



# BUAP

**Benemérita Universidad Autónoma de Puebla  
Facultad de Medicina- Especialidades**

**Instituto Mexicano del Seguro Social  
Hospital General Regional con MF No. 1  
“Lic. Ignacio García Téllez”**

**“Parámetros hematológicos dinámicos (linfocitos, trombocitos e índice N/L)  
como predictores de letalidad en pacientes mayores de 18 años con diagnóstico  
de COVID-19 ingresados en el Hospital General Regional con Medicina Familiar  
No. 1 de Cuernavaca, Morelos”**  
No. Registro: R-2020-1701-017

**Tesis para obtener el Diploma de Especialidad en Medicina de Urgencias**

**Presenta:**

**Rosa María Tercero Rodezno**

**Director:**

**Dr. Fernando Trujillo Olea**

**Asesor:**

**† Dra. Esther Azucena Fernández Hernández**

**H. Puebla de Z. Febrero 2022**



**“Parámetros hematológicos dinámicos (linfocitos, trombocitos e índice N/L) como predictores de letalidad en pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de COVID-19 ingresados en el Hospital General Regional con Medicina Familiar No. 1 de Cuernavaca, Morelos “**

**TRABAJO PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA DE URGENCIAS  
PRESENTA:**

**ROSA MARIA TERCERO RODEZNO  
RESIDENTE DE MEDICINA DE URGENCIAS DEL HGR #1**

**A U T O R I Z A C I O N E S :**

---

**DRA. ANITA ROMERO RAMIREZ  
COORD. DE PLANEACIÓN Y ENLACE INSTITUCIONAL**

---

**DRA. LAURA ÁVILA JIMÉNEZ  
COORD. AUXILIAR MÉDICO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

---

**DRA. MARIA CRISTINA VAZQUEZ BELLO  
COORD. AUXILIAR MÉDICO DE EDUCACIÓN EN SALUD**

---

**DRA. FERNANDO TRUJILLO OLEA  
COORDINADOR CLÍNICO DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD**

---

**DR. ERIC ORTELLI JIMENEZ  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN MEDICINA DE URGENCIAS**

## **ASESORES DE TESIS**

---

**Dr. Fernando Trujillo Olea**  
Medico No Familiar Especialista en Medicina de Urgencias

---

**† Dra. Esther Azucena Fernández Hernández**  
Medico No Familiar Especialista en Medicina de Urgencias y Sub- Especialista en Medicina del Enfermo en  
Estado Critico

**Febrero 2022**

**“Parámetros hematológicos dinámicos (linfocitos, trombocitos e índice N/L) como predictores de letalidad en pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de COVID-19 ingresados en el Hospital General Regional con Medicina Familiar No. 1 de Cuernavaca, Morelos”**

TRABAJO PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA DE URGENCIAS

PRESENTA:

**ROSA MARIA TERCERO RODEZNO  
RESIDENTE DE MEDICINA DE URGENCIAS**

---

**PRESIDENTE DEL JURADO**

Dr. José de Jesús Arteaga Castrejón  
Medico No Familiar Especialista en Medicina de Urgencias

---

**SECRETARIO DEL JURADO**

Dr. Eric Ortelli Jiménez  
Medico No Familiar Especialista en Medicina de Urgencias

---

**VOCAL DEL JURADO**

Dr. Fernando Trujillo Olea  
Medico No Familiar Especialista en Medicina de Urgencias

*Trabajo de tesis dedicado a mi madre, Leonor Rodezno Torres, y a mi padre, Luis Alonzo Tercero Rodríguez, QDDG. Gracias por creer y apostar por mí. Sin ustedes, nada de esto sería posible. Gracias, por tanto, ¡y por todo!*

## Índice

1. Identificación de los Investigadores	Pág. 7
2. Resumen	Pág. 8
3. Marco Teórico	Pág. 9
a. Marco Referencial	Pág. 17
4. Justificación	Pág. 22
5. Planteamiento del Problema	Pág. 22
6. Objetivos	Pág. 24
a. General	Pág. 24
b. Específicos	Pág. 24
7. Hipótesis	Pág. 25
8. Metodología	Pág. 25
a. Tipo de Estudio	Pág. 25
b. Población, lugar y tiempo de estudio	Pág. 26
c. Tipo y tamaño de muestra	Pág. 26
d. Criterios de Inclusión, Exclusión y Eliminación	Pág. 28
e. Tabla de Variables	Pág. 29
f. Análisis estadístico	Pág. 33
g. Consideraciones éticas	Pág. 35
9. Recursos, Financiamiento y Factibilidad	Pág. 36
10. Resultados	Pág. 38
11. Discusión	Pág. 50
12. Conclusiones	Pág. 52
13. Referencias Bibliográficas	Pág. 54
14. Anexos	Pág. 59

**TÍTULO** “Parámetros hematológicos dinámicos (linfocitos, trombocitos e índice N/L) como predictores de letalidad en pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de COVID-19 ingresados en el Hospital General Regional con Medicina Familiar No. 1 de Cuernavaca, Morelos”

## **IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES**

### **Investigador principal:**

Nombre: Fernando Trujillo Olea

Adscripción: Hospital General Regional con Medicina Familiar No. 1 “Lic. Ignacio García Téllez”

Categoría: Medico No Familiar

Teléfono: 7773155000 Extensión: 51315

Correo electrónico: fernando.trujillo@imss.gob.mx

### **Investigador asociado:**

Nombre MCS Ivón Romero Pascual

Adscripción: Hospital General Regional con Medicina Familiar No. 1 “Lic. Ignacio García Téllez”

Categoría: Enfermera Especialista

Teléfono: 777 141 4147

Correo Electrónico: ivonarp11@gmail.com

### **Investigador asociado:**

Nombre: Esther Azucena Fernández Hernández

Adscripción: Hospital General Regional con Medicina Familiar No. 1 “Lic. Ignacio García Téllez”

Teléfono: +7771485072

Correo electrónico: drazucenita@gmail.com

### **Investigador asociado:**

Nombre: Rosa María Tercero Rodezno

Adscripción: Hospital General Regional con Medicina Familiar No. 1 “Lic. Ignacio García Téllez”

Área de Trabajo: Área de Urgencias como residente de Urgencias Médico- Quirúrgicas

Teléfono: +5611343483

Correo electrónico: rosa.tercero@yahoo.com

## **RESUMEN**

**Parámetros hematológicos dinámicos (linfocitos, trombocitos e índice N/L) como predictores de letalidad en pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de COVID-19 ingresados en el Hospital General Regional con Medicina Familiar No. 1 de Cuernavaca, Morelos.**

Trujillo-Olea F, Romero-Pascual I, Fernández-Hernández E, Tercero-Rodezno R.

**Antecedentes:** La pandemia asociada al virus SARS-CoV2, y su enfermedad activa COVID-19, ha causado una crisis a nivel mundial en salud y economía. A la fecha (11 de septiembre del 2020) mundialmente se registran 28,329,822 millones de casos confirmados con 913,931 defunciones asociadas, correspondiendo a una letalidad mundial de 3.2%. En México se han confirmado 652,364 casos, y se han registrado 69,649 defunciones asociadas, correspondiendo a un 10.7% de letalidad, 3.3 veces la cifra mundial. En el estado de Morelos se han confirmado 5,311 casos y 987 defunciones asociadas, correspondiendo a un 18.6% de letalidad, 5.8 veces la cifra mundial, y 1.7 veces la cifra nacional.

**Objetivo:** Analizar si el pico de índice N/L  $\geq 14$ , linfopenia pico  $\leq 950/\mu\text{L}$ , o trombocitopenia pico  $\leq 100,000/\mu\text{L}$  son predictores de letalidad en pacientes mayores de 18 años con COVID-19 ingresados en el Hospital General Regional con Medicina Familiar No. 1 (HGR C/MF N° 1) de Cuernavaca, Morelos del 01 de abril al 30 de septiembre del 2020.

**Material y Métodos:** Estudio de Cohorte, retrospectivo. Se estudiarán las siguientes variables de interés: trombocitopenia pico  $\leq 100,000/\mu\text{L}$ , índice N/L pico  $\geq 14$ , o linfopenia pico  $\leq 950/\mu\text{L}$  en la población adulta que se hospitaliza con sospecha o diagnóstico de COVID-19; el evento de interés a estudiar es la letalidad intrahospitalaria. Se establece un valor de  $p \leq 0.05$  para significancia estadística. El análisis de supervivencia se realizará a través de un estimado de la curva Kaplan- Meier para los grupos expuesto y no expuesto; y se ajustará un modelo de riesgos proporcionales Cox, controlado por covariables (dímero-D, PCR, LDH, edad, sexo, hipertensión arterial, EPOC, diabetes mellitus tipo 2, obesidad con IMC  $\geq 30$ ) para estimar el riesgo de muerte de cada uno de los parámetros hematológicos del grupo expuesto.

**Recursos e infraestructura:** Área COVID-19 en Urgencias del HGR C/MF N° 1 “Lic. Ignacio García Téllez”, los recursos serán sufragados por los investigadores.

**Experiencia de grupo:** Se cuenta con un asesor clínico experta en el área, dos asesores metodológicos con experiencia en investigación clínica y una médica residente de urgencias médico quirúrgicas con experiencia en el área laboral.

**Palabras Clave:** Covid-19, linfopenia, trombocitopenia, Índice N/L, letalidad

## **MARCO TEÓRICO**

Taxonómicamente, SARS-CoV2 es una especie relacionada con coronavirus y con el Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS por sus siglas en inglés); pertenece al subgénero Sarbecovirus, parte del gen Betacoronavirus (familia Cononaviridae: subfamilia Coronavirinae) (1). SARS-CoV2 y su enfermedad, COVID-19, fue reconocido por la Organización Mundial de la Salud en enero 12, 2020. SARS-CoV2 es el séptimo miembro de la familia de coronavirus que infecta a los humanos y parcialmente semejan el síndrome respiratorio agudo severo por SARS-CoV (2).

La tasa de mortalidad de COVID-19 es menor que la de SARS y el Síndrome Respiratorio del Oriente Medio (MERS), sin embargo, COVID-19 es más letal que la influenza (3). Adultos mayores con comorbilidades tienen un riesgo incrementado de muerte por COVID-19, pero pacientes jóvenes sin comorbilidades evidentes se pueden presentar con complicaciones letales como miocarditis fulminante y coagulación intravascular diseminada (CID). Identificación temprana de factores de riesgo para enfermedad crítica facilitan una apropiada provisión de tratamiento de soporte y rápido acceso a Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) cuando sea requerido. Una interpretación pronóstica temprana ayuda a reducir la mortalidad y aliviar la escasez de recursos médicos (3).

### **Fisiopatología COVID-19**

Durante el periodo de incubación (día 1-14) el conteo de leucocitos y linfocitos en sangre periférica es normal o ligeramente reducido. Posterior a la viremia, SARS-CoV2 primariamente afecta los tejidos que expresan altos niveles de receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) que incluyen los pulmones, corazón y tracto gastrointestinal. Aproximadamente 7-14 días del inicio de síntomas, existe exacerbación de las manifestaciones clínicas, con un pronunciado incremento sistémico de mediadores inflamatorios y citoquinas denominado “tormenta de citoquinas,” que involucran la inmunidad innata y adquirida que simultáneamente contribuyen a la patogénesis y daño de órgano de COVID-19 (3). En este punto existe linfopenia evidente. Factores que contribuyen a linfopenia asociada a COVID-19 incluyen que los linfocitos expresan receptor ACE2 en su superficie, causando infección directa por SARS-CoV2 llevando a su lisis; la tormenta de citoquinas es caracterizada por marcados niveles incrementados de interleucinas (IL-6, IL-2, IL-7, factor estimulador de colonias de granulocitos, proteína 10 inducida por interferón-

$\gamma$ , MCP-1, MIP1-a) y factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ), lo que promueve apoptosis de linfocitos (4)(5).

Una respuesta inmune innata bien coordinada se conoce como la primera línea de defensa contra infecciones virales. Sin embargo, cuando la primera línea de defensa esta desregulada, con un infiltrado celular inflamatorio excesivo, y hasta tormenta inflamatoria, la muerte puede ocurrir (6). Durante la fase de incubación y etapa no-severa, una respuesta específica adaptativa inmune es necesaria para alcanzar un control sobre la proliferación del virus, para eliminar el virus, y para prevenir progresión de la enfermedad. Posteriormente en algunos pacientes (con comorbilidades, mayor edad, con genética particular), el síndrome de liberación de citoquinas (la llamada “tormenta”) promueve la progresión hacia un estado severo y daño orgánico (7).

Por lo tanto, se sugiere que, al lado del tratamiento antiviral, inmunosupresión balanceada (inhibidores selectivos de citoquinas IL-6, IL-1) pueden ser otro abordaje efectivo para reducir y modular la hiperinflamación inducida por el virus (tormenta), y por lo tanto prevenir daño a órganos severo e irreversible que contribuye a la mortalidad en los pacientes. Varios autores también han demostrado que una respuesta inflamatoria temprana es caracterizada por una producción débil de interferón de las células infectadas lo que resulta en una progresión de la infección por SARS-CoV2. Esto sugiere que la aplicación de interferón (interferón lambda) puede presentar otra estrategia terapéutica, especialmente en las etapas tempranas de COVID-19 (7).

El daño severo a órganos linfoides por SARS-CoV2 se puede relacionar por el control inefectivo de la infección viral durante una etapa temprana (8). Interferón tipo I (IFN), incluyendo IFN- $\alpha$  e IFN- $\beta$ , juega un rol crítico en prohibir infecciones virales e iniciar respuesta inmune adaptativa (9). IFN tipo I puede inhibir la replicación viral in vitro, en monos Rhesus y ratones (10). El SARS-CoV puede retrasar o evadir la respuesta inmune innata a través de un antagonismo temprano en la respuesta de IFN, en la cual el IFN solo puede ser detectado después que el SARS-CoV alcanzo un alto nivel (11). SARS-CoV2 puede escapar la respuesta inmune a través de una cobertura “física” de vesículas de doble membrana e interferencia “química” de las proteínas codificadas por sí mismo (12). Debido a que el SARS-CoV2 puede escapar de la inmunidad del huésped al inhibir la producción de IFN tipo I durante una etapa temprana de la infección, un suplemento artificial de IFN

$\alpha/\beta$  durante una etapa temprana de COVID19 puede ayudar a aliviar las lesiones causadas por el virus (13).

Es interesante observar que a diferencia de la población adulta, la población pediátrica cursa con síntomas leves o asintomáticos; esto se explica por la mayor capacidad en los niños de producir anticuerpos naturales con reactividad amplia, presencia de linfocitosis fisiológicos y diferencia en compartimentos de linfocitos, interacciones virus a virus en la vía aérea (presencia simultánea de otros virus respiratorio en la mucosa de la vía aérea), diferencia en la expresión de ACE2 y la diferente respuesta inflamatoria en niños (8).

### **Clasificación por gravedad**

La clasificación clínica de neumonía por COVID-19 se hace de acuerdo al plan de diagnóstico y tratamiento de Neumonía por Coronavirus nuevo desarrollado por el Comité de Salud Nacional de la Republica de la Gente de China. Corresponde a la siguiente clasificación: 1. Leve: con síntomas clínicos leves, sin manifestaciones de neumonía por imagen; 2. Moderada: fiebre, síntomas del tracto respiratorio, e imagen que demuestre neumonía; 3. Severa: que reúna cualquiera de los siguientes: (a) Distrés respiratorio, frecuencia respiratoria mayor o igual a 30 respiraciones por minuto, (b) saturación de oxígeno en reposo menor o igual al 93%, (c) presión parcial de oxígeno en sangre arterial/ concentración de oxígeno menor o igual a 300 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa); 4. Crítico: que reúna cualquiera de los siguientes: (a) falla respiratoria y requerimiento de ventilación mecánica, (b) Choque, (c) admisión a UCI requerida por falla orgánica múltiple (FOM) (9).

### **Factores de mal pronóstico hematológicos en COVID-19**

#### **Índice Neutrófilo- Linfocito (índice N/L)**

El índice N/L se calcula fácilmente de estudios de laboratorio de rutina al dividir el conteo de neutrófilos absolutos y el conteo de linfocitos absolutos, y se ha reportado por tener un gran valor indicativo del estado inflamatorio de un paciente (10). Se ha documentado que un valor  $<1.5$  se considera dentro de rangos normales (11). Incremento en el índice N/L se ha asociado como factor de riesgo de mortalidad no solo en enfermedades infecciosas, sino también en malignidad, síndrome coronario agudo, hemorragia intracerebral, polimiositis y dermatomiositis (12) (13) (14) (15), y ha sido ampliamente utilizado como marcador para valorar la severidad de infecciones bacterianas y el pronóstico de pacientes con neumonía y tumores (16) (17).

En un estudio realizado por Qin C et al., en Wuhan, China se observó niveles más elevados de índice N/L en casos severos de COVID-19, y esta observación generó la interrogante si el índice N/L puede usarse como un predictor independiente de mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 (18).

En un estudio de cohorte, retrospectivo de 245 pacientes con COVID-19 en abril 2020 en Wuhan, China, Liu Y et al. (19), observaron que casos severos tenían mayor conteo de neutrófilos absoluto, pero menor conteo de linfocitos absolutos en comparación con pacientes no-severos, por lo tanto el índice N/L era mayor en casos severos. El incremento de neutrófilos se traduce a que el paciente desarrolla una infección bacteriana y que la infección se agravó. La disminución de linfocitos significa que la función inmune está deteriorada. Ambos sugieren que la condición se agravó y que la infección es de difícil control (16). También observaron que pacientes refractarios a mejoría tenían niveles más elevados de neutrófilos en comparación con el resto de pacientes en general; un alto conteo de leucocitos es común en pacientes críticos debido a que el daño de células T induce inflamación innata en los pulmones, lo que mayormente esta mediado por macrófagos y granulocitos pro inflamatorios (7). El índice N/L elevado resulta entonces de un incrementado conteo de neutrófilos, y disminución de conteo de linfocitos. La respuesta inflamatoria generada por la infección puede estimular la producción de neutrófilos y acelerar la apoptosis de linfocitos. La respuesta celular inmune desregulada y consecuentemente la anormalidad inmunológica se creen juega un rol importante en la severidad de enfermedad inducida por el virus, inclusive llevando a la muerte (14).

### **Linfopenia**

Linfocitos juegan un rol crucial en la regulación de la respuesta inflamatoria y una reducción sostenida en casos severos está asociada con la no- resolución de la inflamación (6). Linfopenia se define como un conteo de linfocitos T totales, T CD4+, y T CD8+ en sangre periférica menor de  $1.5 \times 10^9/L$ , y está asociado con 3 veces el riesgo incrementado de enfermedad severa por COVID-19 (20). Observaciones en poblaciones de pacientes con COVID-19 en Washington, USA muestran que a diferencia de no-sobreviviente, sobrevivientes demostraron que el nadir de conteo de linfocitos fue en el día 7 desde el inicio de síntomas con una subsecuente restauración (4). Por lo tanto, un asesoramiento dinámico de conteo de linfocitos puede contribuir a la predicción de severidad de los

pacientes con COVID-19. También se observó que pacientes con menos del 20% de linfocitos en los días 10-12 del inicio de síntomas, y menor del 5% en los días 17-19 tienen el peor pronóstico (21).

El grado de descenso de linfocitos está relacionado con la severidad de la enfermedad (22). Aunque las células T pueden encontrarse elevadas al inicio de la infección por COVID-19, estos pacientes tienden a tener un conteo de linfocitos bajo (23). Una de las teorías propuestas sugiere que en enfermedad severa por COVID-19 la invasión dirigida por el virus SARS-CoV2 daña el componente citoplasmático de los linfocitos y lleva a su destrucción (24). Se ha observado que COVID-19 puede actuar en linfocitos T ya que estos expresan el receptor ACE2, el receptor por el cual se introduce el SARS-CoV2 a las células, y el daño a linfocitos T es un factor importante que causa deterioro de la condición clínica del paciente (16). Así mismo se considera que la sobrevida en COVID-19 puede ser dependiente en la habilidad para restablecer linfocitos que son destruidos por el virus. Por lo tanto, el conteo de linfocitos, especialmente CD4, puede ser útil como un predictor clínico de severidad y pronóstico (25).

Linfopenia se observó asociada a hipercitoquinemia en pacientes con SARS-CoV2 severo (23). Estudios funcionales han sugerido que SARS-CoV2 puede impedir la función de CD4+ y células T- reguladoras y promover la hiperactivación inicial que es seguida por un rápido gasto de células T CD8+ citotóxicas. La ineficiencia de eliminar la infección y a las células contaminadas por el virus, lleva a una activación fuera de control del sistema inmune con excesiva producción de diferentes citoquinas. Estas células hiperactivas infiltran varios órganos, creando citoquinas extras y síntomas clínicos. La segunda teoría propuesta es el impacto de supresión del TNF- $\alpha$  en la hematopoyesis que lleva a la citopenia. Citoquinas pro inflamatorias proveen una correlación inversa entre la inducción de la granulopoyesis y linfopoyesis en la médula ósea de pacientes con infección por SARS-CoV. El incrementado número de monocitos y granulocitos produce más y más citoquinas inflamatorias y esta retroalimentación positiva detrimental hace que la condición del paciente sea peor clínicamente. Por lo tanto, la hipercitoquinemia influye en la linfopenia y hace que el paciente no se pueda defender de la infección por SARS-CoV2 (4).

Una tercera teoría considera que existe un secuestro de linfocitos en órganos diana específicos como pulmones, tracto gastrointestinal y tejidos linfoides (26). Datos de

autopsias evidenciaron atrofia de bazo significativa con aparente hemorragia focal y necrosis, linfocitos en nódulos linfáticos depletos y necróticos y número de células T CD4+ y T CD8+ en bazo y nódulos linfáticos disminuido significativamente (22). Múltiples mecanismos trabajan juntos para causar linfopenia en COVID-19. El SARS-CoV2 puede directamente atacar a los linfocitos, estimular su apoptosis o destruir órganos linfoides. También, pacientes severos presentan niveles elevados de ácido láctico, y esto puede llevar a linfopenia por el cambio en la homeostasis metabólica (25).

### **Trombocitopenia**

Los valores normales de plaquetas se encuentran entre 150,000 células/L a 400,000 células/L. Se define trombocitopenia de acuerdo a la magnitud de disminución plaquetaria siendo leve <150,000 células/L y >100,000 células/L; moderada 50,000 células/L a 100,000 células/L; y severo conteo plaquetario menor de 50,000 células/L (27). La disminución gradual de conteo plaquetario es un marcador de gravedad del estado clínico, y se asocia a mortalidad intrahospitalaria (2) (24).

Investigaciones recientes han identificado al pulmón como un órgano con función hematopoyética potencial y un sitio primario de producción de plaquetas terminal, siendo responsable de aproximadamente el 50% de la producción total de plaquetas. Los pulmones funcionan como una reserva para megacariocitos y células progenitoras hematopoyéticas, sugiriendo que la trombocitopenia puede ser causada por daño a los pulmones por COVID-19 (28). Daño pulmonar por COVID-19 puede también inducir activación del sistema renina- angiotensina- aldosterona (RAS) y causar funciones anormales del sistema de coagulación y células endoteliales vascular, llevando a activación y agregación plaquetaria, lo que incrementa el consumo de plaquetas (29). Esto se manifiesta clínicamente como un incremento en la trombogenicidad y agregación plaquetaria en COVID-19 con un estado masivo protrombótico. Es por esto que la evidencia apoya el uso de heparina de bajo peso molecular profiláctica para tromboembolismo en pacientes críticamente enfermos por COVID-19 (30).

Coagulopatía en COVID-19 es diferente que la observada en sepsis por otra causa. La combinación de trombocitopenia, tiempo de protrombina (TP) prolongado e incremento de Dímero-D es sugestivo de CID, diferente a la observada en sepsis que suele presentar una trombocitopenia profunda, y Dímero-D en valores no tan elevados como los observados en

COVID-19. Tampoco hay evidencia de hemólisis o esquistocitos en frotis de sangre periférica, y se registra un conteo plaquetario mayor que el esperado en casos de trombosis microangiopática (31).

El parámetro dinámico observado en biometría hemática de plaquetas en pacientes ingresados por COVID-19 también aporta información con respecto a la evolución de la enfermedad. Existen correlaciones positivas confirmadas entre la presencia de “pico” elevado de plaquetas  $\geq 400,000$  células/L y severidad de la enfermedad en COVID-19. El número de días de hospitalización fue mayor en pacientes en los que se registró picos elevados de plaquetas que en aquellos que no se registró. Por lo tanto, se sugiere que picos elevados plaquetarios pueden estar relacionado con la tormenta de citoquinas descrita en la infección por COVID-19 (7).

#### **Otros factores de mal pronóstico en COVID-19**

En un meta análisis realizado en 4,663 pacientes con COVID-19 por Zhang Z et al. (1) se encontró que la proteína C reactiva elevada (73.6%), linfopenia (47.9%) y elevación de lactato deshidrogenasa  $> 250$  U/L (LDH, 46.2%) se asocia a severidad y mayor requerimiento de UCI en comparación con pacientes no-severos. Incrementos de LDH se asoció a mayor riesgo de Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA), soporte en UCI y muerte (4), y la elevación de proteína C reactiva se asoció con desarrollo de SDRA, niveles elevados de Troponina I, lesión miocárdica, y muerte (4).

Coagulopatía en pacientes con COVID-19 se asocia con un riesgo incrementado de muerte (31). Los hallazgos más típicos en pacientes con COVID-19 y coagulopatía incluyen incremento de Dímero-D, modesto descenso de conteo plaquetario, y prolongación en el TP (31). Incremento en el TP se asocia a mayor riesgo de SDRA, mientras que incrementos de Dímero-D se asocian a mayor riesgo de SDRA y de muerte (4). En un estudio por Agbuduwe C. et al., la media en el tiempo observado desde el ingreso de un paciente con COVID-19 a manifestación de CID fue de 4 días, con un rango de 1-12 días (5). Decremento repentino en los niveles de fibrinógeno menor de 1.0 g/L se observa poco tiempo antes de muerte en pacientes hospitalizados por COVID-19 (31). El Dímero-D es un producto específico de la degradación producido por la hidrólisis de fibrina. Puede reflejar los efectos en la coagulación por enfermedades infecciosas (32). Se ha documentado Dímero-D significativamente elevado en pacientes críticamente enfermos por COVID-19,

con desórdenes de la coagulación frecuentes y formación de microtrombos en vasos sanguíneos periféricos (33). Pacientes con COVID-19 confirmado y niveles de Dímero-D mayor de 7000ng/mL se asocia con embolismo pulmonar confirmado por estudio de imagen (4).

En el estudio por Brandon MH et al., (8) observaron que en casos de severidad y fatalidad de pacientes con COVID-19 los biomarcadores cardiacos y de lesión muscular se encontraron elevados, especialmente niveles de Troponina I cardiaca al ingreso (32.7 ng/L). Pacientes con lesión cardiaca en COVID-19 son más propensos a desordenes de la coagulación y la elevación de la Troponina I sugiere miocarditis viral, lesión cardiaca primaria y lesión cardiaca secundaria a patologías de otros órganos (falla renal o hepática). Con respecto a marcadores inmunológicos, se evidenció niveles incrementados de interleucina 6 (IL-6), interleucina 10 (IL-10) y ferritina en pacientes severos o críticos; la elevación de IL-10 probablemente sea secundario a respuesta antiinflamatoria compensatoria la cual puede ser responsable de un mayor número de infecciones secundarias (50%) y sepsis (100%) reportado en no- sobrevivientes (34).

La procalcitonina, precursor de la calcitonina, se libera de tejidos infectados por bacterias a través de la irritación por citoquinas pro- inflamatorias, lo que lo hace un marcador más específico de una infección bacteriana importante en comparación con otros marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva y la IL-6 (22). La procalcitonina elevada es un marcador de sobreinfección bacteriana en el contexto de COVID-19 y se asocia con riesgo incrementado de hasta 5 veces de infección severa (8). Pacientes con infección viral severa son más propensos de co- infectarse con bacterias debido a la función inmune baja, lo que se explica por elevación de niveles de procalcitonina (19). Intervenciones antimicrobianas se sugieren en pacientes con infecciones del tracto respiratorio inferior con un valor de procalcitonina > 0.25 ng/mL o > 0.5 ng/mL, ya que estos pacientes probablemente o muy probablemente respectivamente, cursan con una infección bacteriana sobreagregada (35).

La eosinopenia también ha sido asociado a infección severa por COVID-19 (7). Eosinófilos tienen importantes propiedades antivirales. Algunas proteínas granulares derivadas de eosinófilos (neurotoxina derivada de eosinófilo, proteína catiónica de eosinófilo) muestran actividad antiviral contra virus RNA de cadena sencilla. Eosinófilos son capaces de producir óxido nítrico y pueden inducir proliferación y activación de células T CD8+ como respuesta

al virus o exposición a péptido vírico. Por lo tanto, es de interés la eosinopenia evidente en algunos reportes, y la asociación de eosinopenia con linfopenia puede ser un potencial indicador de COVID-19 tanto diagnóstico como pronóstico. Se sugiere que el incremento de eosinófilos observado durante el tratamiento de soporte en COVID-19 puede ser un indicador positivo de mejoría clínica (7). El rol de eosinófilos sigue siendo discutido; la causa de su disminución no está clara y se sospecha es secundario a la liberación disminuida de la médula ósea por afectación de eosinopoyesis o resultado de apoptosis inducida por IFN (24).

En conjunto con el índice N/L, el índice N/L derivado (índice N/L- d que resulta de la división del conteo de neutrófilo dividido por los leucocitos totales menos el conteo de neutrófilos), el índice Plaqueta/Linfocito (índice P/L) y el índice Linfocito/Monocito (índice L/M) son indicadores de respuesta inflamatoria sistémica (11). Se ha sugerido que un índice P/L puede indicar una tormenta de citoquinas pronunciada debido a una activación plaquetaria exacerbada (4). Se ha descrito de igual manera que niveles elevados de ferritina se han asociado al desarrollo de SDRA y muerte en COVID-19, pero su difícil acceso y alto costo lo hacen un marcador difícil de documentar y asociar (4).

### **Marco Referencial**

En abril 2020 se publicó un estudio de cohorte analítica retrospectiva sobre cambios dinámicos hematológicos realizado por Zheng Y et al., del Hospital Taizhou, provincia de China, que incluyó 141 casos confirmados de COVID-19. El objetivo del estudio fue revelar los factores de riesgo para desarrollar enfermedad severa al comparar las diferencias en perfiles dinámicos de biometría hemática en pacientes severos y no-severos con COVID-19. Los resultados demostraron que los leucocitos, neutrófilos totales y plaquetas fueron normales el día de ingreso de los pacientes (87.9%, 85.1%, y 88.7% respectivamente). Un total de 82.8% de pacientes severos desarrollaron linfopenia después del inicio de síntomas, y a medida que la enfermedad progresó, hubo marcada linfopenia. Los leucocitos y neutrófilos incrementaron desde el inicio de la enfermedad y alcanzaron su máximo nivel el día 15-18, disminuyendo gradualmente. En pacientes severos hubo marcada linfopenia a medida que progresara la enfermedad con el nivel más bajo documentado en el día 12, y posteriormente regreso a la normalidad. El conteo de plaquetas fue más alto en el grupo de pacientes no- severos que en el grupo severo. Concluyeron que el conteo de neutrófilos absolutos, conteo de linfocitos, y conteo plaquetario son factores de riesgo independientes de progresión de la enfermedad tomando en cuenta los puntos de corte  $4.45 \times 10^9/L$ ,

0.95x10<sup>9</sup>/L y 158.5x10<sup>9</sup>/L respectivamente, pudiendo utilizarse para mejorar la estratificación de pacientes con COVID-19 (24).

Yang X et al. buscó describir trombocitopenia en pacientes confirmados con COVID-19 y su asociación a mortalidad en un Hospital de Wuhan, China. Recolectaron retrospectivamente el nadir del conteo plaquetario para luego agruparlo en leve (<150,000 células/L y mayor de 100,000 células/L), moderado (>50,000 células/L y menor de 100,000 células/L) o severo (<50,000 células/L). Dentro de sus resultados encontraron que los pacientes con trombocitopenia moderada tuvieron 9.9 veces más probabilidad de muerte, en comparación con los que presentaron trombocitopenia leve (3.42 veces más probabilidad de muerte). Concluyeron que la trombocitopenia es un hallazgo común en COVID-19 y su hallazgo está asociado a mortalidad intrahospitalaria (36).

Zhao Q et al. en abril 2020 realizó una búsqueda literaria sistemática de estudios entre diciembre 2019 y marzo 2020, encontrando 13 serie de casos con un total de 2282 casos, buscando explorar la relación entre el conteo de linfocitos y la severidad en COVID-19. Se encontró que el conteo de linfocitos se encontraba significativamente menor en pacientes con enfermedad severa (menor a 1.5x10<sup>9</sup>/L), y la presencia de linfopenia se asoció a casi tres veces el riesgo incrementado de COVID-19 severo (20).

Yang AP et al. en un estudio retrospectivo que incluyó 69 casos de pacientes no-severos, y 24 casos severos seleccionados al azar en Wuhan, China, buscó evidencia que indicara el rol clave de la inflamación generada por el virus COVID-19. Compararon datos entre los 93 casos de edad, índice N/L, índice L/M, índice P/L, y proteína C reactiva, buscando estudiar su valor pronóstico a través de la curva Kaplan-Meier y modelos de regresión COX multivariados. Los valores de corte óptimos en este estudio fueron 3.3, 2.8, y 180 para índice N/L, índice N/L-d, e índice P/L respectivamente. Los puntos de corte óptimos para edad, conteo de leucocitos absolutos, y proteína C reactiva fueron 49.5 años, 7.2 µL, y 20.3 mg/L, respectivamente. Sus resultados incluyeron que un índice N/L elevado (mayor a 3.3) y edad (49.5 años) fueron significativamente asociados con severidad de la enfermedad y se identificaron como factores de riesgo independientes para pobre evolución clínica y severidad en COVID-19 (11).

Liu J, et al, en su estudio prospectivo de cohorte de 61 pacientes en Beijing en mayo 2020 observaron cambios dinámicos en los valores del índice N/L en diferentes tiempos (día 0, 3 y 7) en pacientes COVID-19 clasificados como leve o moderado, y severo o crítico. Los valores de índice N/L fueron mayores en los pacientes severos o críticos a la admisión, e incrementaron rápidamente en comparación a aquellos en el grupo leve o moderado. Sus resultados demostraron que el índice N/L fue el factor pronóstico más importante para progresión a enfermedad crítica, seguido de la edad; pacientes con índice N/L  $\geq$  3.13 y edad  $\geq$  50 años tenían 50% de probabilidad de evolucionar a enfermedad crítica. También encontraron que en comparación a escalas pronósticas MuLBSTA (37) y CURB-65 (38) (39) el índice N/L presentó mayor área debajo de la curva característica de receptor operador (AUC) y tuvo mayor sensibilidad y especificidad para pronosticar severidad en comparación con las dos escalas mencionadas. En este estudio los pacientes se dividieron en dos estratos de acuerdo a los valores de corte encontrados para el índice N/L (bajo riesgo:  $< 3.13$ ; alto riesgo:  $\geq 3.13$ ) y edad (edad  $< 50$  años; edad  $\geq 50$  años) (40).

En un estudio de seguimiento al de Liu J et al., Kong M et al. en junio 2020, realizó un estudio de cohorte retrospectiva con 210 pacientes en el Hospital Central de Wuhan, China buscando valorar la asociación entre el índice N/L y la incidencia de severidad en pacientes con COVID-19. Dentro de sus resultados se encontró que la media del índice N/L fue mayor (6.6) en el grupo de pacientes severos que en los no- severos, y que aquellos pacientes que se encontraron con un índice N/L entre 5.1 y 19.7 presentaron 5.9 veces mayor incidencia de severidad relativo a los que se encontraban con un índice N/L más bajo (0.6-2.5). Identificaron que el índice N/L es un factor de riesgo temprano para enfermedad severa por COVID-19 (6).

Fu J et al. en un estudio retrospectivo de cohorte publicado en abril 2020 en Suzhou, China, que incluyó 75 pacientes buscó investigar biomarcadores de parámetros hematológicos para estratificación de riesgo en COVID-19. Se compararon niveles dinámicos de índices hematológicos entre pacientes severos y no-severos con COVID-19. Leucocitos totales, índice N/L, Dímero-D, y niveles de fibrinógeno del grupo severo fueron significativamente mayores que en el grupo no-severo, y el conteo de linfocitos fue menor. Hubo una diferencia significativa en niveles de linfocitos y fibrinógeno entre los dos grupos en el día 1. El índice N/L del grupo severo fue mayor que en el grupo no-severo en los días 1, 4, y 14 ( $P < 0.01$ )

al igual que el Dímero-D en días 1,7, y 14 ( $P < 0.05$ ). Llegaron a la conclusión que cambios dinámicos en el índice N/L y Dímero-D puede distinguir entre casos severos y no-severos de COVID19 (30).

En mayo 2020, Ding X et al. en un estudio retrospectivo analítico de 72 pacientes con COVID-19 confirmado en un hospital de Beijing, China buscó examinar el perfil dinámico e implicaciones clínicas de hallazgos hematológicos encontrados. Tomaron en cuenta datos de biometría hemática del día 1, 5, 7, 9, 11,13, 15 de hospitalización de los 72 pacientes. Los hallazgos incluyeron linfopenia  $<1.1 \times 10^9/L$  y trombocitopenia  $<125 \times 10^9/L$  en 54.2% y 13.9% de los pacientes respectivamente, que concordaban con pacientes severos. Pacientes severos presentaron conteo de leucocitos, neutrófilos e índice N/L más elevados en comparación con pacientes no-severos. El índice N/L del día 5 después de hospitalización se encontró estar positivamente correlacionado con la duración de la hospitalización (2).

En Buenos Aires, Argentina en junio 2020 Basbus L et al. en una cohorte retrospectiva de 131 pacientes con COVID-19, buscaron evaluar el valor pronóstico de severidad del índice N/L. Usaron como valor de corte de índice N/L de 3; 81% de los pacientes severos presentó este dato. 7% tasa de mortalidad fue observada, de la cual el 78% de los pacientes que fallecieron presentaron un índice N/L mayor de 3. Así mismo observaron que un índice N/L  $<3$  posee un alto valor predictivo negativo (95%) para enfermedad grave por COVID-19. Concluyeron que el índice N/L puede ser utilizado con otros predictores como un marcador pronóstico temprano en COVID-19 por su fácil accesibilidad y bajo costo (41).

Huang I et al. en un análisis sistemático de la literatura realizó un meta- análisis, para investigar la asociación del conteo de linfocitos en la admisión y la severidad de COVID-19. También buscaron analizar si características del paciente como edad y comorbilidades afectan la relación entre conteo de linfocitos y COVID-19. Un total de 3099 pacientes de 24 estudios se incluyeron y demostraron que pacientes con conteo de linfocitos bajo que murieron experimentaron SDRA, ingresaron a UCI, y tuvieron COVID-19 severo. El punto de corte utilizado en este estudio fue de 1100 células/ $\mu L$  el cual se asocia con tres veces el riesgo de mal pronóstico. Linfopenia menor de 1100 células/ $\mu L$  y COVID-19 severo se asoció más fuertemente en pacientes jóvenes en comparación con población más adulta, refiriéndose en este estudio a personas mayores de 55 años. Una teoría posible con

respecto a este hallazgo es que el sistema inmune a mayor edad puede contribuir a un estado inmune “no-reactivo”, causando una reducción estable relativa del conteo de linfocitos, mientras que, en poblaciones más jóvenes, la altamente activa cinética linfocítica puede estar influenciada por un amplio rango de insultos y comorbilidades, contribuyendo a la diferencia encontrada en poblaciones jóvenes (26).

En un estudio realizado por Zhang B et al. con 222 pacientes en Wuhan, China, publicado en Julio 2020 se buscó identificar si una respuesta de anticuerpo robusta está relacionada con deterioro clínico y pobre pronóstico en pacientes con COVID-19. Identificaron niveles de IgM e IgG en fase aguda y convaleciente de pacientes y los fenotipos de respuesta inmune se basó en los niveles tardíos de IgG e índice N/L e identificaron que la tasa de severidad para pacientes con índice N/L e IgG altos fue de 72.3%; estos pacientes tuvieron niveles de citoquinas inflamatorias más elevadas que incluyen IL-2, IL-6, IL-10, y disminución de conteo de células T CD4+. El dato de corte para considerar niveles de IgG elevado fue  $>$  o igual a 116.9 AU/mL, y de un índice N/L elevado fue de 3.04. Este fue uno de los primeros estudios en combinar indicadores de inmunidad innata y adquirida para predecir severidad de la enfermedad y pronóstico (1).

Ye W et al. en un estudio retrospectivo en el Hospital Pulmonar de Wuhan, China en julio 2020, recolectaron información de 349 pacientes buscando evaluar la utilidad pronóstica de cambios dinámicos del Dímero-D y del índice N/L tomando en cuenta las pruebas al ingreso, y el valor “pico” de estos dos parámetros durante su hospitalización. Encontraron que, en pacientes intubados, el Dímero-D y el índice N/L inicial y pico fueron mucho más elevados que en pacientes no intubados, y que tuvo una diferencia estadísticamente significativa. El valor crítico de Dímero-D inicial y pico fue de 0.73 mg/L y 3.78 mg/L respectivamente; el valor crítico de índice N/L inicial y pico fue de 7.13 y 14.31 respectivamente. Se encontró que tanto el valor inicial como el valor pico de índice N/L se correlacionaban de manera adecuada con marcadores de infección como la procalcitonina y proteína C reactiva (PCR), y por lo tanto se puede utilizar para asesorar la severidad de la infección. El índice N/L inicial tuvo menor área por debajo de la curva en comparación con el índice N/L pico sugiriendo que el valor pico tiene un mejor valor predictivo para mortalidad (32).

## **JUSTIFICACIÓN**

A la fecha (11 de septiembre 2020), existe mundialmente una tasa de letalidad de 3.2% por COVID-19, en México es de 10.7%, y en Morelos de 18.6% (42).

Debido a la alta tasa local de letalidad, costos y estancia hospitalaria, alta contagiosidad y afectación en la calidad de vida del paciente recuperado asociada a COVID-19, se ha vuelto una necesidad investigar qué factores pronósticos están asociados a la letalidad. Al ser el HGR C/MF N° 1- Lic. Ignacio García Téllez de Cuernavaca, Morelos, un hospital de reconversión híbrido para tratar pacientes con COVID-19, estamos expuestos a nueva información diaria sobre una enfermedad que continúa en estudio.

Es de suma importancia este protocolo con marcadores pronósticos dinámicos en la biometría hemática la cual está disponible de manera rápida en nuestra institución, es de bajo costo y adaptado a nuestra realidad, ya propuesta a nivel mundial (trombocitopenia, índice N/L, linfopenia) en poblaciones limitadas, con la que aún no contamos con estudios a nivel nacional, local, o institucional.

Con la información recolectada en este protocolo, se podrá identificar si en la población mexicana se replica los resultados de estudios realizados en otras poblaciones y así contribuir al conocimiento nacional y mundial disponible, beneficiando a la población mexicana local que ingrese en nuestra institución con factores laboratoriales pronóstico de gravedad y mortalidad para su captación oportuna dirigiendo hacia ellos los recursos disponibles para el tratamiento de soporte y contribuir a la formación de una base de datos que se pueda utilizar para futura planeación y toma de decisiones en nuestra institución.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La pandemia asociada al virus SARS-CoV2, y su enfermedad activa COVID-19, ha causado una crisis a nivel mundial en salud y economía. A la fecha (11 de septiembre del 2020) mundialmente se registran 28,329,822 millones de casos confirmados con 913,931 defunciones asociadas, correspondiendo a una letalidad mundial de 3.2%. En México se han confirmado 652,364 casos, y se han registrado 69,649 defunciones asociadas, correspondiendo a un 10.7% de letalidad, 3.3 veces la cifra mundial. En el estado de

Morelos se han confirmado 5,311 casos y 987 defunciones asociadas, correspondiendo a un 18.6% de letalidad, 5.8 veces la cifra mundial, y 1.7 veces la cifra nacional. (42)

Debido a la alta letalidad y alta contagiosidad del virus SARS-CoV2 y su enfermedad COVID-19, es importante identificar factores pronósticos tempranos que han sido asociados con mala evolución clínica y mortalidad los cuales incluyen: edad mayor o igual a 50 años, sexo masculino, tabaquismo, presencia de comorbilidades (hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus tipo 2, enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, obesidad, malignidad), elevación de índice Neutrófilo-Linfocito (N/L), linfopenia, trombocitopenia, daño hepático, renal o cardiovascular, marcadores inflamatorios elevados (PCR, procalcitonina, ferritina), elevación de Dímero-D, e Interleucina 6 (43).

Pacientes identificados con estos parámetros laboratoriales de mal pronóstico son a los que se les prioriza recursos de cuidados de la salud que se encuentran disponibles para tratamiento de soporte y a la vez limitados a nivel mundial por la demanda alta de pacientes infectados que incluye, pero no está limitado a: acceso temprano a UCI (20), soporte respiratorio con puntas nasales, mascarilla con reservorio, puntas de alto flujo o ventilación mecánica invasiva, uso de inmunoglobulina intravenosa, intercambio de plasma, uso de antagonistas de receptores de interleucina 1 (Anakinra) o antagonistas de receptores de interleucina 6 (Tocilizumab), inhibidores de la kinasa Janus para controlar la inflamación ya que es un factor en la vía del señalamiento antiviral, uso de esteroide intravenoso (Dexametasona), uso de Remdesivir, (23) y la introducción de antibiótico temprano por coinfección documentada por elevación de procalcitonina (19).

Estos hallazgos han sido el resultado de observaciones realizadas con la información disponible en poblaciones específicas, y a la fecha contamos con información limitada en población mexicana con respecto a factores pronósticos en pacientes con COVID-19. El estudio más grande realizado a la fecha es por Giannouchos TV et al, (44) en el que identificaron en los 89,756 pacientes diagnosticados con COVID-19 que el sexo masculino, mayor edad, tener una o más comorbilidades, enfermedad renal crónica, diabetes, obesidad, EPOC, inmunosupresión e hipertensión fueron asociados con hospitalización y resultado adverso. Sin embargo, el estudio se limitó al acceso a parámetros laboratoriales que pudieran asociarse a pronóstico de la enfermedad.

El presente protocolo busca utilizar la biometría hemática seriada (al ingreso (día 0), día 3, día 7) como un parámetro laboratorial dinámico de pacientes ingresados en nuestra institución con diagnóstico confirmado de COVID-19 para identificar si la trombocitopenia, linfopenia e índice N/L son predictores de mortalidad, y con los resultados obtenidos, poder contribuir en la formación de una base de datos para futura planeación institucional y captación oportuna de pacientes con alto riesgo de complicación; debido a que no contamos en la literatura actual con estudios en población mexicana de factores pronósticos laboratoriales que nos ayuden a identificar a los pacientes con mayor riesgo de complicación y mortalidad, sobre todo en población mexicana para identificar si son aplicables con los recursos que tenemos disponible.

### **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Son predictores de letalidad los parámetros hematológicos dinámicos (linfocitos, trombocitos e índice N/L) en pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de COVID-19 ingresados en el Hospital General Regional con Medicina Familiar No. 1 de Cuernavaca, Morelos?

### **OBJETIVO GENERAL**

Analizar los parámetros hematológicos (linfocitos, trombocitos e índice N/L) como predictores de letalidad en pacientes mayores de 18 años con COVID-19 ingresados en el Hospital General Regional con Medicina Familiar No. 1 de Cuernavaca, Morelos.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Describir la tasa de letalidad intrahospitalaria en los expedientes de pacientes con diagnóstico de COVID-19 ingresados en el Hospital General Regional con Medicina Familiar No. 1 de Cuernavaca, Morelos del 01 de abril al 30 de septiembre del 2020.
2. Identificar en los días 0 (ingreso), 3 y 7 los parámetros hematológicos (linfocitos, trombocitos e índice N/L) en los expedientes de pacientes mayores de 18 años con COVID-19 ingresados en el Hospital General Regional con Medicina Familiar No. 1 de Cuernavaca, Morelos.
3. Analizar la linfopenia  $\leq 950/\mu\text{L}$  como predictor de letalidad en los expedientes de pacientes mayores de 18 años con COVID-19 ingresados en el Hospital General Regional con Medicina Familiar No. 1 de Cuernavaca, Morelos

4. Analizar la trombocitopenia pico  $\leq 100,000$  como predictor de letalidad en los expedientes de pacientes mayores de 18 años con COVID-19 ingresados en el Hospital General Regional con Medicina Familiar No. 1 de Cuernavaca, Morelos
5. Analizar el índice N/L pico  $\geq 14$  como predictor de letalidad en los expedientes de pacientes mayores de 18 años con COVID-19 ingresados en el Hospital General Regional con Medicina Familiar No. 1 de Cuernavaca, Morelos
6. Estimar el riesgo de muerte controlado por las variables hematológicas (linfocitos, trombocitos, índice N/L), variables laboratoriales de mal pronóstico (Dímero-D, PCR, LDH) y variables epidemiológicas (sexo, edad y comorbilidades); en los expedientes de pacientes mayores de 18 años con COVID-19 ingresados en el Hospital General Regional con Medicina Familiar No. 1 de Cuernavaca, Morelos.

### **HIPÓTESIS**

El índice N/L pico  $\geq 14$ , incrementa el riesgo de letalidad seis veces (6), en los expedientes de pacientes con COVID-19 ingresados en el Hospital General Regional con Medicina Familiar No. 1 de Cuernavaca, Morelos del 01 de abril al 30 de septiembre del 2020 (32).

La linfopenia pico  $\leq 950/\mu\text{L}$  incrementa el riesgo de letalidad tres veces (26), en los expedientes de pacientes con COVID-19 ingresados en el Hospital General Regional con Medicina Familiar No. 1 de Cuernavaca, Morelos del 01 de abril al 30 de septiembre del 2020 (24).

La trombocitopenia pico  $<100,000/\mu\text{L}$  incrementa el riesgo de letalidad diez veces en los expedientes de pacientes con COVID-19 ingresados en el Hospital General Regional con Medicina Familiar No. 1 de Cuernavaca, Morelos del 01 de abril al 30 de septiembre del 2020 (36).

### **MATERIALES Y MÉTODOS**

**Objeto de estudio:** Epidemiológico

**Fuente de datos:** Primarios, ya que los datos se recolectarán directamente de los expedientes clínicos

**Tiempo en el que se estudia el evento:** Longitudinal

**Control de las variables:** Observacional

**Fin o propósito:** Analítico

**Diseño:** Cohorte

**Sede:** Hospital General Regional con Medicina Familiar No. 1 -Lic. Ignacio García Téllez de Cuernavaca, Morelos, parte del Instituto Mexicano del Seguro Social

**Universo y Población del Estudio:** Expedientes de pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos que ingresan al HGR c/MF No. 1 Cuernavaca, Morelos del 01 de abril al 30 de septiembre del 2020 con diagnóstico confirmado por RT-PCR de COVID-19 que cuenten con biometría hemática en el día de su ingreso (día 0), día 3 y día 7 de hospitalización.

**Tamaño de la Muestra:** No se calculó tamaño de la muestra ya que se incluirá la totalidad de los expedientes de pacientes confirmados por RT-PCR ingresados en el Hospital General Regional con Medicina Familiar No. 1 de Cuernavaca, Morelos del 01 de abril al 30 de septiembre del 2020 que cumplan con los criterios de selección. Se trata de un muestreo por conveniencia y asignación de casos secuencial.

#### **Descripción de procedimientos**

Elaboración de protocolo en base a lo establecido a normas de investigación en la Ley General de Salud y presentación del mismo ante el Comité Local de Investigación en Salud y el Comité de Ética en Investigación, del Instituto Mexicano del Seguro Social; para su evaluación y obtención de registro. Así mismo, entregar carta de anuencia al director institucional para autorización de revisión del expediente clínico.

Una vez obtenido el número de registro, se procederá a la obtención del listado de expedientes de pacientes del Sistema Institucional de Optimización de Camas "SIOC" con diagnóstico CIE- 10 de "Caso sospechoso SARS- CoV2" (código U072, U07S) y "COVID-19" (código U071) ingresados del 01 de abril al 30 de septiembre del 2020 en el HGR c/MF No.1 de Cuernavaca, Morelos de manera secuencial y por conveniencia ya que se incluirá la totalidad de los expedientes de pacientes que cumplan con los criterios de selección.

Se acudirá a la oficina de Epidemiología para obtención de resultados de RT-PCR de dichos expedientes de pacientes y continuar posteriormente con la revisión del expediente clínico en área de archivo para obtención de la información y variables establecidas en el instrumento de recolección de datos en concordancia con variables principales y generales establecidas (Anexo 2). En este formato se asignará un número de folio secuencial a cada

expediente revisado para mantener la confidencialidad de los datos personales y datos laboratoriales recolectados en el expediente clínico al ingreso (día 0), día 3 y día 7.

Tratándose de un estudio de cohorte, para elegir a los sujetos de estudio con COVID19 se define como la “exposición de interés” a las variables hematológicas de trombocitopenia pico  $\leq 100,000/\mu\text{L}$ , índice N/L pico  $\geq 14$ , o linfopenia  $\leq 950/\mu\text{L}$ ; los expedientes de pacientes que desarrollen estas variables hematológicas en al menos una de las tres mediciones (días 0, 3 y 7) se definen como el “grupo expuesto” ya que de acuerdo a la literatura son indicativas de evolución a severidad; versus los expedientes de pacientes que no desarrollen estas variables hematológicas que se denominaran como “grupo no expuesto.”

Se realizará un análisis del tiempo de supervivencia de los expedientes de pacientes ingresados en este protocolo desde la fecha y hora de ingreso al triage de urgencias hasta su egreso hospitalario ya sea por defunción o vivo por cualquier causa (censura). Para las variables hematológicas, se recolectarán datos del expediente clínico en tres distintos momentos: al ingreso (día 0), día 3 y día 7 de estancia hospitalaria, a fin de comparar entre el “grupo expuesto” y el “grupo no expuesto” la ocurrencia del evento de interés: la letalidad intrahospitalaria.

Con relación al tipo de población, la definimos como cohorte abierta, ya que se considerará la entrada de expedientes de pacientes al estudio de manera secuencial y continua que cumplan con los criterios de inclusión, durante el periodo de reclutamiento determinado entre el 01 de abril y el 30 de septiembre del 2020. Los expedientes de pacientes incluidos no saldrán del estudio, y se seguirán hasta su egreso hospitalario ya sea por defunción, o egreso vivo por cualquier causa.

Al concluir la recolección de datos, se tendrán cuatro grupos: aquellos expedientes de pacientes en los que no se presentó la exposición de interés (variables hematológicas) y que no presentaron el evento de interés (letalidad intrahospitalaria); aquellos expedientes de pacientes en los que no se presentó la exposición de interés (variables hematológicas) y si presentó el evento de interés (letalidad intrahospitalaria); aquellos que presentaron la exposición de interés (variables hematológicas) y que no presentaron el evento de interés (letalidad intrahospitalaria); y aquellos que presentaron la exposición de interés (variables hematológicas) y que también presentaron el evento de interés (letalidad intrahospitalaria).

Se procederá al análisis estadístico de la información recolectada para la presentación de resultados ante el equipo de trabajo y autoridades del hospital, elaboración del manuscrito y difusión de resultados mediante publicación del mismo.

### **Criterios de Selección**

#### **Criterios de Inclusión**

1. Expedientes de pacientes mayores de 18 años que ingresen a Urgencias del HGR c/MF No. 1 Cuernavaca, Morelos del 01 de abril al 30 de septiembre del 2020 en los que se confirme el diagnóstico de COVID-19 por RT-PCR.
2. Expedientes de pacientes que cuenten con biometría hemática en el día de su ingreso (día 0), día 3 y día 7 de hospitalización.
3. Expedientes de pacientes con COVID-19 que ingresen a Urgencias del HGR c/MF No. 1 Cuernavaca, Morelos en fase inicial de la enfermedad (antes de los primeros 10 días de inicio del primer síntoma).

#### **Criterios de No Inclusión**

1. Expedientes de pacientes con COVID-19 con mortalidad intrahospitalaria antes del día 7 de hospitalización desde su ingreso al HGR c/MF No. 1 Cuernavaca, Morelos del 01 de abril al 30 de septiembre del 2020.
2. Expedientes de pacientes que cuenten con datos laboratoriales en biometría hemática inicial (día 0) de índice N/L mayor a 14, linfopenia menor a 950/ $\mu$ L, o trombocitopenia <100,000/ $\mu$ L que se explique por otra causa previa que no sea por COVID-19 (antecedente de cáncer, Hepatitis, o trombocitopenias autoinmunes).

#### **Criterios de Eliminación**

1. Expedientes de pacientes con COVID-19 con datos incompletos de las variables de interés en el expediente clínico ingresados en el HGR c/MF No. 1 Cuernavaca, Morelos del 01 de abril al 30 de septiembre del 2020.

## Variables

Variable	Clasificación			Definición		Indicador
	Tipo	Naturaleza	Nivel de Medición	Conceptual	Operacional	
Tasa de letalidad hospitalaria asociada a COVID-19	Dependiente	Cuantitativa - Continua	Razón	Cociente entre el número de fallecimientos a causa de una determinada enfermedad en un período de tiempo y el número de afectados por esa misma enfermedad en ese mismo período por 100  $\frac{\text{Fallecimiento de una enfermedad en un periodo de tiempo}}{\# \text{ de afectados por esa enfermedad}} \times 100$	Cociente entre el número de fallecimientos en el HGR con MF No.1 a causa de COVID-19 durante el 01 de abril al 30 de septiembre del 2020 y el número de casos confirmados en el HGR con MF No. 1 de pacientes con COVID-19 afectados durante el 01 de abril al 30 de septiembre del 2020 por 100  $\frac{\text{Número de fallecimientos en el HGR con MF No.1 por COVID-19 entre el 01 de abril al 30 de septiembre del 2020}}{\text{Número de casos confirmados en el HGR con MF No.1 de pacientes con COVID-19 entre el 01 de abril al 30 de septiembre del 2020}} \times 100$	% Porcentaje
Linfocitos	Independiente	Cuantitativa continua, reescalada a cualitativa dicotómica	Nominal	Conteo absoluto de linfocitos <1000 células/μL calculado de los datos tomados de la biometría hemática mediante la siguiente formula:  $\frac{\text{Leucocitos } (\frac{\text{cels}}{\mu\text{L}})}{\% \text{ Linfocitos}} / 100$	Se tomará el conteo absoluto de linfocitos calculado de los datos de la biometría hemática al día del ingreso (día 0), día 3 y día 7 mediante la siguiente formula:  $\frac{\text{Leucocitos } (\frac{\text{células}}{\mu\text{L}})}{\% \text{ Linfocitos}} / 100$  Se considera linfopenia cuando los linfocitos sean ≤ 950 células/μL basado en los hallazgos encontrados en el estudio de pacientes con COVID19 por Zheng Y et al. (24)	≤ 950 células/μL  > 950 células/μL
Trombocitos	Independiente	Cuantitativa continua, reescalada a cualitativa dicotómica	Nominal	Disminución del conteo plaquetario tomado de la biometría hemática ≤ 150,000/ μL.	Disminución pico del conteo plaquetario tomado de la biometría hemática al día del ingreso (día 0), día 3 y día 7 considerado ≤ 100,000/ μL basado en los hallazgos encontrados en el estudio de pacientes con COVID-19 por Yang X et al. (36)	≤ 100,000/ μL  > 100,000/ μL
Índice N/L	Independiente	Cuantitativa continua, reescalada a cualitativa dicotómica	Nominal	Índice indicativo del estado inflamatorio de un paciente, calculado de los datos tomados de la biometría hemática mediante la siguiente formula:  $\frac{\text{Neutrofilos absolutos } (\frac{\text{cels}}{\mu\text{L}})}{\text{Linfocitos absolutos } (\frac{\text{cels}}{\mu\text{L}})}$ Se considera normal <1.5 (11)	Se calculará el índice N/L mediante la siguiente formula con los datos tomados de la biometría hemática el día del ingreso (día 0), día 3 y día 7.  $\frac{\text{Neutrofilos absolutos } (\frac{\text{células}}{\mu\text{L}})}{\text{Linfocitos absolutos } (\frac{\text{células}}{\mu\text{L}})}$ Se considerará índice N/L pico ≥ 14 basado en el estudio de pacientes con COVID-19 de Ye W et al. (32)	≥ 14  < 14
Dímero-D	Independiente	Cuantitativa continua, reescalada a cualitativa dicotómica	Nominal	Producto específico de la degradación de fibrina indicativo de un estado de hipercoagulación y trombosis. Se consideran valores normales <500 ng/mL.	Producto específico de la degradación de fibrina indicativo de un estado de hipercoagulación y trombosis. Se tomarán datos consecutivos y secuenciales de resultados laboratoriales de Dímero- D desde el ingreso hasta el	≥3780 ng/mL  <3780 ng/mL

					egreso del paciente y se considerará factor de mal pronóstico una elevación pico $\geq 3780$ ng/mL basado en el estudio de pacientes con COVID-19 de Ye W et al. (32)	
Proteína C Reactiva (PCR)	Independiente	Cuantitativa continua, reescalada a cualitativa dicotómica	Nominal	Reactante de fase aguda que se eleva en asociación a procesos inflamatorios agudos o crónicos, infeccioso o no- infeccioso. Se considera rango normal $\leq 3$ mg/L.	Reactante de fase aguda que se eleva en asociación a procesos inflamatorios agudos o crónicos, infeccioso o no- infeccioso. Se tomaran datos consecutivos y secuenciales de resultados laboratoriales de PCR desde el ingreso hasta el egreso del paciente y se considerará factor de mal pronóstico elevación pico $\geq 20.3$ mg/L basado en el estudio de pacientes con COVID-19 de Yang AP et al. (11).	$\geq 20.3$ mg/L  $< 20.3$ mg/L
Lactato Deshidrogenasa (LDH)	Independiente	Cuantitativa continua, reescalada a cualitativa dicotómica	Nominal	Enzima catalizadora presente en el corazón, hígado, riñones, musculo, glóbulos rojos, cerebro y pulmones. Se considera rango normal de 80-225 U/L.	Enzima catalizadora presente en el corazón, hígado, riñones, musculo, glóbulos rojos, cerebro y pulmones. Se tomaran datos consecutivos y secuenciales de resultados laboratoriales de LDH desde el ingreso hasta el egreso del paciente y se considerará factor de mal pronóstico elevación pico $> 250$ U/L basado en el estudio de pacientes con COVID-19 de Terpos E et al. (4).	$\leq 250$ U/L $> 250$ U/L
Edad	Independiente	Cuantitativa - Discreta	Razón	Tiempo que transcurre desde el nacimiento hasta la actualidad, medido en años	Tiempo que transcurre desde el nacimiento hasta la actualidad, medido en años. Se re-categorizará a cualitativa, dicotómica, nominal basado en el punto de corte establecido por el gobierno de México en sus algoritmos de atención, tomando como factor de mal pronóstico la edad $\geq 65$ años (45) Dato que se recabará del expediente clínico.	$\geq 65$ años $< 65$ años
Sexo	Independiente	Cualitativa- Dicotómica	Nominal	Características genotípicas que diferencian a un hombre de una mujer	Características genotípicas que diferencian a un hombre de una mujer; dato se recolectara del expediente clínico.	Hombre Mujer
Días de enfermedad por COVID-19 al ingreso	Independiente	Cuantitativa - continua	Razón	Días de evolución de la enfermedad por COVID-19 desde el inicio del primer síntoma al momento del ingreso a Urgencias COVID-19.	Días de evolución de la enfermedad por COVID-19 desde el inicio del primer síntoma al momento del ingreso a Urgencias COVID-19. Dato se recolectará del expediente clínico	Días

Hipertensión Arterial	Independiente	Cualitativa-Dicotómica	Nominal	Definición tomada de la revisión realizada por el Colegio Americano de Cardiología/ y Asociación Americana del Corazón en el 2017: Paciente con antecedente y con o sin tratamiento antihipertensivo para Presión Arterial Sistólica $\geq 130$ mmHg o Diastólica $\geq 80$ mmHg.	Se considerará con Hipertensión Arterial a aquellos pacientes con diagnostico confirmado para COVID-19 por RT-PCR y que se recabe del expediente clínico: <ul style="list-style-type: none"> <li>- antecedente de Hipertensión Arterial en tratamiento</li> <li>- antecedente de Hipertensión Arterial sin tratamiento</li> <li>- sin antecedente de Hipertensión arterial pero presenta TAS <math>\geq 130</math> mmHg y/o TAD <math>\geq 80</math> mmHg durante su estancia hospitalaria.</li> </ul>	Si No
Diabetes Mellitus Tipo 2	Independiente	Cualitativa-Dicotómica	Nominal	Trastorno crónico en la cual hay resistencia a los efectos de la insulina y/o no hay producción suficiente de insulina para mantener niveles normales de glucosa. Se diagnostica con Hemoglobina glicosilada $\geq 6.5\%$ , glucosa en ayuno $\geq 126$ mg/dL, o prueba oral de tolerancia a la glucosa (75 gr) con resultado a las 2 horas $\geq 200$ mg/dL, o cualquier toma de glucosa al azar con valor $\geq 200$ mg/dL.	Se considerará con Diabetes Mellitus Tipo 2 a aquellos pacientes con diagnostico confirmado para COVID-19 por RT-PCR y que se recabe del expediente clínico: <ul style="list-style-type: none"> <li>- antecedente de Diabetes Mellitus Tipo 2 en tratamiento</li> <li>- antecedente de Diabetes Mellitus Tipo 2 sin tratamiento</li> <li>- sin antecedente de Diabetes Mellitus Tipo 2 pero presenta toma al azar de glucosa <math>\geq 200</math> mg/dL. durante su estancia hospitalaria.</li> </ul>	Si No
Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica	Independiente	Cualitativa-Dicotómica	Nominal	Enfermedad caracterizada por síntomas respiratorios persistentes y limitación de flujo de aire debido a anomalías alveolares y/o de la vía aérea, usualmente causado por exposición significativa a partículas nocivas o gases. La limitación del flujo aéreo crónico es causada por enfermedad de pequeñas vías respiratorias (bronquiolitis obstructiva) y destrucción parenquimatosa (enfisema).	Se considerará con EPOC a aquellos pacientes con diagnostico confirmado para COVID-19 por RT-PCR y que se recabe del expediente clínico: <ul style="list-style-type: none"> <li>- antecedente de EPOC con tratamiento</li> <li>- antecedente de EPOC sin tratamiento</li> </ul>	Si No
Obesidad	Independiente	Cualitativa-Dicotómica	Nominal	Estado patológico que se caracteriza por un exceso o una acumulación excesiva y general de grasa en el cuerpo. Se define	Se considerará con Obesidad a aquellos pacientes con diagnostico confirmado para COVID-19 por RT-PCR y que se le calcule IMC $\geq 30$ , calculo que se realizará de la talla y	Si No

				por un índice de Masa Corporal (IMC) $\geq 30$ .	peso tomado de la hoja de enfermería del expediente clínico.	
Tabaquismo	Independiente	Cualitativa-Dicotómica	Nominal	Adicción al tabaco fumado provocada principalmente por uno de sus componentes activos: la nicotina.	Se considerará con Tabaquismo a aquellos pacientes con diagnóstico confirmado para COVID-19 por RT-PCR y que se documente en expediente clínico Tabaquismo positivo.	Si No
Requerimiento de Soporte de Ventilación Mecánica	Independiente	Cualitativa-Dicotómica	Nominal	Paciente que requiere soporte invasivo de ventilación mecánica por fracaso respiratorio por uno o varios de los siguientes: Glasgow $<8$ , patrón respiratorio inefectivo, fatiga de los músculos respiratorios, capacidad pulmonar vital baja, deterioro del patrón del sueño, deterioro del intercambio gaseoso relacionado con: Hipoxemia PaO <sub>2</sub> $<60$ mmHg y SatO <sub>2</sub> $<90\%$ con aporte de oxígeno, o Hipercapnia progresiva con PaCO <sub>2</sub> $>50$ mmHg y pH $< 7.25$ .	Se considerará con requerimiento de soporte de ventilación mecánica a aquellos pacientes con diagnóstico confirmado para COVID-19 por RT-PCR y que se documente en expediente clínico soporte ventilatorio durante su estancia hospitalaria.	Si No
Requerimiento de Vasopresor	Independiente	Cualitativa-Dicotómica	Nominal	Paciente con inestabilidad hemodinámica que requiere aporte con amina vasopresor para mantener PAM $\geq 70$ mmHg.	Se considerará con requerimiento de vasopresor a aquellos pacientes con diagnóstico confirmado para COVID-19 por RT-PCR y que se documente en expediente clínico que recibió tratamiento intrahospitalario con las siguientes aminas vasopresoras: norepinefrina, dopamina, o dobutamina.	Si No
Requerimiento de Unidad de Cuidados Intensivos	Independiente	Cualitativa-Dicotómica	Nominal	Requerimiento se establece en base a prioridades en tiempos de pandemia. Prioridad 1: Pacientes críticos o inestables que necesitan monitorización continua por la falla orgánica o multiorgánica que presentan; Prioridad 2: Pacientes que precisan monitorización intensiva y pueden necesitar intervenciones inmediatas- con altos requerimientos de oxigenoterapia con PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> $<200$ o $<300$ con fracaso de otro órgano.	Se considerará con requerimiento de UCI a aquellos pacientes con diagnóstico confirmado para COVID-19 por RT-PCR y que se documente en expediente clínico que presentó estancia en Unidad de Cuidados Intensivos.	Si No

## **Análisis estadístico:**

### ***Estadísticas descriptivas***

I. Las variables cualitativas, se describirán para los grupos expuesto y no expuesto, mediante: distribución de frecuencias y frecuencias relativas.

II. Las variables cuantitativas, se describirán para los grupos expuesto y no expuesto, mediante:

a. Prueba de normalidad. Método gráfico: para comparar la distribución de “la muestra” con la distribución normal, se utilizará el Q-Q plot; el cual permite graficar los cuantiles de “la muestra” contra los cuantiles de la distribución normal.

b. Prueba de normalidad. Método numérico: se aplicará un estadístico de prueba, basado en la combinación del sesgo y la curtosis.

i. Valor  $p > 0.05$ : no se rechaza la hipótesis nula de que “la muestra” tiene una distribución normal.

1.  $H_0$ . La muestra = distribución normal ( $p > 0.05$ )

ii. Valor  $p \leq 0.05$ : se rechaza la hipótesis nula de que “la muestra” tiene una distribución normal.

1.  $H_a$ . La muestra  $\neq$  distribución normal ( $p \leq 0.05$ )

c. Medidas de tendencia central

i. Media: variables con distribución normal

ii. Mediana: variables que no tienen una distribución normal

d. Medidas de dispersión

i. Desviación estándar: variables con distribución normal

ii. Rango intercuartílico: variables que no tienen una distribución normal

### ***Análisis de supervivencia:***

1. Se identificara a los participantes que presenten el “evento” o “censura.”

a. Evento: egreso hospitalario por defunción.

b. Censura: egreso hospitalario vivo.

2. Se cuantificara en días, el tiempo de supervivencia para cada participante hasta el “evento” o “censura,” para lo cual el inicio de seguimiento está dado por la fecha y hora de ingreso al triage de urgencias.

3. Se realizará un estimado de la probabilidad de supervivencia por el método de Kaplan-Meier, para cada una de las siguientes variables:

a. Linfocitos  $\leq 950$  células/ $\mu\text{L}$  ó  $> 950$  células/ $\mu\text{L}$ ; se considera expuesto si se presenta en alguna de las tres determinaciones de los días 0, 3, 7.

b. Trombocitos  $\leq 100,000/ \mu\text{L}$  ó  $> 100,000/ \mu\text{L}$ ; se considera expuesto si se presenta en alguna de las tres determinaciones de los días 0, 3, 7.

c. Índice N/L  $\geq 14$  ó  $< 14$ ; se considera expuesto si se presenta en alguna de las tres determinaciones de los días 0, 3, 7.

d. Dímero D ( $\geq 3780$  ng/mL.  $< 3780$  ng/mL)

e. PCR ( $\geq 20.3$  mg/L.  $< 20.3$  mg/L)

f. LDH ( $\leq 250$  U/L.  $> 250$  U/L)

g. Sexo (Hombre. Mujer)

h. Edad ( $\geq 65$  años.  $< 65$  años)

i. Hipertensión Arterial (Si. No.)

j. Diabetes Mellitus Tipo 2 (Si. No.)

k. Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (Si. No.)

l. Obesidad (Si. No.)

m. Tabaquismo (Si. No.)

n. Requerimiento de ventilación mecánica (Si. No.)

o. Requerimiento de vasopresor (Si. No.)

p. Requerimiento de unidad de cuidados intensivos (Si. No.)

4. Se realizara el test Log- Rank, para probar la igualdad de la función de supervivencia para cada una de las variables del numeral 3.

5. Para estimar el riesgo de muerte, se ajustara un modelo de riesgos proporcionales Cox, controlado por las covariables del numeral 3, que hayan tenido un valor  $p < 0.25$  en el test Log-Rank señalado en el numeral 4.

6. Para probar el supuesto de riesgos proporcionales de cada una de las variables señaladas en el numeral 3, se utilizará:

a. El gráfico "log-log plot" (el supuesto no se viola, cuando las curvas son paralelas).

b. El gráfico Kaplan-Meier observado, comparado con los valores predichos (la mayor cercanía entre los valores observados y los valores predichos, hace menos probable que se viole el supuesto).

Para determinar la significancia estadística, se establece un valor de  $p \leq 0.05$ .

Los datos del instrumento de recolección de datos, serán descargados en hojas de cálculo de Microsoft Excel®. Los cálculos estadísticos, serán realizados en el paquete de software estadístico Stata®.

### **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

El presente protocolo se trata de una investigación sin riesgo debido a que no se tendrá contacto con el paciente ya que la recolección de los datos se hará mediante la revisión de expedientes clínicos y de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, en el Capítulo 1, Artículo 17, Sección I, no requiere consentimiento informado, más si autorización de las autoridades institucionales para revisión del expediente clínico a través de una carta de anuencia (Anexo 1).

Este protocolo se apega a las normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y a la Declaración de Helsinki y sus enmiendas, así como el informe de Belmont (respeto al individuo, beneficencia y justicia), destacando que la información personal de los expedientes de los pacientes será conocida únicamente por el investigador principal y los investigadores asociados, negando el acceso a estos datos al resto de las personas.

Se obtendrá el listado de expedientes de los pacientes del Sistema Institucional de Optimización de camas "SIOC" con diagnóstico CIE- 10 de "Caso sospechoso SARS-CoV2" (código U072, U07S) y "COVID-19" (código U071) ingresados del 01 de abril al 30 de septiembre del 2020 en el HGR c/MF No.1 de Cuernavaca, Morelos de manera secuencial y posteriormente la revisión del expediente clínico en área de archivo para obtención de la información y variables establecidas en el instrumento de recolección de datos-15 reactivos en concordancia con variables principales y generales establecidas (Anexo 2). En este formato se asignará un número de folio secuencial a cada expediente revisado para mantener la confidencialidad de los datos personales y datos laboratoriales recolectados en el expediente clínico al ingreso (día 0), día 3 y día 7.

Con la información recolectada en este protocolo, se podrá identificar si en la población mexicana se replica los resultados de estudios realizados en otras poblaciones y así contribuir al conocimiento nacional y mundial disponible, beneficiando a la población mexicana local que ingrese en nuestra institución con factores laboratoriales pronóstico de

gravedad y mortalidad para su captación oportuna dirigiendo hacia ellos los recursos disponibles para el tratamiento de soporte disponible, y contribuir a la formación de una base de datos que se pueda utilizar para futura planeación y toma de decisiones en nuestra institución.

El protocolo se somete a un Comité de Ética antes de ser aplicado; la información es confidencial y se anexa copia de carta de anuencia (Anexo 1) para revisión de expedientes clínicos.

## **RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD**

### **Recursos Humanos**

**Investigador principal:** Dr. Fernando Trujillo Olea, Medico No Familiar adscrito al área de Enseñanza en el HGR c/MF No. 1 y asesor principal en la coordinación del protocolo y orientación metodológica.

**Investigador asociado:** MCS Ivón Romero Pascual, Enfermera Especialista adscrita al área de Enseñanza en el HGR c/MF No. 1 y asesor asociado en la coordinación del protocolo y orientación metodológica.

**Investigador asociado:** Dra. Esther Azucena Fernández Hernández, Medico Urgencióloga- Intensivista adscrito al área de Unidad de Cuidados Intensivos en el HGR c/MF No. 1 y en contacto directo en la atención de los pacientes ingresados en esta área.

**Investigador asociado:** Dra. Rosa María Tercero Rodezno, Médico Residente de Urgencias Médico- Quirúrgicas encargada de la revisión de artículos para la redacción del protocolo, así como la recolección de información, procesamiento y análisis de los datos obtenidos.

### **Recursos Físicos**

El Hospital General Regional con Medicina Familiar No. 1 de Cuernavaca, Morelos, debido a la pandemia actual, se encuentra reconvertido e híbrido para atención de pacientes COVID-19 y se ha catalogado como uno de los hospitales de alto rendimiento para dicha enfermedad a nivel nacional. Cuenta con laboratorio para procesamiento y reporte de

biometría hemática, así como técnicos de laboratorio encargados de tomar muestra RT-PCR para COVID-19 las cuales son posteriormente enviadas a laboratorios específicos designados a nivel nacional para su procesamiento (Laboratorio Estatal de Salud Pública en Tejalpa, Morelos, y el Laboratorio Central de Epidemiología en centro médico “La Raza” en CDMX).

### **Recursos Materiales**

Se estipula ocupar hojas de papel para la impresión y copias del instrumento para recolección de datos. Es necesario el uso de computadoras con acceso al programa de gestión de camas interno “SIOC” para obtención del listado de expedientes de los pacientes que cuenten con el diagnóstico CIE- 10 de “Caso sospechoso SARS- CoV2” (código U072, U07S) y “COVID-19” (código U071) ingresados del 01 de abril al 30 de septiembre del 2020, así como programa iLAB para recabar estudios laboratoriales (biometría hemática) de los expedientes de pacientes incluidos en el protocolo, computadora portátil con programa Word para redacción del protocolo y programa Excel para descripción de resultados y gráficas, e impresora para impresión de documentos. Acceso al área de archivo del hospital para revisión del expediente clínico de los casos incluidos.

### **Recurso Financieros**

El mantenimiento y costos derivados del uso de equipo laboratorial para procesamiento de muestras sanguíneas (biometría hemática), computadoras que cuenten con acceso al Sistema Institucional de Optimización de Camas “SIOC,” y sistema de acceso a resultados laboratoriales “iLAB”- es a cargo del IMSS. Los gastos de papelería, impresiones y copias quedan a cargo de los investigadores.

### **Factibilidad**

El Instituto Mexicano del Seguro Social cuenta con la infraestructura, material, instalaciones, y recursos humanos adecuados para llevar a cabo el estudio. Se considera que es 100% factible.

### **Productos Esperados**

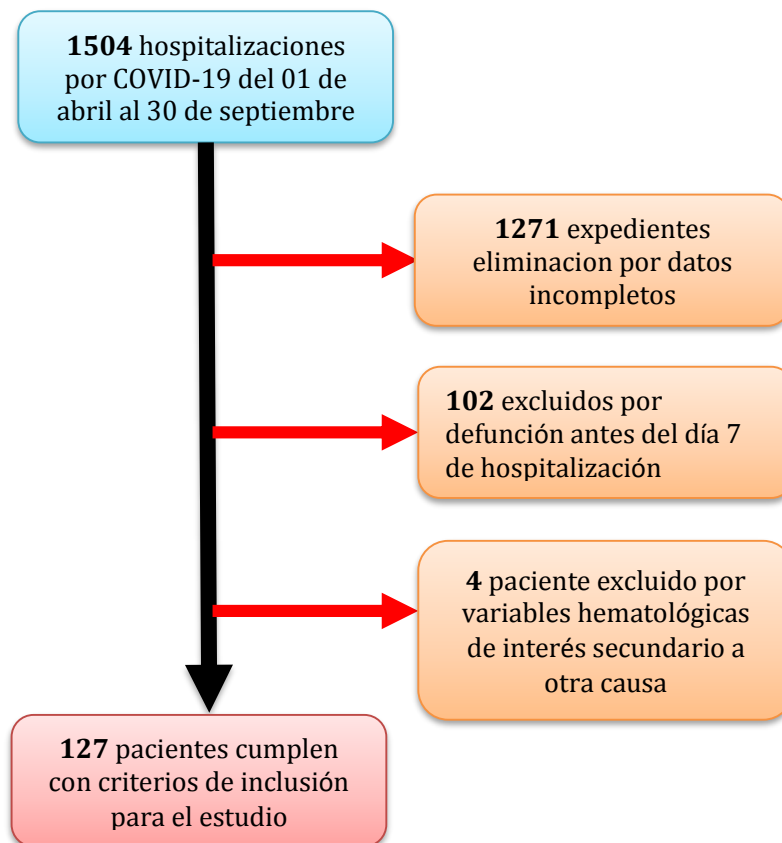
Base de datos con estadísticas local y actuales de parámetros hematológicos dinámicos (linfocitos, trombocitos e índice N/L) como predictores de mortalidad en pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de COVID-19 ingresados en el Hospital General Regional con

Medicina Familiar No. 1 de Cuernavaca, Morelos del 01 de abril al 30 de septiembre del 2020; obtención de tesis de posgrado y publicación posterior en revista científica.

## **RESULTADOS**

De un total de 1504 hospitalizaciones por COVID-19 en el Hospital General Regional con Medicina Familiar No.1 en Cuernavaca, Morelos, durante el periodo del 01 de abril al 30 de septiembre 2020, 127 pacientes reunieron los criterios de inclusión para esta investigación (Flujograma 1).

**Flujograma 1- Pacientes con COVID-19 hospitalizados en el HGR c/MF No. 1 de Cuernavaca, Morelos del 01 de abril al 30 de septiembre del 2020 que fueron incluidos y excluidos del presente estudio.**



De estos 127 pacientes hubo 51 defunciones, y 76 egresos vivos, que representa el 40.1% de letalidad en la población en estudio en este periodo de tiempo.

$$\text{Letalidad (\%)} = \frac{51 \text{ defunciones por COVID-19 del } 01 \text{ de abril al } 30 \text{ de septiembre } 2020}{127 \text{ casos de COVID-19 del } 01 \text{ de abril al } 30 \text{ de septiembre } 2020} \times 100 = 40.1\%$$

El 80.3% de los pacientes presento al menos una de las variables hematológicas en estudio (linfopenia  $\leq 950/\mu\text{L}$ , trombocitopenia  $\leq 100,000$  y/o Índice N/L  $\geq 14$ ) en una o más de las tres biometrías hemáticas recolectadas. De los 127 pacientes, 102 presentaron linfopenia  $\leq 950/\mu\text{L}$ , 4 presentaron trombocitopenia  $\leq 100,000$ , y 78 presentaron Índice N/L  $\geq 14$ , que representa el 80.3%, 3.1%, y 61.4% respectivamente. Cabe mencionar que de los 51 pacientes que fallecieron, el 100% presento cambios hematológicos durante su estancia intrahospitalaria.

De los 127 pacientes (Tabla 1), el 66.1% son masculinos y el 33.9% son femeninos; el 43.3% tienen edad mayor o igual a 65 años, el 27.6% son fumadores, el 28.4% tienen un IMC  $\geq 30$ , el 55.1% tiene HTA, el 44.9% tiene DMT2, y el 1.6% tiene EPOC. El 36.2% requirió soporte con ventilación mecánica asistida, el 37% requirió apoyo con vasopresor, y el 19.7% ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos.

**Tabla 1. Características sociodemográficas, antecedentes patológicos y variables hematológicas de pacientes mayores de 18 años con COVID-19 ingresados en el Hospital General Regional con Medicina Familiar No. 1 de Cuernavaca, Morelos del 01 de abril al 30 de septiembre del 2020**

VARIABLE	FRECUENCIA (%)	PORCENTAJE ACUMULADO
<b>LETALIDAD</b>		
NO	76 (59.84)	59.84
SI	51 (40.16)	100.00
<b>SEXO</b>		
FEMENINO	43 (33.86)	33.86
MASCULINO	84 (66.14)	100.00
<b>EDAD</b>		
<65	72 (56.69)	56.69
$\geq 65$	55 (43.31)	100.00
<b>LINFOCITOS</b>		
>950 CELS/ $\mu\text{L}$	25 (19.69)	19.69
$\leq 950$ CELS/ $\mu\text{L}$	102 (80.31)	100.00
<b>TROMBOCITOS</b>		
>100,000/ $\mu\text{L}$	123 (96.85)	96.85
$\leq 100,000/\mu\text{L}$	4 (3.15)	100.00

<b>INDICE N/L</b>		
<b>&lt;14</b>	49 (38.58)	38.58
<b>≥14</b>	78 (61.42)	100.00
<b>TABAQUISMO</b>		
<b>NO</b>	92 (72.44)	72.44
<b>SI</b>	35 (27.56)	100.00
<b>OBESIDAD</b>		
<b>IMC &lt;30</b>	91 (71.65)	71.65
<b>IMC ≥30</b>	36 (28.35)	100.00
<b>HTA</b>		
<b>NO</b>	57 (44.88)	44.88
<b>SI</b>	70 (55.12)	100.00
<b>DMT2</b>		
<b>NO</b>	70 (55.12)	55.12
<b>SI</b>	57 (44.88)	100.00
<b>EPOC</b>		
<b>NO</b>	125 (98.43)	98.43
<b>SI</b>	2 (1.57)	100.00
<b>SOPORTE MECANICO VENTILATORIO</b>		
<b>NO</b>	81 (63.78)	63.78
<b>SI</b>	46 (36.22)	100.00
<b>REQUERIMIENTO DE VASOPRESOR</b>		
<b>NO</b>	80 (62.99)	62.99
<b>SI</b>	47 (37.01)	100.00
<b>INGRESO A UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS</b>		
<b>NO</b>	102 (80.31)	80.31
<b>SI</b>	25 (19.69)	100.00

De los 51 pacientes que fallecieron (Tabla 2), 15 eran femeninos y 36 masculinos; 28 tenían edad mayor o igual a 65 años, 51 presentaron linfopenia  $\leq 950$  cels/ $\mu$ L, 3 presentaron trombocitopenia  $\leq 100,000$ , 46 presentaron Índice N/L  $\geq 14$ , 18 eran fumadores, 19 presentaron IMC  $\geq 30$ , 27 tenían HTA, 20 tenían DMT2, 2 tenían EPOC, 42 requirieron soporte mecánico ventilatorio, 42 requirieron apoyo con vasopresor, y 13 estuvieron ingresados en Unidad de Cuidados Intensivos.

**Tabla 2. Características sociodemográficas, antecedentes patológicos y variables hematológicas en los pacientes que fallecieron mayores de 18 años con COVID-19 ingresados en el Hospital General Regional con Medicina Familiar No. 1 de Cuernavaca, Morelos del 01 de abril al 30 de septiembre del 2020**

<b>VARIABLE</b>	<b>NO</b>	<b>LETALIDAD</b>	<b>SI</b>	<b>TOTAL</b>
<b>SEXO</b>				
<b>FEMENINO</b>	28		15	<b>43</b>
<b>MASCULINO</b>	48		36	<b>84</b>
<b>TOTAL</b>	<b>76</b>		<b>51</b>	<b>127</b>
<b>EDAD</b>				
<65	49		23	<b>72</b>
≥65	27		28	<b>55</b>
<b>TOTAL</b>	<b>76</b>		<b>51</b>	<b>127</b>
<b>LINFOCITOS</b>				
>950 CELS/μL	25		0	<b>25</b>
≤950 CELS/μL	51		51	<b>102</b>
<b>TOTAL</b>	<b>76</b>		<b>51</b>	<b>127</b>
<b>TROMBOCITOS</b>				
>100,000/μL	75		48	<b>123</b>
≤100,000/μL	1		3	<b>4</b>
<b>TOTAL</b>	<b>76</b>		<b>51</b>	<b>127</b>
<b>INDICE N/L</b>				
<14	44		5	<b>49</b>
≥14	32		46	<b>78</b>
<b>TOTAL</b>	<b>76</b>		<b>51</b>	<b>127</b>
<b>TABAQUISMO</b>				
NO	59		33	<b>92</b>
SI	17		18	<b>35</b>
<b>TOTAL</b>	<b>76</b>		<b>51</b>	<b>127</b>
<b>OBESIDAD</b>				
IMC <30	59		32	<b>91</b>
IMC ≥30	17		19	<b>36</b>
<b>TOTAL</b>	<b>76</b>		<b>51</b>	<b>127</b>
<b>HTA</b>				
NO	33		24	<b>57</b>
SI	43		27	<b>70</b>
<b>TOTAL</b>	<b>76</b>		<b>51</b>	<b>127</b>
<b>DMT2</b>				
NO	39		31	<b>70</b>
SI	37		20	<b>57</b>
<b>TOTAL</b>	<b>76</b>		<b>51</b>	<b>127</b>
<b>EPOC</b>				
NO	76		49	<b>125</b>
SI	0		2	<b>2</b>
<b>TOTAL</b>	<b>76</b>		<b>51</b>	<b>127</b>

<b>SOPORTE MECANICO VENTILATORIO</b>			
<b>NO</b>	72	9	<b>81</b>
<b>SI</b>	4	42	<b>46</b>
<b>TOTAL</b>	<b>76</b>	<b>51</b>	<b>127</b>
<b>REQUERIMIENTO DE VASOPRESOR</b>			
<b>NO</b>	71	9	<b>80</b>
<b>SI</b>	5	42	<b>47</b>
<b>TOTAL</b>	<b>76</b>	<b>51</b>	<b>127</b>
<b>INGRESO A UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS</b>			
<b>NO</b>	64	38	<b>102</b>
<b>SI</b>	12	13	<b>25</b>
<b>TOTAL</b>	<b>76</b>	<b>51</b>	<b>127</b>

De los 102 pacientes que presentaron linfopenia  $\leq 950/\mu\text{L}$  (Tabla 3), 31 son femeninos, 71 son masculinos, 49 tienen edad igual o mayor de 65 años, 33 son fumadores, 29 tienen  $\text{IMC} \geq 30$ , 53 tienen HTA, 42 tienen DMT2, 2 tienen EPOC, 46 requirieron soporte mecánico ventilatorio, 47 requirieron apoyo con vasopresor, y 21 estuvieron ingresados en Unidad de Cuidados Intensivos.

**Tabla 3- Características sociodemográficas, y antecedentes patológicos en los pacientes que mayores de 18 años con COVID-19 que presentaron linfopenia ingresados en el Hospital General Regional con Medicina Familiar No. 1 de Cuernavaca, Morelos del 01 de abril al 30 de septiembre del 2020**

VARIABLE	>950 CELS/ $\mu\text{L}$	LINFOCITOS $\leq 950/\mu\text{L}$	TOTAL
<b>SEXO</b>			
<b>FEMENINO</b>	12	31	<b>43</b>
<b>MASCULINO</b>	13	71	<b>84</b>
<b>TOTAL</b>	<b>25</b>	<b>102</b>	<b>127</b>
<b>EDAD</b>			
<65	19	53	<b>72</b>
$\geq 65$	6	49	<b>55</b>
<b>TOTAL</b>	<b>25</b>	<b>102</b>	<b>127</b>
<b>TABAQUISMO</b>			
<b>NO</b>	23	69	<b>92</b>
<b>SI</b>	2	33	<b>35</b>
<b>TOTAL</b>	<b>25</b>	<b>102</b>	<b>127</b>
<b>OBESIDAD</b>			
<b>IMC &lt;30</b>	18	73	<b>91</b>
<b>IMC <math>\geq 30</math></b>	7	29	<b>36</b>
<b>TOTAL</b>	<b>25</b>	<b>102</b>	<b>127</b>

HTA			
NO	8	49	57
SI	17	53	70
<b>TOTAL</b>	<b>25</b>	<b>102</b>	<b>127</b>
DMT2			
NO	10	60	70
SI	15	42	57
<b>TOTAL</b>	<b>25</b>	<b>102</b>	<b>127</b>
EPOC			
NO	25	100	125
SI	0	2	2
<b>TOTAL</b>	<b>25</b>	<b>102</b>	<b>127</b>
SOPORTE MECANICO VENTILATORIO			
NO	25	56	81
SI	0	46	46
<b>TOTAL</b>	<b>25</b>	<b>102</b>	<b>127</b>
REQUERIMIENTO DE VASOPRESOR			
NO	25	55	80
SI	0	47	47
<b>TOTAL</b>	<b>25</b>	<b>102</b>	<b>127</b>
INGRESO A UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS			
NO	21	81	102
SI	4	21	25
<b>TOTAL</b>	<b>25</b>	<b>102</b>	<b>127</b>

De los 4 pacientes que presentaron trombocitopenia  $\leq 100,000$  (Tabla 4), 3 son masculinos, 1 es femenino, 1 tiene edad igual o mayor a 65 años, ninguno es fumador, ninguno tiene  $IMC \geq 30$ , 1 tiene HTA, 1 tiene DMT2, ninguno tiene EPOC, 2 requirieron soporte mecánico ventilatorio, 2 requirieron apoyo con vasopresor, y ninguno estuvo ingresado a Unidad de Cuidados Intensivos.

**Tabla 4- Características sociodemográficas, y antecedentes patológicos en los pacientes que mayores de 18 años con COVID-19 que presentaron trombocitopenia ingresados en el Hospital General Regional con Medicina Familiar No. 1 de Cuernavaca, Morelos del 01 de abril al 30 de septiembre del 2020**

VARIABLE	>100,000 TROMBOCITOS	$\leq 100,000$	TOTAL
SEXO			
FEMENINO	42	1	43
MASCULINO	81	3	84
<b>TOTAL</b>	<b>123</b>	<b>4</b>	<b>127</b>

<b>EDAD</b>			
<65	69	3	72
≥65	54	1	55
<b>TOTAL</b>	<b>123</b>	<b>4</b>	<b>127</b>
<b>TABAQUISMO</b>			
NO	88	4	92
SI	35	0	35
<b>TOTAL</b>	<b>123</b>	<b>4</b>	<b>127</b>
<b>OBESIDAD</b>			
IMC <30	87	4	91
IMC ≥30	36	0	36
<b>TOTAL</b>	<b>123</b>	<b>4</b>	<b>127</b>
<b>HTA</b>			
NO	54	3	57
SI	69	1	70
<b>TOTAL</b>	<b>123</b>	<b>4</b>	<b>127</b>
<b>DMT2</b>			
NO	67	3	70
SI	56	1	57
<b>TOTAL</b>	<b>123</b>	<b>4</b>	<b>127</b>
<b>EPOC</b>			
NO	121	4	125
SI	2	0	2
<b>TOTAL</b>	<b>123</b>	<b>4</b>	<b>127</b>
<b>SOPORTE MECANICO VENTILATORIO</b>			
NO	79	2	81
SI	44	2	46
<b>TOTAL</b>	<b>123</b>	<b>4</b>	<b>127</b>
<b>REQUERIMIENTO DE VASOPRESOR</b>			
NO	78	2	80
SI	45	2	47
<b>TOTAL</b>	<b>123</b>	<b>4</b>	<b>127</b>
<b>INGRESO A UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS</b>			
NO	25	0	25
SI	98	4	102
<b>TOTAL</b>	<b>123</b>	<b>4</b>	<b>127</b>

De los 78 pacientes que presentaron elevación de Índice N/L  $\geq 14$  (Tabla 5), 22 son femeninos, 56 son masculinos, 33 tienen edad mayor o igual a 65 años, 22 son fumadores, 25 tienen un IMC  $\geq 30$ , 39 tienen HTA, 27 tienen DMT2, 1 tiene EPOC, 43 requirieron soporte mecánico ventilatorio, 43 requirieron apoyo con vasopresor, y 18 estuvieron ingresados en Unidad de Cuidados Intensivos.

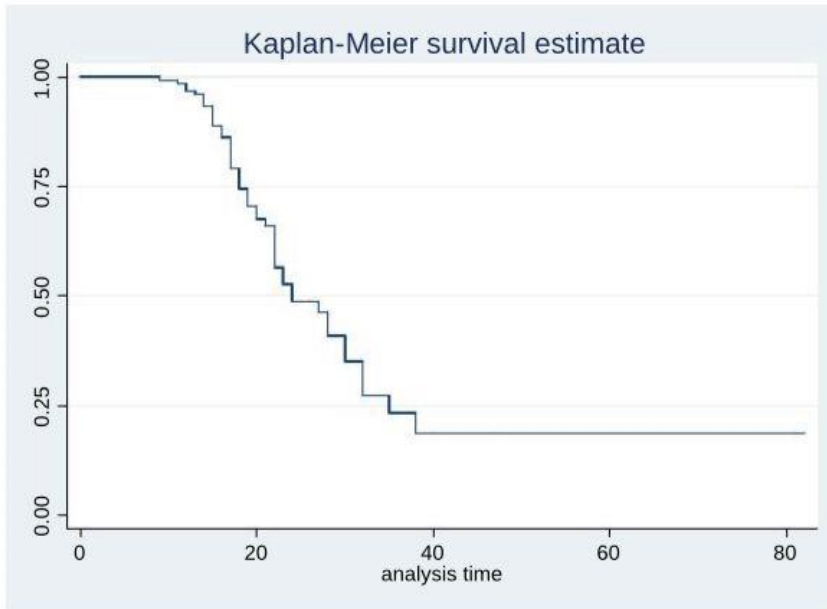
**Tabla 5- Características sociodemográficas, y antecedentes patológicos en los pacientes que mayores de 18 años con COVID-19 que presentaron elevación de Índice N/L ingresados en el Hospital General Regional con Medicina Familiar No. 1 de Cuernavaca, Morelos del 01 de abril al 30 de septiembre del 2020**

VARIABLE	<14	INDICE N/L	≥14	TOTAL
<b>SEXO</b>				
FEMENINO	21		22	43
MASCULINO	28		56	84
<b>TOTAL</b>	<b>49</b>		<b>78</b>	<b>127</b>
<b>EDAD</b>				
<65	27		45	72
≥65	22		33	55
<b>TOTAL</b>	<b>49</b>		<b>78</b>	<b>127</b>
<b>TABAQUISMO</b>				
NO	36		56	92
SI	13		22	35
<b>TOTAL</b>	<b>49</b>		<b>78</b>	<b>127</b>
<b>OBESIDAD</b>				
IMC <30	38		53	91
IMC ≥30	11		25	36
<b>TOTAL</b>	<b>49</b>		<b>78</b>	<b>127</b>
<b>HTA</b>				
NO	18		39	57
SI	31		39	70
<b>TOTAL</b>	<b>49</b>		<b>78</b>	<b>127</b>
<b>DMT2</b>				
NO	19		51	70
SI	30		27	57
<b>TOTAL</b>	<b>49</b>		<b>78</b>	<b>127</b>
<b>EPOC</b>				
NO	48		77	125
SI	1		1	2
<b>TOTAL</b>	<b>49</b>		<b>78</b>	<b>127</b>
<b>SOPORTE MECANICO VENTILATORIO</b>				
NO	46		35	81
SI	3		43	46
<b>TOTAL</b>	<b>49</b>		<b>78</b>	<b>127</b>
<b>REQUERIMIENTO DE VASOPRESOR</b>				
NO	45		35	80
SI	4		43	47
<b>TOTAL</b>	<b>49</b>		<b>78</b>	<b>127</b>
<b>INGRESO A UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS</b>				
NO	42		60	102

<b>SI</b>	<b>7</b>	<b>18</b>	<b>25</b>
<b>TOTAL</b>	<b>49</b>	<b>78</b>	<b>127</b>

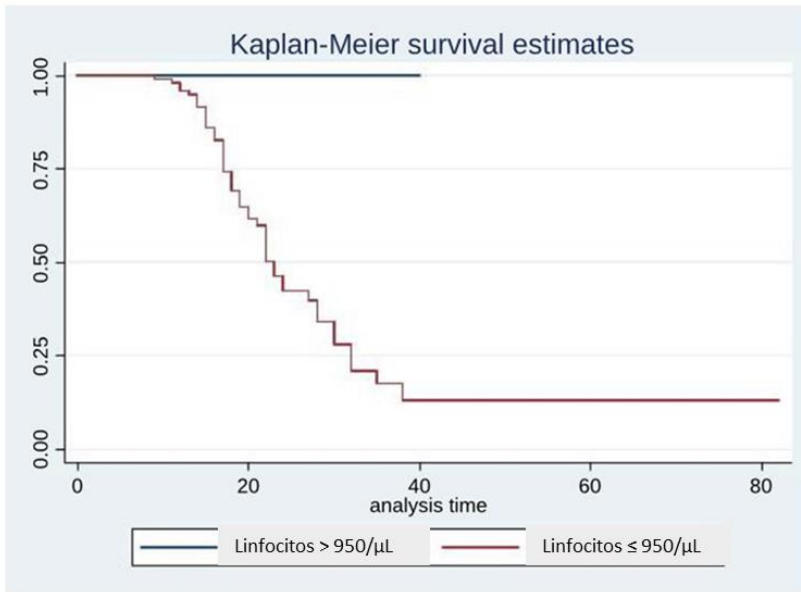
Se estimó que, de **127 pacientes** con 2554 días en riesgo, la tasa de incidencia de letalidad es de 1.99 por cada 100 días de exposición. Mediana de tiempo de supervivencia es **24 días** (Grafica 1).

**Grafica 1-** Curva Kaplan- Meier para supervivencia de los participantes



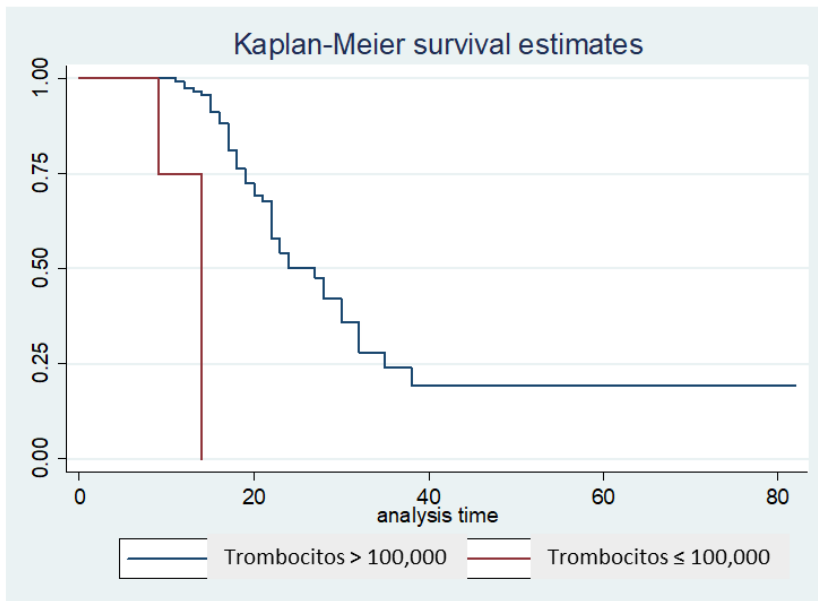
Se realizó un **análisis de supervivencia** mediante el estimado de la **curva Kaplan- Meier y test Log- Rank** (Grafica 2,3, y 4) que encontró significancia estadística para las variables linfopenia  $\leq 950/\mu\text{L}$ , trombocitopenia  $\leq 100,000$ , e Índice N/L  $\geq 14$  con un valor p de 0.0007,  $<0.001$ , y 0.0001 respectivamente.

**Grafica 2-** Curva Kaplan- Meier para la variable Linfopenia  $\leq 950/\mu\text{L}$



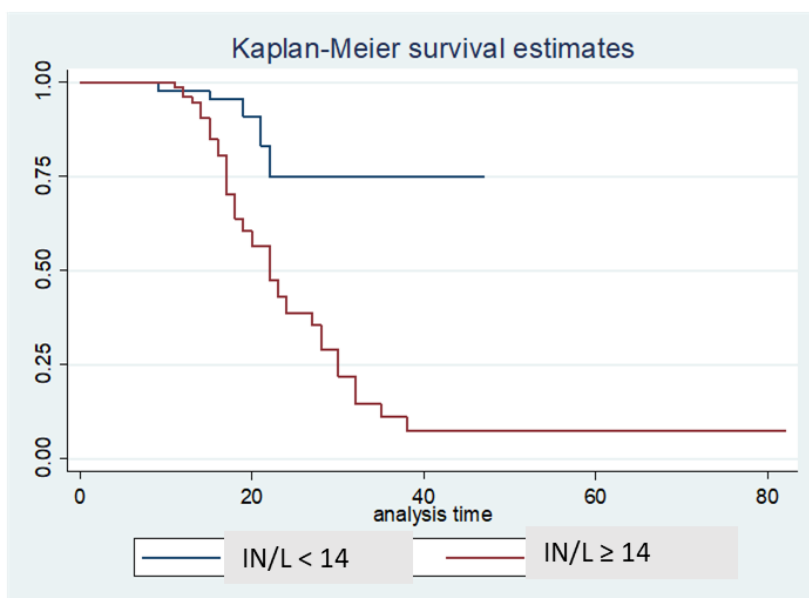
**\*\*\*Test Log Rank  $p \leq 0.0007$**

**Grafica 3-** Curva Kaplan- Meier para la variable Trombocitopenia  $\leq 100,000$



**\*\*\*Test Log Rank  $p < 0.001$**

**Grafica 4-** Curva Kaplan- Meier para la variable Índice N/L $\geq$ 14



**\*\*\*Test Log Rank  $p \leq 0.0001$**

Se realizó un **análisis para riesgo de letalidad por regresión de Cox** ajustado por las covariables (edad  $\geq$  65 años, tabaquismo, IMC  $\geq$  30, requerimiento de VMA, ingreso a UCI, trombocitopenia  $\leq$ 100,000, e Índice N/L  $\geq$ 14) (Tabla 6) con intervalo de confiabilidad del 95%; la variable linfopenia  $\leq$  950/ $\mu$ L mostro datos de colinealidad, por lo que no se incluye en esta tabla. Dentro del análisis multivariado se identificó que el ingreso a UCI es un factor protector con 62% menor riesgo de letalidad para pacientes con COVID-19 en comparación a un paciente hospitalizado que no esté ingresado en UCI. A diferencia del ingreso a UCI, el requerimiento de VMA, trombocitopenia  $\leq$ 100,000, e Índice N/L  $\geq$ 14, se identificaron como factores de riesgo para letalidad en los pacientes con COVID-19. Un paciente que requiere ventilación mecánica tiene 3.4 veces mayor riesgo de morir que una persona que no lo requiera. La presencia de trombocitopenia  $\leq$ 100,000 es un factor de riesgo para letalidad en pacientes con COVID-19 y se asocia con 22.4 veces mayor riesgo de morir que un paciente que no lo presente. El Índice N/L  $\geq$ 14 también se identificó como factor de riesgo para muerte en pacientes con COVID-19; pacientes en los que se encuentre este hallazgo tienen 2.9 veces mayor riesgo de morir que en aquello que no presenten.

**Tabla 6- Análisis para riesgo de letalidad por regresión de Cox ajustado por las covariables para pacientes mayores de 18 años con COVID-19 ingresados en el Hospital General Regional con Medicina Familiar No. 1 de Cuernavaca, Morelos del 01 de abril al 30 de septiembre del 2020.**

Cox regression- Breslow method for ties					
_t	Haz. Ratio	Std. Err.	P >  z	{95% Conf. Interval}	
Edad ≥ 65	1.787142	.6146939	0.091	.9107207	3.506977
Tabaquismo	1.213581	.4345845	0.589	.601524	2.448414
IMC ≥ 30	1.6903	.5694362	0.118	.874872	3.27244
VMA	3.409984	1.441565	<b>0.004</b>	1.489047	7.809015
UCI	.3816238	.144651	<b>0.011</b>	.1815496	.8021868
Trombocitopenia ≤ 100,000	22.40273	17.53477	<b>&lt;0.001</b>	4.831252	103.8824
Índice N/L ≥ 14	2.905832	1.503177	<b>0.039</b>	1.054258	8.009293

Se tomaron datos de los siguientes estudios complementarios: Dímero- D, la PCR, y LDH. Se encontraron reportes de Dímero- D ≥ 3780 ng/mL en el 18.1% de los 127 pacientes estudiados; 29.9% de los pacientes no presentaron elevación del Dímero-D, y en 52% la información no se encontró disponible. De las 51 defunciones registradas, el 17.6% presento Dímero- D elevado, 21.6% pacientes no presentaron elevación de Dímero-D, y en 60.8% no se contó con la información disponible. Con respecto a la PCR se encontró que el 40.9% de los 127 pacientes tuvo valores de PCR ≥ 20.3 mg/L y el 8.7% de los pacientes conto con valores de PCR menor a 20.3 mg/L; en el 50.4% no se contó con la información disponible. De las 51 defunciones registradas en el estudio, 43.1% presentan elevación de PCR ≥ 20.3 mg/L, 9.8% no presentan elevación, y en el 47.1% no se encuentra la información disponible. De los 127 pacientes, el 66.9% presento valores de LDH > 250 U/L, 11% de los pacientes presento valores menores de 250 U/L, y en 22% de ellos la información no se encontró disponible. De las 51 defunciones registradas, el 17.6% presento elevación de Dímero-D ≥ 3780 ng/mL, 43.1% presento elevación de PCR ≥ 20.3 mg/L, y el 76.5% presento LDH >250 U/L.

## **DISCUSION**

El objetivo principal de este estudio fue describir la tasa de letalidad intrahospitalaria del periodo comprendido del 01 de abril al 30 de septiembre del 2020, estudiar si la linfopenia  $\leq 950$  cels/ $\mu$ L, trombocitopenia  $\leq 100,000$ , e Índice N/L  $\geq 14$  son predictores de letalidad, y estimar el riesgo de muerte asociado a estas tres variables hematológicas. Se decidió estudiar estas tres variables hematológicas ya que requieren únicamente que el paciente cuente con biometría hemática completa, un recurso que es accesible a nivel institucional, de bajo costo, y de rápido acceso. A la fecha, 29 de diciembre del 2021, la tasa de letalidad mexicana por COVID-19 es de 7.6%, y la tasa de letalidad a nivel mundial es de 1.9% (42). El cálculo de la tasa de letalidad intrahospitalaria en el presente estudio es de 40.1%. Se estimó que, de 127 pacientes con 2554 días en riesgo, la tasa de incidencia de letalidad es de 1.99 por cada 100 días de exposición, con una mediana de tiempo de supervivencia de 24 días.

En nuestro estudio, un 80.3% de los pacientes hospitalizados por COVID-19 presentaron linfopenia  $\leq 950$  cels/ $\mu$ L, similar a los resultados obtenidos por Zheng Y et al., del Hospital Taizhou, provincia de China, en un estudio de cohorte analítica retrospectiva que incluyó 141 casos de pacientes confirmados con COVID-19 en el que 82.8% de pacientes severos desarrollaron linfopenia después del inicio de síntomas, tomando como punto de corte linfopenia  $\leq 0.95 \times 10^9/L$ , mismo corte que en nuestro estudio, y se concluyó que esta variable es un factor de riesgo independiente de progresión de la enfermedad (24); y similar a los resultados de Ding X et al. en mayo 2020 en su estudio retrospectivo y analítico de 72 pacientes, en el que encontró linfopenia  $< 1.1 \times 10^9/L$  en el 54.2% de los pacientes con enfermedad severa, sin embargo no lo asocian a letalidad (2).

En el análisis de supervivencia mediante la curva de supervivencia Kaplan- Meier y test Log- Rank para los participantes con y sin linfopenia, se muestra que hay diferencia estadísticamente significativa para los que presentaron linfopenia con un valor  $p \leq 0.0007$ . Se realizó un análisis para riesgo de letalidad por regresión de Cox ajustado por las covariables (edad  $\geq 65$  años, tabaquismo, IMC  $\geq 30$ , requerimiento de VMA, ingreso a UCI, trombocitopenia  $\leq 100,000$ , e Índice N/L  $\geq 14$ ) con intervalo de confiabilidad del 95%; sin embargo, la variable linfopenia  $\leq 950/\mu$ L mostro datos de colinealidad por lo que no se incluyó en este análisis. Zhao Q et al. en abril 2020 asocio la presencia de linfopenia menor a  $1.5 \times 10^9/L$  a tres veces mayor riesgo de COVID-19 severo (20). Así mismo, similar a los

resultados del meta análisis realizado por Huang I et al. de 24 estudios con 3099 pacientes que utilizaron un punto de corte de linfocitos de  $1.1 \times 10^9/L$  asociándolo a tres veces mayor riesgo de mal pronóstico y, a diferencia de nuestro estudio que no encontró datos estadísticamente significativos con la edad, encontraron que pacientes con COVID-19 severo con estos valores de linfopenia estaba asociado fuertemente a pacientes jóvenes menores de 55 años, en comparación con la población más adulta (26).

En nuestro estudio, se tomó como corte trombocitopenia moderada ( $\leq 100,000$ ) para valorar pronóstico de letalidad. Mediante el modelo de regresión de Cox se encontró que los participantes con trombocitopenia mostraron diferencia estadísticamente significativa con un HR 22.4, un valor  $p < 0.001$ , y un intervalo de confianza de 4.8 a 103.9, similar a los resultados de Yang X et al. que identificó que mortalidad con trombocitopenia moderada estaban asociados en los pacientes con COVID-19 en Wuhan, China con 9.9 veces mayor probabilidad de muerte, en comparación con los que presentaron trombocitopenia leve (3.42 veces más probabilidad de muerte) (36); y similar a los hallazgos de Zheng Y et al. en abril del 2020 que encontró que un valor de trombocitos  $< 158.5 \times 10^9/L$  es un factor de riesgo independiente de progresión de la enfermedad (24).

La elevación del índice N/L  $\geq 14$  fue otro parámetro tomado en consideración en nuestro estudio; se observó en el 61.4% de los participantes, y en el 90.2% de los pacientes que fallecieron, similar a los resultados de Basbus L et al. en una cohorte retrospectiva de 131 pacientes realizado en Argentina en junio del 2020 buscando evaluar el valor pronóstico de severidad del índice N/L, usando como corte un valor de índice N/L  $> 3$ , en donde encontraron que el 81% de los pacientes con enfermedad severa presentan este hallazgo, con un 7% de tasa de mortalidad en el cual 78% de los pacientes que fallecieron presentaron elevación del índice N/L  $> 3$  (41); de igual manera comparable con el estudio retrospectivo de Ye W et al. en Wuhan, China en julio del 2020 con 349 pacientes en el que encontraron que el valor crítico de índice N/L inicial y pico fue de 7.13 y 14.31 respectivamente, pero que el índice N/L pico tiene un mejor valor predictivo para mortalidad (32). En el análisis para riesgo de letalidad por regresión de Cox ajustado por las covariables, se encontró que la presencia de Índice N/L  $\geq 14$  se asocia a 2.9 veces mayor riesgo de letalidad, con un HR de 2.9, con intervalo de confianza de 1.05 a 8, y un valor  $p < 0.039$ , similar a los resultados encontrados por Kong M et al. en junio 2020 en un estudio de cohorte retrospectiva con 210 pacientes en Wuhan, China en el que determinaron que

en los pacientes con COVID-19 severo con índice N/L entre 5.1 y 19.7 presentaron 5.9 veces mayor incidencia de severidad relativo a los que se encontraban con un índice N/L más bajo (6); y similar al estudio de Yang AP et al. de un estudio retrospectivo con 69 casos de pacientes con COVID-19 no severo, y 24 casos de pacientes con COVID-19 severo en Wuhan, China buscando estudiar el valor pronóstico a través de la curva Kaplan-Meier y modelos de regresión COX multivariados del índice N/L encontrando que el valor de corte optimo en este estudio fue de 3.3, asociando su hallazgo en pacientes como un factor de riesgo independiente de pobre evolución clínica y severidad (11). Así mismo, Liu J et al. en su cohorte prospectiva de 61 pacientes en Beijing en mayo 2020 observaron los cambios del índice N/L en diferentes tiempos de hospitalización y encontraron que el índice N/L fue el factor pronóstico más importante para progresión a enfermedad crítica, seguido de la edad; pacientes con índice N/L > o igual a 3.13 y edad > o igual a 50 años tenían 50% de probabilidad de evolucionar a enfermedad crítica, sin mención de muerte (40).

Dentro de los hallazgos de nuestro estudio se encontró que el ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos es un factor protector con 62% menor riesgo de letalidad con un HR 0.38, con intervalo de confianza de 0.18 a 0.80, y un valor  $p < 0.011$ . Otro hallazgo es la asociación a letalidad de soporte mecánico ventilatorio con un HR de 3.4 mayor riesgo de letalidad en aquellos que requirieron soporte mecánico ventilatorio, con intervalo de confianza de 1.5 a 7.8 y un valor  $p < 0.004$ . Se recabaron datos de otros biomarcadores asociados a mal pronóstico en COVID-19: Dímero- D, PCR y LDH, sin embargo, estos no estuvieron disponibles en la mayoría de los expedientes incluidos en la investigación, limitando su interpretación en el contexto del presente estudio; esto probablemente secundario a su alto costo, agotamiento del recurso y limitado acceso institucional entre otras causas que requieren de mayor estudio.

## **CONCLUSIONES**

Se concluye que las variables analizadas en el presente estudio: Índice N/L  $\geq 14$ , linfopenia  $\leq 950$  cels/ $\mu$ L, y trombocitopenia  $\leq 100,000/\mu$ L se identifica que en efecto se asocian a un aumento de riesgo de letalidad en pacientes con COVID-19, por lo tanto, son un parámetro laboratorial a tomar en consideración al momento de ingreso a Urgencias para una pronta decisión y derivación a Unidad de Cuidados Intensivos.

La información del presente estudio, aun cuando contribuyente, es limitada, ya que no se pudo incluir otros biomarcadores asociados a mal pronóstico en COVID-19 por falta de

disponibilidad y recursos; se puede considerar en un futuro cercano replicar este estudio que incluya el combo completo a la fecha de biomarcadores asociados a mal pronóstico. Se requiere más estudios para determinar las causas de incremento de riesgo de letalidad con el requerimiento de soporte mecánico ventilatorio, y de por qué el ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos es un factor protector para pacientes con COVID-19. La biometría hemática es un estudio de rápido acceso, disponible, de bajo costo y fácil interpretación que puede ser aplicable en el contexto de pacientes con COVID-19 para predecir letalidad y estimar riesgo de muerte.

### **CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES**

**Parámetros hematológicos dinámicos (linfocitos, trombocitos e índice N/L) como predictores de letalidad en pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de COVID-19 ingresados en el Hospital General Regional con Medicina Familiar No. 1 de Cuernavaca, Morelos.**

Trujillo-Olea F, Romero-Pascual I, Fernández-Hernández E, Tercero-Rodezno R.

Actividades	Marzo 2019-Septiembre 2020	Octubre 2020	Noviembre 2020	Diciembre 2020	Enero 2021-Febrero 2021	Marzo 2021-Febrero 2022
Planteamiento del problema, marco teórico, hipótesis, operacionalización de variables, objetivo general y específico, cálculo de la muestra						
Presentación ante el Comité Local de Investigación en Salud y el Comité de Ética en Investigación						
Recolección de datos						
Análisis de resultados						
Elaboración de conclusiones y presentación de tesis						
Publicación en revista científica, presentación en congresos de investigación						

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Zhang ZL, Hou YL, Li DT, Li FZ. Laboratory findings of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. Taylor and Francis Ltd; 2020. p. 1–7.
2. Ding X, Yu Y, Lu B, Huo J, Chen M, Kang Y, et al. Dynamic profile and clinical implications of hematological parameters in hospitalized patients with coronavirus disease 2019. *Clin Chem Lab Med*. 2020 Aug 1;58(8):1365–71.
3. Zhang B, Zhou X, Zhu C, Feng F, Qiu Y, Feng J, et al. Immune phenotyping based on neutrophil-to-lymphocyte ratio and IgG predicts disease severity and outcome for patients with COVID-19. *Front Mol Biosci*. 2020;7: 157.
4. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. Vol. 95, *American Journal of Hematology*. Wiley-Liss Inc.; 2020. p. 834–47.
5. Agbuduwe C, Basu S. Hematological Manifestations of COVID-19: From Cytopenia to Coagulopathy. *Eur J Haematol* [Internet]. 2020 Jul 14; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32663356>
6. Kong M, Zhang H, Cao X, Mao X, Lu Z. Higher level of Neutrophil-to-Lymphocyte is associated with severe COVID-19. *Epidemiol Infect*. 2020;
7. Jesenak M, Brndiarova M, Urbancikova I, Rennerova Z, Vojtkova J, Bobcakova A, et al. Immune Parameters and COVID-19 Infection – Associations With Clinical Severity and Disease Prognosis. Vol. 10, *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. Frontiers Media S.A.; 2020.
8. Henry BM, De Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. Vol. 58, *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. De Gruyter; 2020. p. 1021–8.
9. Bi X, SU Z, Yan H, Du J, Wang J, Chen L, et al. Prediction of severe illness due to COVID-19 based on an analysis of initial Fibrinogen to Albumin Ratio and Platelet count. *Platelets*. 2020 Jul 3;31(5):674–9.
10. Faria SS, Fernandes PC, Silva MJB, Lima VC, Fontes W, Freitas R, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio: A narrative review. *Ecancermedicallscience*. 2016;10:1–12.
11. Yang AP, Liu J ping, Tao W qiang, Li H ming. The diagnostic and predictive role of

- NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol*. 2020 Jul 1;84.
12. Azab B, Zaher M, Weiserbs KF, Torbey E, Lacossiere K, Gaddam S, et al. Usefulness of neutrophil to lymphocyte ratio in predicting short-and long-term mortality after NonST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* [Internet]. 2010;106(4):470–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.03.062>
  13. Guthrie GJK, Charles KA, Roxburgh CSD, Horgan PG, McMillan DC, Clarke SJ. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: Experience in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2013;88(1):218–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2013.03.010>
  14. Giede-Jeppe A, Bobinger T, Gerner ST, Sembill JA, Sprügel MI, Beuscher VD, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Is an Independent Predictor for In-Hospital Mortality in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 2017;44(1–2):26–34.
  15. Ha YJ, Hur J, Go DJ, Kang EH, Park JK, Lee EY, et al. Baseline peripheral blood neutrophil-to-lymphocyte ratio could predict survival in patients with adult polymyositis and dermatomyositis: A retrospective observational study. *PLoS One*. 2018;13(1):1–16.
  16. Liu WJ, Zhao M, Liu K, Xu K, Wong G, Tan W, et al. T-cell immunity of SARS-CoV: Implications for vaccine development against MERS-CoV. *Antiviral Res* [Internet]. 2017;137:82–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2016.11.006>
  17. Feng DY, Zhou YQ, Zhou M, Zou XL, Wang YH, Zhang TT. Risk factors for mortality due to ventilator-associated pneumonia in a Chinese hospital: A retrospective study. *Med Sci Monit*. 2019;25:7660–5.
  18. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):762–8.
  19. Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang HHX, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Infect*. 2020 Jul 1;81(1):e6–12.
  20. Zhao Q, Meng M, Kumar R, Wu Y, Huang J, Deng Y, et al. Lymphopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A systemic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020 Jul 1;96:131–5.
  21. Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang YQ, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):16–8.

22. An P jiao, Zhu YZ, Yang L ping. Biochemical indicators of coronavirus disease 2019 exacerbation and the clinical implications. Vol. 159, *Pharmacological Research*. Academic Press; 2020.
23. Fathi N, Rezaei N. Lymphopenia in COVID-19: Therapeutic opportunities. *Cell Biology International*. Wiley-Blackwell Publishing Ltd; 2020.
24. Zheng Y, Zhang Y, Chi H, Chen S, Peng M, Luo L, et al. The hemocyte counts as a potential biomarker for predicting disease progression in COVID-19: A retrospective study. *Clin Chem Lab Med*. 2020 Jul 1;58(7):1106–15.
25. Henry BM. COVID-19, ECMO, and lymphopenia: a word of caution. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2020;8(4):e24. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30119-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30119-3)
26. Huang I, Pranata R. Lymphopenia in severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): Systematic review and meta-analysis. Vol. 8, *Journal of Intensive Care*. BioMed Central Ltd.; 2020.
27. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2020;506(March):145–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.03.022>
28. Liu X, Zhang R, He G. Hematological findings in coronavirus disease 2019: indications of progression of disease. Vol. 99, *Annals of Hematology*. Springer; 2020. p. 1421–8.
29. Lefrançais E, Ortiz-Muñoz G, Caudrillier A, Mallavia B, Liu F, Sayah DM, et al. The lung is a site of platelet biogenesis and a reservoir for haematopoietic progenitors. *Nature* [Internet]. 2017;544(7648):105–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nature21706>
30. Fu J, Kong J, Wang W, Wu M, Yao L, Wang Z, et al. The clinical implication of dynamic neutrophil to lymphocyte ratio and D-dimer in COVID-19: A retrospective study in Suzhou China. *Thromb Res*. 2020 Aug 1;192:3–8.
31. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. Vol. 7, *The Lancet Haematology*. Elsevier Ltd; 2020. p. e438–40.
32. Ye W, Chen G, Li X, Lan X, Ji C, Hou M, et al. Dynamic changes of D-dimer and neutrophil-lymphocyte count ratio as prognostic biomarkers in COVID-19. *Respir Res*. 2020 Jul 3;21(1):169.

33. Jin YH, Cai L, Cheng ZS, Cheng H, Deng T, Fan YP, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Med J Chinese People's Lib Army*. 2020;45(1):1–20.
34. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet [Internet]*. 2020;395(10229):1054–62. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
35. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, Falconnier C, Wolbers M, Widmer I, et al. Effect of procalcitonin-based guidelines compared with standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the randomized-controlled multicenter ProHOSP trial. *Crit Care*. 2009;13(Suppl 1):P386.
36. Yang X, Yang Q, Wang Y, Wu Y, Xu J, Yu Y, et al. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(6):1469–72.
37. Guo L, Wei D, Zhang X, Wu Y, Li Q, Zhou M, et al. Clinical Features Predicting Mortality Risk in Patients With Viral Pneumonia: The MuLBSTA Score. *Front Microbiol*. 2019;10(December):1–10.
38. Murillo-Zamora E, Medina-González A, Zamora-Pérez L, Vázquez-Yáñez A, Guzmán-Esquivel J, Trujillo-Hernández B. Performance of the PSI and CURB-65 scoring systems in predicting 30-day mortality in healthcare-associated pneumonia. *Med Clínica (English Ed)*. 2018;150(3):99–103.
39. Brabrand M, Henriksen DP. CURB-65 Score is Equal to NEWS for Identifying Mortality Risk of Pneumonia Patients: An Observational Study. *Lung [Internet]*. 2018;196(3):359–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00408-018-0105-y>
40. Liu J, Liu Y, Xiang P, Pu L, Xiong H, Li C, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *J Transl Med*. 2020 May 20;18(1).
41. Basbus L, Lapidus MI, Martingano I, Puga MC, Pollán J. ARTÍCULO ORIGINAL ÍNDICE NEUTRÓFILO-LINFOCITO COMO FACTOR PRONÓSTICO DE COVID-19.
42. Coronavirus Update (Live) COVID-19 Virus Pandemic - Worldometer [Internet]. Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
43. Figliozzi S, Masci P, Ahmadi N, Tondi L, Koutli E, Aimo A, et al. Predictors of Adverse Prognosis in Covid-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur J Clin*

Invest. 2020;0–3.

44. Theodoros VG, Sussman RA, Mier JM, Odriozola MD, Poulas K, Farsalinos K. Characteristics and risk factors for COVID-19 diagnosis and adverse outcomes in Mexico. *Eur Respir J.* 2020;323(20):2052–9.
45. Instituto Mexicano del Seguro Social. Algoritmos interinos para la atención del COVID-19. Gob México. 2020;1–31.

## ANEXOS

### ANEXO 1- CARTA DE ANUENCIA DE LA DIRECTORA DEL HOSPITAL

HOSPITAL GENERAL REGIONAL c/MF No. 1 LIC. IGNACIO GARCÍA TÉLLEZ

**ASUNTO:** solicitud de autorización para revisión de expedientes clínicos

**FECHA:** Cuernavaca Morelos, a 25 de septiembre de 2020

**PARA: DRA. DELIA GAMBOA GUERRERO**  
Directora del HGR c/MF No. 1 Cuernavaca Morelos.

El que suscribe Fernando Trujillo Olea, médico especialista en urgencias médicas del Instituto Mexicano del Seguro Social, Órgano de Operación Administrativa Desconcentrada Estatal Morelos, solicito sea autorizado el acceso a los expedientes clínicos de pacientes que fueron hospitalizados en el periodo del 01 de abril, al 30 de septiembre del 2020; con la finalidad de llevar a cabo el protocolo de investigación que lleva por título: **Parámetros hematológicos dinámicos (linfocitos, trombocitos e índice N/L) como predictores de letalidad en pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de COVID-19 ingresados en el Hospital General Regional con Medicina Familiar No. 1 de Cuernavaca, Morelos**

El proyecto de investigación, tiene por objetivo "Analizar los parámetros hematológicos (linfocitos, trombocitos e índice N/L) como predictores de letalidad en pacientes mayores de 18 años con COVID-19 ingresados en el Hospital General Regional con Medicina Familiar No. 1 de Cuernavaca, Morelos"

Cabe mencionar, que el protocolo será sometido a autorización del Comité Local de Investigación en Salud 1701, del Hospital General Regional con Medicina Familiar No. 1 y del Comité de Ética en Investigación 17018, del Hospital General Regional con Medicina Familiar No. 1.

El equipo de investigación, se compromete a solo recolectar los datos necesarios para la investigación, a mantener la confidencialidad de los datos recabados y a no identificar al participante en presentaciones o publicaciones que se deriven de este estudio

El equipo de investigadores está conformado por:

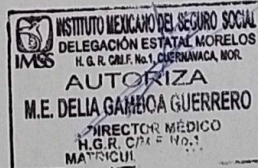
- Residente de Urgencias Médico- Quirúrgicas, Rosa María Tercero Rodezno
- MCS, Ivón Romero Pascual
- Médico no familiar, Esther Azucena Fernández Hernández
- Médico no familiar, Fernando Trujillo Olea

Sin otro particular, le envío un cordial saludo.

ATENTAMENTE



ME. Fernando Trujillo Olea



## **ANEXO 2: INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

**HOSPITAL GENERAL REGIONAL c/MF No. 1 “LIC. IGNACIO GARCÍA TÉLLEZ”**

**Instrumento de Recolección de datos para el protocolo:**

***“Parámetros hematológicos dinámicos (linfocitos, trombocitos e índice N/L) como predictores de letalidad en pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de COVID-19 ingresados en el Hospital General Regional con Medicina Familiar No. 1 de Cuernavaca, Morelos del 01 de abril al 30 de septiembre del 2020”***

**Folio:** \_\_\_\_\_

**NSS:** \_\_\_\_\_

**Edad:** \_\_\_\_\_

**Fecha y hora de Ingreso a triage HGR c/MF No.1:** \_\_\_\_\_

**Día de evolución de COVID-19 (desde inicio de primer síntoma) al ingreso:** \_\_\_\_\_

**Fecha y hora de egreso del HGR c/MF No.1:** \_\_\_\_\_

Días de estancia Hospitalaria: \_\_\_\_\_

**Motivo de egreso:** \_\_\_ Fallecimiento \_\_\_ Vivo por cualquier causa

**Prueba RT- PCR resultado y fecha:** \_\_\_ Positivo \_\_\_ Negativo

Fecha de toma: \_\_\_\_\_ Fecha de Reporte: \_\_\_\_\_

Segunda prueba: \_\_\_ Si \_\_\_ No

Si es “Si,” Fecha de toma segunda muestra: \_\_\_\_\_

Fecha de Reporte segunda muestra: \_\_\_\_\_ \_\_\_ Positivo \_\_\_ Negativo

**Sexo:** \_\_\_ Masculino \_\_\_ Femenino

**Tabaquismo:** \_\_\_ Si \_\_\_ No

**Comorbilidades:** Hipertensión Arterial: \_\_\_ Antecedente sin tratamiento \_\_\_ Antecedente con tratamiento  
\_\_\_ Durante estancia hospitalaria con TAS  $\geq$  130 y/o TAD  $\geq$  80  
\_\_\_ Sin Hipertensión Arterial

Diabetes Mellitus Tipo 2: \_\_\_ Antecedente sin tratamiento \_\_\_ Antecedente con tratamiento  
\_\_\_ Durante estancia hospitalaria con glucemia  $\geq$  200 mg/dl  
\_\_\_ Sin Diabetes Mellitus Tipo 2

EPOC: \_\_\_ Antecedente sin tratamiento \_\_\_ Antecedente con tratamiento  
\_\_\_ Sin antecedente de EPOC

Obesidad: \_\_\_\_\_ Talla \_\_\_\_\_ Peso \_\_\_\_\_ IMC

**IMC  $\geq$  30:** \_\_\_ Si \_\_\_ No

**Requirió ventilación mecánica (VMA):** \_\_\_ Si \_\_\_ No

Fecha de Inicio de VMA: \_\_\_\_\_ Fecha de término VMA: \_\_\_\_\_

Duración en días de VMA: \_\_\_\_\_ Traqueotomía: \_\_\_ Si \_\_\_ No

Fecha y Hora de Traqueotomía: \_\_\_\_\_

**Requirió vasopresor:** \_\_\_ Si \_\_\_ No

Fecha de Inicio Vasopresor: \_\_\_\_\_ Fecha de Retiro de Vasopresor: \_\_\_\_\_

Duración en días de Vasopresor: \_\_\_\_\_ Vasopresor utilizado: \_\_\_\_\_

Segundo Vasopresor: \_\_\_ Si \_\_\_ No

Si es "Si," completar los siguientes datos:

Fecha de Inicio *segundo* Vasopresor: \_\_\_\_\_ Fecha de Retiro de *segundo* Vasopresor: \_\_\_\_\_

Duración en días de *segundo* Vasopresor: \_\_\_\_\_ Segundo Vasopresor utilizado: \_\_\_\_\_

**Requirió UCI:** \_\_\_ Si \_\_\_ No

Fecha de Ingreso a UCI: \_\_\_\_\_ Fecha de Egreso de UCI: \_\_\_\_\_

Duración en días en UCI: \_\_\_\_\_

#### DATOS LABORATORIALES RECOLECTADOS BIOMETRÍA HEMÁTICA

Parámetros	Día 0 – Ingreso Fecha y Hora:	Día 3 Fecha y Hora:	Día 7 Fecha y Hora:
Hemoglobina			
Hematocrito			
Leucocitos totales			
Neutrófilo absolutos			
Linfocitos absolutos			
Eosinófilos absolutos			
Monocitos absolutos			
Trombocitos			
Calculo índice N/L			

#### OTROS DATOS LABORATORIALES

Fecha y Hora de toma de Muestra	Dímero- D	Proteína C Reactiva	Lactato Deshidrogenasa

## **ANEXO 3: CONSENTIMIENTO INFORMADO**

### **I. Carta de consentimiento informado**

FOLIO: \_\_\_\_\_



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN  
Y POLÍTICAS DE SALUD  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**Carta de consentimiento informado para participación en  
protocolos de investigación (adultos)**

Nombre del estudio:	PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS DINÁMICOS (LINFOCITOS, TROMBOCITOS E ÍNDICE N/L) COMO PREDICTORES DE LETALIDAD EN PACIENTES MAYORES DE 18 AÑOS CON DIAGNÓSTICO DE COVID-19 INGRESADOS EN EL HOSPITAL GENERAL REGIONAL CON MEDICINA FAMILIAR NO. 1 DE CUERNAVACA, MORELOS.
Patrocinador externo (si aplica):	
Lugar y fecha:	Hospital General Regional con Medicina Familiar#1
Número de registro institucional:	
Justificación :	Esta investigación analiza valores hematológicos tempranos (linfocitos, trombocitos e índice N/L) de manera secuencial como predictores de mal pronóstico en pacientes con COVID-19 para identificación oportuna y re-direccionar recursos disponibles para el tratamiento de soporte a estos pacientes con riesgo de severidad.
Objetivo del estudio	Analizar los parámetros hematológicos (linfocitos, trombocitos e índice N/L) como predictores de letalidad en pacientes mayores de 18 años con COVID-19 ingresados en el Hospital General Regional con Medicina Familiar No. 1 de Cuernavaca, Morelos.
Procedimientos:	1. Obtención de la "Carta de Anuencia" que autoriza revisión de expedientes. 2. Acceder al expediente clínico para revisión de manera secuencial de biometrías hemáticas durante su hospitalización, documentando los conteos de linfocitos, neutrófilos, y plaquetas (células en la sangre), para buscar cambios en sus valores indicativos de severidad en COVID-19. También se recolectará datos de si tiene antecedente de otra enfermedad (Hipertensión Arterial, Diabetes Mellitus Tipo 2, EPOC), su peso y talla para calcular si está o no con obesidad, edad, y reportes secuenciales de Dímero-D (indicador de estado productor de coágulos), y PCR (indicador de proceso inflamatorio) que se han asociado con gravedad en COVID-19. Posteriormente se analizarán estas variables mediante estudios estadísticos para buscar si su presencia contribuye o no a la severidad de COVID-19.
Posibles riesgos y molestias:	La toma de muestras durante su hospitalización puede generarle dolor y un pequeño moretón. Sin embargo, al momento de realización de este protocolo, solo se accederá a los datos ya establecidos en el expediente clínico.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Para el participante no habrá beneficio directo ya que la revisión de expedientes se hará de manera retrospectiva.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Los investigadores nos comprometemos mediante dicho protocolo a proporcionar la información nueva recolectada mediante una base de datos que se entregara a los directivos de la institución, y mediante publicación de hallazgos en revistas médicas. El tratamiento disponible a la fecha para COVID-19 es tratamiento de soporte, ya que mundialmente no hay tratamiento específico establecido y no hay vacuna aun disponible para el público en general. El tratamiento de soporte estará disponible para todo paciente ingresado con COVID-19 en la institución durante el tiempo de su hospitalización.
Participación o retiro:	En el momento en que el (la) participante lo considere necesario podrá abstener de participar en el estudio, y tiene la garantía de recibir respuesta ante cualquier duda sin que nada afecte la atención que reciba del instituto.
Privacidad y confidencialidad:	En todo momento se respetaran los principios bioéticos, por lo que no se expondrá su nombre para relacionarlos con los resultados obtenidos.

**Declaración de consentimiento:**

Después de haber leído y habiéndome explicado todas mis dudas acerca de este estudio:

No acepto participar en el estudio.

Si acepto participar en el estudio este estudio.

**En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:**

Investigadora o Investigador Responsable:

Investigador Principal:

Nombre: Fernando Trujillo Olea

Adscripción: Hospital General Regional con Medicina Familiar No. 1 "Lic. Ignacio García Téllez"

Categoría: Medico No Familiar

Teléfono: 7773155000 Extensión: 51315

Correo electrónico: [fernando.trujillo@imss.gob.mx](mailto:fernando.trujillo@imss.gob.mx)

Colaboradores:

Investigador asociado:

Nombre MCS Ivón Romero Pascual

Adscripción: Hospital General Regional con Medicina Familiar No. 1 "Lic. Ignacio García Téllez"

Categoría: Enfermera Especialista

Teléfono: 777 141 4147

Correo Electrónico: [ivonarp11@gmail.com](mailto:ivonarp11@gmail.com)

Investigador asociado:

Nombre: Esther Azucena Fernández Hernández

Adscripción: Hospital General Regional con Medicina Familiar No. 1 "Lic. Ignacio García Téllez"

Teléfono: +7771485072

Correo electrónico: [drazucenita@gmail.com](mailto:drazucenita@gmail.com)

Investigador asociado:

Nombre: Rosa María Tercero Rodezno

Adscripción: Hospital General Regional con Medicina Familiar No. 1 "Lic. Ignacio García Téllez"

Área de Trabajo: Área de Urgencias como residente de Urgencias Médico- Quirúrgicas

Teléfono: +5611343483

Correo electrónico: [rosa.tercero@yahoo.com](mailto:rosa.tercero@yahoo.com)

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comité de Ética en Investigación 17018 del Hospital General Regional con Medicina Familiar No. 1, del IMSS: Avenida Plan de Ayala No. 1201, Col. Flores Magón, C.P. 62450, Municipio de Cuernavaca, Morelos. Tel. 7773155000, extensión 51315, correo electrónico: [comitedeetica17018HGR1@gmail.com](mailto:comitedeetica17018HGR1@gmail.com)

Nombre y firma del participante

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio.

**Clave: 2810-009-013**