).
42. Florez-Vargas, H. Piontkivska, J. M. Vargas, T. J. Ring, C. Kee, P. Doldan, D. L. Tyrrell, J. L. Mendoza, S. Boulant, L. Prokunina-Olsson, Interferons and viruses induce a novel truncated ACE2 isoform and not the full-length SARS-CoV-2 receptor. *Nat. Genet.* 52, 1283–1293 (2020)
43. D. Notarangelo, A. Cobat, H. C. Su, J.-L. Casanova, Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science* 370, eabd4570 (2020).
44. Tsiodras, A. Koutsoukou, E. Andreakos, Untuned antiviral immunity in COVID-19 revealed by temporal type I/III interferon patterns and flu comparison. *Nat. Immunol.* 22, 32–40 (2021).
45. Conrad, D. Kunkel, E. Vafadarnejad, C.-J. Xu, A. Horne, M. Herbert, A. Drews COVID-19 patients. *Science* 369, 718–724 (2020).
46. Onabajo, A. R. Banday, M. L. Stanifer, W. Yan, A. Obajemu, D. M. Santer, of COVID-19. *Cell* 181, 1036–1045.e9 (2020).
47. H. Xia, Z. Cao, X. Xie, X. Zhang, J. Y.-C. Chen, H. Wang, V. D. Menachery, R. Rajsbaum, P.-Y. Shi, Evasion of type I interferon by SARS-CoV-2. *Cell Rep.* 33, 108234 (2020).
48. Michailidis, L. Moens, J. E. Han, L. Lorenzo, L. Bizien, P. Meade, A.-L. Neehus, Evasion of type I interferon by SARS-CoV-2. *Cell Rep.* 33, 108234 (2020).
49. D. Notarangelo, A. Cobat, H. C. Su, J.-L. Casanova, Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science* 370, eabd4570 (2020).
50. Organización Mundial de la Salud (2022). Seguimiento de las variantes del SARS-CoV-2. OMS. <https://cutt.ly/Gm9hmAh>

51. Cardinal Fernandez, E. Correger, J Villanueva síndrome respiratorio agudo: del síndrome a la enfermedad 169-175 2016
52. Gordon D, Rubenfeld Md, acute respiratory distress syndrome. The berlin definition. JAMA. 2012 307(23):2526-2533
53. Camacho C, Gerson R, Gongora M, asociación del índice neutrófilo linfocito vol 15. Num 5, pag268-277
54. Lopez Perez GT, Ramírez Sandoval M de LP, Torres Altamirano MS. Fisiopatología del daño multiorgánico en la infección por SARS-CoV2. Acta Pediátrica México. 29 de junio de 2020; 41(4S1):27.
55. Urrejola GI, Bambs CE, Espinoza MA, Gellona J, Zúñiga ÁM, Molina ME, et al. Un índice neutrófilo/linfocito elevado se asocia a peor pronóstico en cáncer de colon etapa II resecado. Rev Med Chil. 2013;141(5):602–8.
56. Organización Mundial de la Salud (2022). Seguimiento de las variantes del SARS-CoV-2. OMS. <https://cutt.ly/Gm9hmAh>
57. G.Gigola. Sangre y Hematopoyesis. Anatomo-Histología módulo tejidosn Hematop:1000. Disponible en: <https://web.archive.org/web/20100115024252/http://www.anatomohistologia.uns.edu.ar/plantilla.asp?zona=modhemat>
58. WHO. WHO COVID-19 :CaseDefinitions.WorldHealthOrganization2020.WHO reference number: WHO/2019-nCoV/Surveillance_Case_Definition/2020.1. 2020;(August):2020.
59. Campbell Ej, Respiratory Failure. Br Med J. 1965 Jun 5;1(5448):1451-60. doi: 10.1136/bmj.1.5448.1451. PMID: 14288081; PMCID: PMC2166623.
60. Rochwerg B, Granton D, Wang DX, Helviz Y, Einav S, Frat JP, Mekontso-Dessap A, Schreiber A, Azoulay E, Mercat A, Demoule A, Lemiale V, Pesenti A, Riviello ED, Mauri T, Mancebo J, Brochard L, Burns K. High flow nasal cannula compared with conventional oxygen therapy for acute hypoxic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. Intensive Care Med. 2019 May;45(5):563-572. doi: 10.1007/s00134-019-05590-5. Epub 2019 Mar 19. PMID: 30888444.
61. Camacho C, Gerson R, Gongora M, asociación del índice neutrófilo linfocito vol 15. Num 5, pag268-277

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

EVALUAR EL ÍNDICE NEUTRÓFILO LINFOCITO vs PROTEÍNA C REACTIVA COMO PREDICTORES DE SEVERIDAD Y MORTALIDAD EN PACIENTES CON NEUMONÍA POR COVID-19. MARZO – DICIEMBRE 2021

Anexo 1. Cronograma de Actividades del Trabajo Especial de Grado																																					
Actividad	Año	2.022																																			
	Mes	Enero				Febrero				Marzo				Abril				Mayo				Junio				Julio				Agosto				Septiembre			
		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4				
Búsqueda de Información		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4				
Realización de protocolo						1	2	3	4																												
Presentación de protocolo										1																											
Recolección de datos y muestras																																					
Análisis estadístico de los datos																			1	2	3	4															
Discusión de los Resultados																								1	2	3	4										
Presentación de resultados																									1												
Presentación del TEG																										1											

ANEXO 2
FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

EVALUAR EL ÍNDICE NEUTRÓFILO LINFOCITO VERSUS PROTEÍNA C REACTIVA COMO PREDICTORES DE SEVERIDAD Y MORTALIDAD EN PACIENTES CON NEUMONÍA POR COVID-19. MARZO – DICIEMBRE 2021

Identificación:	Iniciales A y N	Nº de Ficha.	Nº HC

Características sociodemográficas				
Edad:	Genero:	Edo. Civil:	Procedencia:	Ocupación:

Esquema de Vacunación:			
No vacunado	Vacunado	Dosis	Vacuna

Días de sintomatología	Tipo de prueba confirmatoria			
	Antígeno	PCR	PDR	Sospechoso

Severidad	SAFI			
	Días 0 - 1	2-7	8-10	11-14 o mas
Leve				
Moderado				
Severo				

Días de hospitalización	Condición de egreso	
	Mejoría	Muerte

Días de Hospitalización	NEU	LINF	INL	PCR	No invasivo					Invasivo
					C	MS	MR	CPAP	BPAP	TOT
0-1										
2-7										
8-10										
11-14 o mas										

ANEXO N° 3

Abreviaturas

ACE: Receptor de angiotensina tipo 2

ADN: Ácido desoxirribonucleico

AP-1: proteína activadora 1

AR: Artritis reumatoide

ARN: Ácido ribonucleico

C3a: anafilotoxina

C5a: anafilotoxina

CD4+: Célula T auxiliar

CD8+: Célula T citotóxica

dL: decilitro

E: Proteína de ensamblaje

GM-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos

IFN-gamma: interferón gamma

IL-1: Interleucina 1

IL-32: Interleucina 32

IL-18: Interleucina 18

INL: Índice neutrófilo linfocito IL-6: Interleucina 6

IRA: Insuficiencia respiratoria aguda

KDa: kilodaltones

LDH: Lactato deshidrogenasa

MASP-2: serin proteasa 2 asociada a la proteína de unión a manosa

M: Proteína de membrana

Mg: miligramo

MmHg: milímetro de mercurio

N: Nucleocapside

NF-κB: factor de transcripción nuclear.

NLR: los receptores de tipo dominio de oligomerización de unión a nucleótidos

OMS: Organización mundial de la salud

ORF6: gen inhibidor del tráfico nuclear

PAMPs: patrones moleculares asociados a patógenos

PaO₂: presión arterial de oxígeno

PCO₂: presión parcial de dióxido de carbono

PCR: Proteína c reactiva

PD-1: proteína de muerte celular programada1

PLR: proporción de plaquetas a linfocitos

PRR: Patrón de reconocimiento de patrones

RIG-I/MAVS: proteína de señalización antiviral mitocondrial

S: proteína spike

SAFI: Saturación de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno

SDRA: Síndrome de distres respiratorio

SIII: índice de inflamación inmune sistémica

SpO₂: saturación de oxígeno

TEP: Tromboembolismo pulmonar

TLH: Células T auxiliares foliculares

TNF-alfa: Factor de necrosis tumoral alfa

UCI: Unidad de cuidados intensivos

VMNI: Ventilación mecánica no invasiva

VMI: Ventilación mecánica invasiva

2,3-DPG: 2,3-difosfoglicerato