

Sandra Luz Rosales-López<sup>1a</sup>, Juan Pablo Fernández-Hernández<sup>1b</sup>, Martha Alicia Hernández-González<sup>2c</sup>, Sergio Eduardo Solorio-Meza<sup>3d</sup>, Pedro Luis González-Carrillo<sup>1e</sup>, Rodolfo Guardado-Mendoza<sup>4f</sup>

### Resumen

**Introducción:** el síndrome de dificultad respiratoria aguda, por SARS-CoV-2, es un problema mundial de salud.

El índice neutrófilo-linfocito, (INL) permite estratificar el riesgo en pacientes con datos de severidad y mal pronóstico, ya que refleja el estado inflamatorio.

**Objetivo:** determinar si el delta del índice neutrófilo-linfocito predice mortalidad en pacientes con COVID-19.

**Material y métodos:** se realizó un estudio longitudinal, comparativo en pacientes con COVID-19, mayores de 18 años, ingresados a UCI. Evaluamos HAS, DM, obesidad, EPOC, asma, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, severidad tomográfica a su ingreso y a los días 3 y 7 medimos el índice neutrófilo-linfocito, puntaje SOFA y APACHE. En el análisis estadístico, realizamos curvas ROC y Kaplan-Meier.

**Resultados:** incluimos 180 pacientes con COVID-19, 63 fallecieron (35%). Se asoció delta INL1 (Día1-día3) > 4.11 con mortalidad (AUC:0.633); sensibilidad 55.56% y especificidad 77.78%, IC95 0.55-0.70, para delta INL2 (día1-día7) > 8.95 (AUC:0.623); sensibilidad 44.44% y especificidad 84.62%, IC95 0.54-0.69. Se observó diferencia en la supervivencia para delta1. La escala SOFA > 6, se asoció a más días de ventilación mecánica y PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> menor ( $p < 0.001$ ).

**Conclusiones:** el delta de INL entre el día de ingreso a UCI y el tercer día de evolución es predictor de mortalidad en pacientes críticamente enfermos.

### Abstract

**Background:** Acute respiratory distress syndrome, due to SARS-CoV-2, is a worldwide health problem.

The neutrophil-lymphocyte index allows risk stratification in patients with severe and poor prognostic data, since it reflects the inflammatory state.

**Objective:** To determine whether the Neutrophil-Lymphocyte Index delta predicts mortality in patients with COVID-19.

**Material and methods:** We conducted a longitudinal, comparative study in patients with COVID-19, older than 18 years, admitted to the ICU. We evaluated HAS, DM, obesity, COPD, asthma, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, tomographic severity. On admission and on days 3 and 7 we measured Neutrophil-Lymphocyte Index, SOFA and APACHE score. For statistical analysis, we performed ROC and Kaplan-Meier curves.

**Results:** We included 180 patients with COVID-19, 63 died (35%). Delta INL1 (day1-day3) > 4.11 was associated with mortality (AUC:0.633); sensitivity 55.56% and specificity 77.78%, CI95 0.55-0.70, for delta INL2 (day1-day7) > 8.95 (AUC:0.623); sensitivity 44.44% and specificity 84.62%, CI95 0.54-0.69. Difference in survival was observed for Delta1. SOFA scale > 6, was associated with more days of mechanical ventilation and lower PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ( $p < 0.001$ ).

**Conclusions:** INL delta between the day of ICU admission and the third day of evolution is a predictor of mortality in critically ill patients.

<sup>1</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital de Especialidades No. 1 Bajío, Unidad de Cuidados Intensivos. León, Guanajuato, México

<sup>2</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital de Especialidades No. 1 Bajío, División de Investigación en Salud. León, Guanajuato, México

<sup>3</sup>Universidad Tecnológica de México (UNITEC) Campus León, División de Ciencias de la Salud. León, Guanajuato, México

<sup>4</sup>Universidad de Guanajuato, Campus Leon, División de Ciencias de la Salud. León, Guanajuato, México

ORCID: [0000-0003-3068-4186<sup>a</sup>](https://orcid.org/0000-0003-3068-4186), [0000-0002-6603-599X<sup>b</sup>](https://orcid.org/0000-0002-6603-599X), [0000-0002-6903-2233<sup>c</sup>](https://orcid.org/0000-0002-6903-2233), [0000-0002-7501-6088<sup>d</sup>](https://orcid.org/0000-0002-7501-6088), [0000-0003-1235-9902<sup>e</sup>](https://orcid.org/0000-0003-1235-9902), [0000-0002-6491-7577<sup>f</sup>](https://orcid.org/0000-0002-6491-7577)

#### Palabras clave

Unidades de Cuidados Intensivos  
Mortalidad  
Infecciones por Coronavirus

#### Keywords


Intensive Care Units  
Mortality  
Coronavirus Infections


**Fecha de recibido:** 13/05/2022

**Fecha de aceptado:** 15/06/2022

#### Comunicación con:

Juan Pablo Fernández Hernández

 [jpferdez@yahoo.com.mx](mailto:jpferdez@yahoo.com.mx)

 477 272 5453

**Cómo citar este artículo:** Rosales-López SL, Fernández-Hernández JP, Hernández-González MA, Solorio-Meza SE, González-Carrillo PL, Guardado-Mendoza R. Delta del índice neutrófilo linfocito y mortalidad en infección COVID-19. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2022;60(6):640-8.

## Introducción

A finales del año 2019, en la provincia de Hubei, ciudad de Wuhan, en China, se reportó una serie de casos de pacientes con neumonía altamente contagiosa, causada por el virus CoV-2 del SARS. Dada la rápida propagación y gravedad, el 30 de enero de 2020 la Organización Mundial de la Salud declaró que el brote de COVID-19 era considerado una emergencia de salud pública internacional. Para el 11 de marzo del 2020 se habían reportado cerca de 120,000 casos de enfermedad por el nuevo coronavirus. Para la primera semana de diciembre del 2020 existían 65 millones de casos confirmados de COVID-19, con más de 1.5 millones de muertes a nivel mundial.<sup>1,2</sup>

La enfermedad COVID-19 es causada por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), un nuevo coronavirus relacionado con los virus SARS-CoV-1 y MERS-CoV.<sup>3,4,5</sup> Al corte del 1 de junio del 2021 se reportan en México, de acuerdo con la Secretaría de Salud, 2,420,602 casos confirmados acumulados de COVID-19 y 227,840 muertos.<sup>6</sup>

La búsqueda de marcadores reproducibles, no invasivos, que tengan una buena relación costo/beneficio y que sirvan como pronósticos de mortalidad y severidad en pacientes críticamente enfermos ha tomado un gran auge.<sup>7</sup>

Uno de los marcadores pronósticos que han mostrado asociación con gravedad y mortalidad, utilizado inicialmente en pacientes oncológicos y posteriormente en pacientes sépticos críticamente enfermos, es el índice neutrófilo-linfocito (INL).<sup>7,8</sup> Existe al momento poca información del INL medido en un rango de tiempo (delta [Δ]), para valorar gravedad y mortalidad a 30 días.<sup>7,10,11</sup>

El índice neutrófilo-linfocito, un marcador inflamatorio, se sugirió como una herramienta para predecir gravedad y mortalidad en pacientes con COVID-19, permitiendo así una estratificación temprana de riesgo, tomando en cuenta el predominio de linfopenia en los pacientes con criterios de severidad y mal pronóstico.<sup>7,9</sup>

Debido a lo anterior, realizamos el presente estudio para determinar si el delta del índice neutrófilo-linfocito es un predictor de mortalidad en pacientes adultos con infección por COVID-19.

## Material y métodos

Se realizó un estudio observacional, longitudinal, ambispectivo y comparativo, llevado a cabo en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Especialidades

No. 1 del Centro Médico Nacional del Bajío, en la ciudad de León, Guanajuato. El estudio se llevó a cabo durante el periodo comprendido del 1 de Abril 2020 al 31 de Agosto 2021. Se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes. El estudio fue aprobado por el Comité Local de Investigación, con número de registro: 2021-1001-79.

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de infección por COVID-19 mediante una prueba de laboratorio positiva (RT-qPCR), mayores de 18 años, de ambos sexos, y se recolectó el valor de índice neutrófilo linfocito puntaje SOFA y APACHE al ingreso, así como los días 3 y 7, y se registraron factores de riesgo (HAS, DM, obesidad, EPOC, asma), además de PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> al ingreso y el índice de severidad tomográfico.

Análisis estadístico: las variables cualitativas se presentan como frecuencias y proporciones, y las variables cuantitativas como promedio y desviación estándar. Los pacientes se conformaron en dos grupos, un grupo de pacientes fallecidos y otro grupo de pacientes que sobrevivieron. Realizamos curvas operador receptor (curvas ROC) para identificar los puntos de corte y calculamos sensibilidad, especificidad, vpp, vpn, LR (+) y LR (-) para la aplicación mediante nomograma de Fagan. Y análisis de mortalidad mediante curvas de Kaplan-Meier. Utilizamos los programas IBM SPSS Statistics v26.0 (SPSS, Chicago, Illinois, USA) y/o MedCalc Statistical v19.3 (MedCalc software Ltd, Ostend, Belgium).

## Resultados

Se revisaron en total 220 pacientes, del periodo de abril 2020 a marzo de 2021, de los cuales 180 cumplieron con los criterios de inclusión. Se incluyeron 117 hombres (65%) y 63 (35%) mujeres. Los factores de riesgo más frecuentes fueron la hipertensión arterial (42%), la obesidad (41%) y el sobrepeso (35%) (cuadro I).

El total de fallecidos fue de 63 (35%). Dentro del grupo de fallecidos, la patología crónica más frecuente fue la diabetes mellitus tipo 2 en el 42%, sobrepeso en el 40% e hipertensión en el 34% (cuadro I). Al ingreso a UCI la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> era de 110 (78-151) y un índice de severidad de TAC de 20 (17-22) (cuadro II).

Al valorar la estancia en la UCI se observó una media de 10.2 ± 2.1 días, al realizar el análisis por grupos, no se observó diferencia significativa en cuanto a los días de estancia ( $p = NS$ ), mientras que al analizar los días de ventilación mecánica se observa una diferencia significativa para el grupo de los fallecidos (10.3 ± 2.3 frente a 8.2 ± 3.3,  $p = 0.008$ )

**Cuadro I** Datos demográficos y comorbilidades

Características		Mediana (RIQ)	Estatus de egreso		Valor $p^a$
			Vivo ( $n = 117$ )	Muerto ( $n = 63$ )	
Edad		55 (45-63)	54 (41.5-6.75)	59 (49-65)	0.005
Sexo					
	masculino $n$ (%)	117 (63.9)	72 (61)	45 (39)	
	femenino $n$ (%)	63 (34.4)	45 (71)	18 (29)	
Comorbilidades					
	Diabetes mellitus $n$ (%)	60 (33)	35 (58)	25 (42)	
	HAS $n$ (%)	76 (42)	50 (66)	26 (34)	
	Obesidad $n$ (%)	75 (41)	51 (68)	24 (32)	
	Sobrepeso $n$ (%)	64 (35)	39 (60)	25 (40)	
	Cardiopatía $n$ (%)	15 (8)	7 (47)	8 (53)	

Se describe como media ( $\pm$  desviación estándar), mediana (rangos intercuartiles). HAS (hipertensión arterial sistémica). <sup>a</sup>  $U$  de Mann-Whitney

**Cuadro II** Gravedad al ingreso a terapia intensiva

Características		Total ( $n = 180$ )	Estatus egreso		Valor $p^a$
			Muerte	Vivo	
CORADS					
	3	8 (43.9)	2 (25)	6 (75)	0.279
	4	26 (14.4)	7 (27)	19 (73)	
	5	128 (85.3)	47 (36.72)	81 (63.28)	
	6	18 (10)	7 (38.88)	11 (61.12)	
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>		110 (78-151)	99 (73-140)	118 (81-166.5)	0.013
Índice de Severidad TAC		20 (17-22)	21 (18-23)	19 (16-21.5)	0.025

Se describe como media ( $\pm$  desviación estándar), mediana (rangos intercuartiles). CORADS (Consenso para el informe estructurado de hallazgos en la tomografía computarizada), PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (Presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno) TAC (Tomografía axial computarizada), OR (*Odds ratio*) IC al 95% (intervalo de confianza al 95%). <sup>a</sup>  $U$  de Mann-Whitney

Se realizó seguimiento de la escala SOFA a los días 1, 3 y 7, encontrando una diferencia significativa para el grupo de los fallecidos para la escala SOFA al día 1 ( $p = 0.048$ ) y para el día 7 ( $p = 0.005$ ). Se obtuvieron valores de INL a los días 1, 3 y 7, observando al análisis de grupos una diferencia significativa para valores de INL en los días 3 y 7 ( $p = 0.0001$ ) (cuadro III).

Para realizar el análisis se dividió la cohorte en dos grupos: el grupo Delta 1 (día 1 - día 3) y Delta 2 (día 1 - día 7).

Se utilizó el índice de Youden, comparándose el desenlace (mortalidad) con diferentes puntos de corte para encontrar el mejor factor pronóstico para el Delta, asociándose valores significativos para Delta INL1 con mejor área bajo la curva con valor de corte  $> 4.11$  (AUC:0.633); sensibilidad del 55.56% y especificidad del 77.78% e intervalo de confianza del 95% (IC95%): 0.55-0.70, con un valor predictivo positivo (VPP) del 56% y un valor predictivo negativo (VPN)

del 76%. De igual manera, se realizó el análisis para Delta INL2 encontrado un valor de corte  $> 8.95$  (AUC: 0.623); sensibilidad del 44.44% y especificidad del 84.62%, e intervalo de confianza del 95%: 0.54-0.69, con un valor predictivo positivo (VPP) del 57% y un valor predictivo negativo (VPN) del 73% (figura 1).

Al evaluar la utilidad de la prueba se utilizó nomograma de Fagan teniendo una probabilidad *a priori* del 35%, al obtenerse un Delta 1 por arriba de 4.11, la probabilidad *a posteriori* es del 56%. En el caso de Delta 2 por arriba de 8.95 la probabilidad *a posteriori* es del 57%.

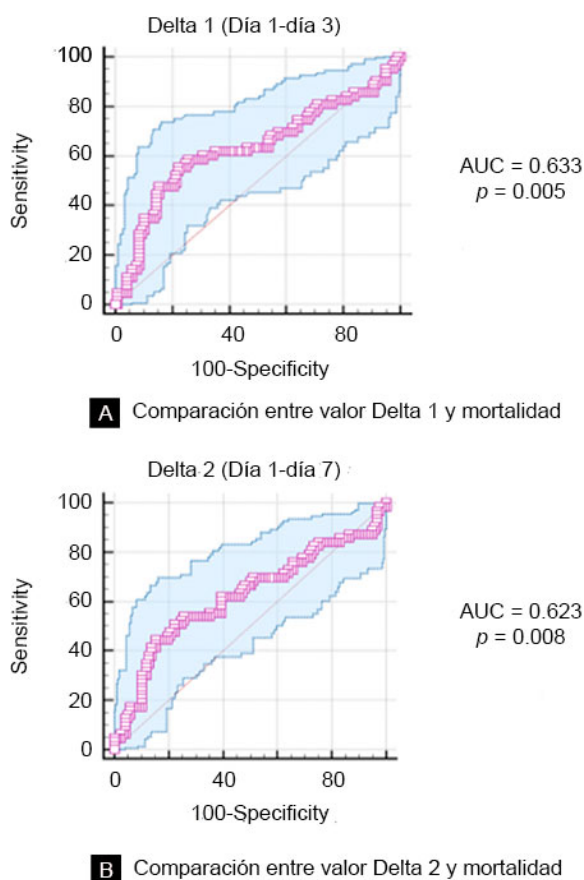
Al realizar el análisis estadístico por correlación de Spearman entre Delta INL 1 y Delta INL 2 con las variables cuantitativas, se encontró únicamente una correlación débil (0.127) de Delta 2 con los días de estancia y días de ventilación mecánica (0.171).

Cuadro III Resultado primario

Características	Total (n = 180)	Estatus egreso		Valor p <sup>a</sup>
		Muerto	Vivo	
INL 1	10.4 (7.24-17.13)	11.23 (7.36-17.57)	9.86 (6.42-9.84)	0.371
INL 2	11.4 (7.65-18.8)	15.5 (11.22-23.27)	9.82 (6.42-14.449)	0.000
INL 3	11.03 (7.15-22.71)	18.92 (9.03-28.33)	9.84 (6.08-15.21)	0.000
SOFA día 1	6 (3-10)	7 (4-11)	6 (3-9)	0.048
SOFA día 3	9 (6-11)	9 (5-11)	9 (6-11)	0.911
SOFA día 7	9 (6-10)	10 (7-11)	9 (6-11)	0.005
DELTA 1				0.0049
DELTA 2				0.0085

Se describe como mediana (rangos intercuartiles). INL (índice neutrófilo-linfocito), SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), DELTA 1 (Valor obtenido de la diferencial entre el INL al ingreso y al tercer día de estancia), DELTA 2 ((Valor obtenido de la diferencial entre el INL al ingreso y al séptimo día de estancia). <sup>a</sup> U de Mann-Whitney

Figura 1 Curvas ROC Delta 1 y Delta 2 del INL



Fuente. Base de datos. Figura A. representa la curva ROC de la diferencia entre el día 1 y día 3 del índice neutrófilo-linfocito. Figura B. representa la curva ROC de la diferencia entre el día 1 y día 7 del índice neutrófilo-linfocito

De las escalas utilizadas para predecir disfunción orgánica, se calculó la escala de SOFA al ingreso, y se correlacionó con las variables cuantitativas, encontrando una

correlación débil para edad (0.184), días de ventilación mecánica (0.158) y PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (p = 0.001).

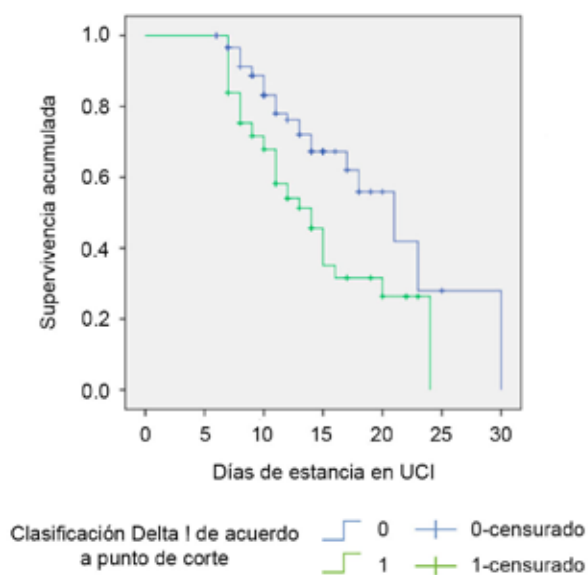
Se realizó el análisis de supervivencia mediante curvas de Kaplan-Meier, observándose diferencias significativas para Delta 1 con punto de corte para > 4.11 (figura 2). En el caso de Delta 2 no se observaron diferencias significativas.

## Discusión

El síndrome de dificultad respiratoria aguda, causado por el virus SARS-CoV-2 es un problema de salud pública que continúa afectando a millones de personas alrededor del mundo.<sup>3,4</sup> Los pacientes pueden cursar asintomáticos o bien desarrollar síntomas graves. Cerca del 30% de los pacientes, una minoría, desarrolla un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), neumonía grave, choque séptico, coagulopatía y muerte, presentando una progresión rápida condicionada por una inflamación exagerada conocida como *tormenta de citocinas*.<sup>3,4</sup> Se ha observado en predominio de linfopenia y leucopenia, junto a una concentración elevada de proteína C reactiva (PCR-rt), DHL (lactato deshidrogenasa), dímero D, entre otros.<sup>8</sup>

Los avances en la terapéutica y la reciente introducción de vacunas para su prevención han logrado disminuir las tasas de hospitalización y mortalidad. Sin embargo, los casos graves siguen siendo de gran importancia debido a la rápida propagación del virus y su alta letalidad, especialmente en los grupos más frágiles, condicionando la necesidad de manejo en el servicio de terapia intensiva.<sup>12</sup>

La búsqueda de biomarcadores que sirvan como herramientas sencillas para identificar gravedad y progresión de la enfermedad ha tomado gran auge.<sup>7,12</sup> El ingreso en la UCI se ha reservado para las formas más graves de la

**Figura 2** Funciones de supervivencia

Fuente: base de datos. Curva de Kaplan Meier para Delta 1 y mortalidad. Curva de Kaplan Meier con una media de días de supervivencia de 14 frente a 21 días

COVID-19, en función de la capacidad del sistema sanitario, por lo que la instauración de estos biomarcadores, pueden fungir como una parte importante para la toma de decisiones durante su estancia.<sup>7,8,12</sup>

El análisis sanguíneo de estos pacientes ha identificado linfopenia, neutrofilia y leucocitosis, por lo que la introducción de índices hematológicos como el INL, el índice plaquetas-linfocitos, linfocito-monocito, el índice de inflamación sistémica y el índice de neutrófilos-linfocito, han correlacionado con gravedad de la enfermedad, progresión y mortalidad.<sup>9,10,13,14</sup>

A pesar del auge, al momento no se ha establecido un punto de corte estándar para cada índice hematológico, esto debido, en primera instancia, a la evolución de la enfermedad a lo largo de la pandemia, el advenimiento de nuevos tratamientos, la diversidad de la población incluida en los estudios y el periodo de seguimiento.<sup>12</sup>

A medida que la pandemia por SARS-CoV-2 se ha propagado a través del mundo, los reportes actuales han mostrado una mortalidad del 8-21% en pacientes hospitalizados por neumonía por SARS-CoV-2, y hasta de un 16-78% en aquellos que ameritan de ingreso a la terapia intensiva.<sup>15,16</sup> En un estudio mexicano de pacientes con neumonía por COVID-19, la mortalidad hospitalaria reportada fue del 30.1% y del 49.2% en la terapia intensiva y dentro de su

población de estudio todos los pacientes ingresados a UCI ameritaron de ventilación mecánica.<sup>15</sup> Dos estudios con menor número de pacientes ingresados a terapia intensiva reportaron una mortalidad del 52% en México.<sup>17</sup> Dentro de los resultados encontrados en nuestra población de estudio, la mortalidad comprendió un 35%, encontrándose dentro del rango de lo reportado en la literatura para pacientes catalogados como casos graves con necesidad de apoyo ventilatorio ingresados a terapia intensiva. Si bien la mortalidad abarca rangos muy extensos, como lo que se reportó en un inicio en países como China e Italia, esto pudiera explicarse por el aumento de casos súbitos, la falta de insumos y espacio físico que se presentó a inicios de la pandemia en estos lugares, el tipo de población y la asociación de comorbilidades.

Con relación a los factores asociados a mortalidad, los hallazgos de este estudio son similares a reportes previos en los que se evidenció un número elevado de comorbilidades, especialmente diabetes, sobrepeso y obesidad.<sup>12,17,18</sup>

Por prevalencia, la hipertensión, la diabetes y la obesidad fueron las comorbilidades más importantes encontradas en los pacientes mexicanos COVID-19 positivos. A nivel nacional, la prevalencia de hipertensión en los adultos fue del 18.4% en 2018, mayor en mujeres que en hombres (20.9% frente a 15.3%).<sup>19</sup> La diabetes mellitus, o diabetes tipo 2, ha sido señalada como el principal problema de salud y la segunda causa más importante de mortalidad (15.4%) en México. La prevalencia de la enfermedad durante 2018 en la población mexicana (> 20 años) fue de alrededor del 10.3% y ligeramente mayor en mujeres que en hombres, 11.4 y 9.1%, respectivamente.<sup>19</sup> Nuestros hallazgos indicaron que una proporción considerable de pacientes que no sobrevivieron tenían este rasgo de comorbilidad. La obesidad también es una de las causas de morbilidad prevalentes en la población mexicana. Según la Encuesta de Salud y Nutrición del año 2018, la prevalencia de obesidad fue del 36.1% en la población adulta. Aunque existe información limitada sobre la asociación real de estos rasgos de comorbilidad con el riesgo de muerte en pacientes con COVID-19, la evidencia muestra que esta variación puede estar relacionada con la estructura poblacional y la prevalencia real de comorbilidad en los países. En nuestro estudio se reportó una prevalencia de hipertensión arterial del 42%, obesidad del 41%, seguida del sobrepeso con prevalencia del 35%, entonces, si bien la asociación de comorbilidades se relaciona con gravedad, pareciera no impactar de forma negativa la mortalidad.

Dentro de nuestro estudio la mediana de edad reportada es menor a la que se informa en otras series de los Estados Unidos y Europa, con una mediana de edad de 55 años (45-63 años).<sup>18,20</sup>

Comparado con otros parámetros de laboratorio que predicen el pronóstico de la COVID-19, como la interleucina-6, niveles de dímero-D, proteína C reactiva y la velocidad de sedimentación globular, el INL es más práctico para la aplicación clínica ya que se obtiene fácilmente en una biometría hemática de rutina. Debido a su bajo costo y a su fácil cálculo, el INL sigue siendo un biomarcador simple, accesible, casi en tiempo real y rentable, especialmente para COVID-19.

EL INL es el índice hematológico más estudiado en los pacientes con COVID-19 y los valores más elevados correlacionan con gravedad y progresión de la enfermedad, muerte y respuesta a tratamiento.<sup>14,21</sup>

La gravedad de la COVID-19 se ve influenciada principalmente por la respuesta inflamatoria innata del huésped, ya que los casos más graves se atribuyen a una respuesta inmune excesiva, que conocemos como tormenta de citoquinas.<sup>22</sup> El INL es un indicador conocido de inflamación sistémica que se ha utilizado ampliamente para muchas afecciones, como la predicción de mortalidad hospitalaria en pacientes con sepsis, patología cardiovascular y para determinar la severidad de pancreatitis.<sup>22</sup> El mecanismo biológico que subyace a esta asociación es que un INL elevado indica un desequilibrio en la respuesta inflamatoria, que resulta de un aumento de la cuenta de neutrófilos y una disminución de la cuenta de linfocitos. Los factores inflamatorios relacionados con la infección viral, como la interleucina-6, interleucina-8 y el factor estimulante de colonias de granulocitos, podrían estimular la producción de neutrófilos. Por el contrario, la inflamación sistémica acelera la apoptosis linfocitaria, deprime la inmunidad celular, disminuye los CD4+ e incrementa los linfocitos T supresores de CD8+.<sup>9,14,16,22</sup>

La transición de la respuesta inmune innata a la respuesta inmune adaptativa es crucial para la progresión clínica de la infección por SARS-CoV-2. En esta fase los eventos regulatorios inmunológicos desarrollarán una respuesta inmune protectora o una respuesta inflamatoria exacerbada.<sup>23,24</sup> La respuesta disfuncional, incapaz de inhibir la replicación viral y la eliminación de células infectadas progresará a una tormenta de citoquinas, manifestándose clínicamente como SDRA y generando complicaciones sistémicas como coagulación vascular diseminada.<sup>20,23</sup>

La respuesta inmune humana que se desencadena por una infección viral se basa principalmente en el comportamiento de los linfocitos, la inflamación sistémica deprime significativamente los linfocitos T CD4+ y aumenta los linfocitos T supresores CD8+. Por lo tanto, la inflamación provocada por el virus aumenta el INL, y un INL elevado promueve la progresión de la COVID-19.<sup>9,14,16</sup>

Para determinar un valor de corte óptimo cuatro estudios utilizaron varios valores de INL que iban de 3.3-5.9 para predecir gravedad,<sup>9,21</sup> mientras que otros utilizaron 7.9-11.8 para predecir mortalidad.<sup>21,25,26</sup> Esta amplia variación indica que los valores absolutos de INL medidos en diferentes poblaciones son difícilmente comparables y que los valores de corte óptimos pueden variar de una población a otra, pudiendo ser influenciados por el tipo de UCI, del acceso a recursos y a la variación en el tipo de tratamiento y el tiempo de instauración del mismo.

Se ha demostrado que un INL elevado se asocia a un incremento en el riesgo de muerte durante la hospitalización en los pacientes del sexo masculino. El análisis multivariado demostró un aumento en el riesgo del 8% de mortalidad hospitalaria por cada aumento en unidad de INL (*Odds ratio* [OR] = 1.08; IC95%: 1.01-1.14;  $p = 0.0147$ ). Con un riesgo de muerte 15.04 veces mayor (OR = 16.04; IC95%: 1.14-224.95;  $p = 0.0395$ ).<sup>3,27</sup>

Se ha reportado que los cambios dinámicos de INL han sido útiles para distinguir entre casos graves y no graves dada la evolución compleja e impredecible de la enfermedad crítica en los pacientes con COVID-19.<sup>12</sup>

La evolución del hemograma en pacientes con COVID-19 ha demostrado una mejoría a los 15 días del conteo de monocitos, eosinófilos y linfocitos, lo que apoya la importancia de la monitorización como pronóstico de la enfermedad.<sup>26,27</sup>

El INL ha demostrado su asociación con la mortalidad del paciente grave con infección por COVID-19, sus cambios dinámicos son de utilidad como predictor de mortalidad, relacionándose con los días de estancia hospitalaria, tal como se observa en un estudio realizado en el Hospital de la ciudad de Ankara, Turquía, entre abril y julio del 2020, con 338 pacientes ingresados a la terapia intensiva por COVID-19.<sup>28</sup>

Se encontró que valores > 2 de delta de INL a las 48 horas con respecto a su ingreso, ha tenido un mejor desempeño para predecir la necesidad de ventilación mecánica invasiva con un HR de 5.05 (IC%95: 3.06-8.33,  $p < 0.001$ ).<sup>12</sup>

Tomando en consideración los resultados de los cambios dinámicos del INL, se decidió realizar un delta del INL entre los días 1 al 3 de estancia (Delta INL1) y entre los días 1 al 7 (Delta INL2). En nuestro estudio, la especificidad y el AUC del delta del INL para la muerte fueron un poco más bajos que los informados en estudios recientes. Al realizar la correlación con las variables numéricas, los cambios dinámicos de INL tuvieron correlación débil y un mejor valor predictivo para la progresión a ventilación mecánica invasiva (VMI) y muerte, en comparación con los valores de ingreso en la UCI ( $p = 0.008$ ).

El INL tiene un valor diagnóstico en enfermedades como sepsis, meningitis, apendicitis, infección del tracto urinario y enfermedad renal, asimismo es un marcador importante para determinar la morbilidad y la mortalidad en estas enfermedades. La predicción de la gravedad de COVID-19, basada en los niveles de INL en el momento diagnóstico puede afectar el manejo del paciente y la elección del tratamiento. Algunos estudios concluyeron que los cambios dinámicos de INL fueron útiles para discriminar entre casos graves y no graves; sin embargo, tomando en cuenta que nuestro estudio incluye únicamente a pacientes de terapia intensiva sin abordaje previo, le brinda un potencial como herramienta pronóstica. Debemos tener en cuenta que en este estudio solo participaron los pacientes con COVID-19 ingresados en la UCI, mientras que los valores reportados en muchos estudios son de todos los pacientes hospitalizados con COVID-19. De la información disponible al momento Delta de INL funcionó muy bien para la predicción de VMI, y se asoció de forma independiente con la muerte, pero en menor medida, los valores de 48 horas de  $dNLR > 6.93$  tenían  $HR = 1.89$  (IC95%: 1.2-2.98,  $p = 0,005$ ). De nuestros resultados, partiendo de una probabilidad de mortalidad del 35% al ingreso, el recorrido de prueba del Delta 1 por arriba de punto de corte  $> 4.11$  la probabilidad *a posteriori* resulta en 56%, para el caso del Delta 2 la probabilidad *a posteriori* se encontró en 57%. Al evaluar el valor pronóstico negativo, el recorrido de prueba llega a una probabilidad *a posteriori* en el caso de Delta 1 del 28% y para Delta 2 del 26%. Con estos resultados se puede tomar la decisión clínica necesaria para valorar egreso del paciente con COVID-19 grave con base en los valores predictivos de la prueba.

Los resultados del análisis por el método de sobrevida de Kaplan-Meier demostraron que los pacientes con un valor de Delta 1 positivo, de acuerdo con el punto de corte encontrado, presentaban un mayor riesgo de muerte por COVID-19 a los 14 días de ingreso a la terapia intensiva. De la estadística reportada en nuestro país, el tiempo medio del ingreso a la terapia intensiva y la muerte se reportó de 14-21 días,<sup>29</sup> lo que contrasta con los resultados obtenidos; por el contrario, el análisis de Delta 2 por el mismo método no encontró diferencia significativa para mortalidad.

Se realizó seguimiento de la escala SOFA al día 1, 3 y 7, encontrando una diferencia significativa para el grupo de los fallecidos para la escala SOFA al día 1 ( $p = 0.048$ ) y para el día 7 ( $p = 0.005$ ). Es importante hacer notar que la escala SOFA fue diseñada no para predecir un resultado, sino para describir la secuencia de complicaciones en el paciente críticamente enfermo. Sin embargo, debido a que la tasa de mortalidad está directamente relacionada con el grado de disfunción orgánica es evidente su relación con esta escala, por lo que a la fecha se ha validado como un predictor de mortalidad a corto plazo (3, 5 y 28 días) en la terapia inten-

siva, pero ha demostrado ser un mal predictor de mortalidad a largo plazo.<sup>30,31</sup>

La precisión discriminante de la escala SOFA para predicción de mortalidad en los pacientes hospitalizados antes de la intubación por COVID-19 fue deficiente y significativamente inferior a la del simple uso de la edad. Este hallazgo tiene varias explicaciones. La escala de SOFA fue diseñada para pacientes con sepsis y solo 3 de las 6 puntuaciones de los sistemas de órganos (respiratorio, renal y hepatobiliar) se asocian con la mortalidad en COVID-19.<sup>32,33</sup>

## Conclusiones

Hasta el momento no existe un estudio que correlacione con las mediciones de Delta INL realizadas, es el primer estudio que realiza medición de Delta INL en dos diferentes tiempos de su evolución para valorar la mortalidad en pacientes con COVID-19 requirientes de terapia intensiva. El Delta 1 (ingreso a tercer día) tuvo un mejor desempeño para la sensibilidad y especificidad, observándose que el grupo que tuvo un valor por debajo de 4.1 presentó una diferencia significativa en las curvas de Kaplan-Meier para mortalidad, lo que pudiera servir para la toma de decisión clínica necesaria para valorar egreso del paciente con COVID-19 grave, así como pudiera orientar la toma de decisiones sobre el soporte y la terapéutica a emplear.

## Limitaciones

No se incluye el tipo de soporte respiratorio utilizado ni la asociación con sepsis secundaria a infecciones adquiridas en el hospital, los cuales han demostrado ser factores de riesgo independientes conocidos para muerte. Otra limitante, y que pudiera dar pauta a futuros estudios, es la asociación del delta del INL con el tratamiento instaurado al inicio y final de la pandemia, ya que no se tienen datos sobre la duración y la dosis de la terapia con corticosteroides o con anticuerpos monoclonales.

## Agradecimientos

Agradecemos a todo el personal de la Unidad de Cuidados Intensivos por su apoyo para llevar a cabo este estudio.

**Declaración de conflicto de interés:** los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

## Referencias

- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- Sohrabia C, Alsafib Z, O'Neill N, Khan M, Kerwan A, Al-Jabir A, et al. World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19), *Int J Surg* 2020;76:71-76. doi: 10.1016/j.ijsu.2020.02.034.
- Simadibrata DM, Calvin J, Wijaya AD, Ibrahim NAA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio on admission to predict the severity and mortality of COVID-19 patients: A meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2021;42:60-9. doi: 10.1016/j.ajem.2021.01.006.
- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel Coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020; 382(8):727-33. doi:10.1056/NEJMoa2001017.
- Perlman S, Netland J. Coronaviruses post-SARS: update on replication and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol.* 2009; 7(6): 439-50. doi: 10.1038/nrmicro2147.
- Secretaría de Salud. Noticias, comunicados, conferencias México 2021 [Consultado en: [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/643088/Comunicado\\_Tecnico\\_Diario\\_COVID-19\\_2021.06.01.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/643088/Comunicado_Tecnico_Diario_COVID-19_2021.06.01.pdf)
- López-Díaz JM, González-Carrillo PL, Hernández-González MA, Luévanos-Aguilera AJ. Delta de índice neutrófilo linfocitario como marcador de mortalidad en pacientes con diagnóstico de choque séptico en unidad de cuidados intensivos. *Acta Colomb Cuid Intensivo.* 2021;21(2):135-41. DOI: 10.1016/j.acci.2020.07.002
- Del Carpio-Orantes L, García-Méndez S, Contreras-Sánchez ER, González-Segovia O, Ahumada-Zamudio A, Velasco-Caicero AR, et al. Caracterización clínica y del hemograma de pacientes con neumonía por COVID-19 en Veracruz, México. *Rev Hematol Mex.* 2020;21(4):205-209. Doi : 10.24245/rev\_hematol.v21i4.4488
- Yang AP, Liu JP, Tao WQ, Li HM. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol.* 2020;84:106504. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106504.
- Ramos-Peñañiel CO, Santos-González B, Flores-López EN, Gálvan-Flores F, Hernández-Vázquez L, Santoyo-Sánchez A, et al. Utilidad de los índices neutrófilo/linfocito, monocito/linfocito y linfocito/plaqueta para el pronóstico de complicaciones asociadas a COVID-19. *Gac Méd Méx.* 2020;156:413-419. doi: 10.24875/gmm.20000458.
- Gandhi RT, Lynch JB, Del Rio C. Mild or moderate covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(18):1757-66. doi: 10.1056/NEJMcp2009249.
- Moisa E, Corneci D, Negoita S, Filimon CR, Serbu A, Negutu MI, et al. Dynamic Changes of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Systemic Inflammation Index, and Derived Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Independently Predict Invasive Mechanical Ventilation Need and Death in Critically Ill COVID-19 Patients. *Biomedicines* 2021,9(11),1656. doi: 10.3390/biomedicines9111656.
- Martínez-Urbistondo D, Beltrán A, Beloqui O, Huerta A. El índice neutrófilo/linfocito como marcador de disfunción sistémica endotelial en sujetos asintomáticos. *Nefrología.* 2016;36(4): 397-403. doi: 10.1016/j.nefro.2015.10.018.
- Liu J, Liu Y, Xiang P, Pu L, Xiong H, Li C, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *J Transl Med.* 2020; 18(1):206. doi: 10.1186/s12967-020-02374-0.
- Olivas-Martínez A, Cárdenas-Fragoso JL, Jiménez JV, Lozano-Cruz OA, Ortiz-Brizuela E, Tovar-Méndez VH, et al. In-hospital mortality from severe COVID-19 in a tertiary care center in Mexico City; causes of death, risk factors and the impact of hospital saturation. *PLoS One.* 2021; 16(2): e0245772. DOI: 10.1371/journal.pone.0245772
- Oliveira E, Parikh A, Lopez-Ruiz A, Carrillo M, Goldberg J, Cearras M, et al. ICU outcomes and survival in patients with severe COVID-19 in the largest health care system in central Florida. *PLoS One.* 2021;16(3):e0249038. doi:10.1371/journal.pone.0249038.
- Grasselli G, Greco M, Zanella A, Albano G, Antonelli M, Bellani G et al. Risk factors associated with mortality among patients with COVID-19 in intensive care units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med.* 2020; 180(10): 1345–55. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.3539.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, 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* 2020; 395:1054-62. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
- Ñamendys-Silva SA, Alvarado-Ávila PE, Domínguez-Cherit G, Rivero-Sigarroa E, Sánchez-Hurtado LA, Gutiérrez-Villaseñor A, et al. Outcomes of patients with COVID-19 in the intensive care unit in Mexico: a multicenter observational study. *Heart Lung* 2021;50(1): 28-32. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2020.10.013
- Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* 2020; 20(6): 363–74. DOI: 10.1038/s41577-020-0311-8.
- Ma Y, Shi N, Fan Y, Wang J, Zhao C, Li G et al. Predictive value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) for diagnosis and worse clinical course of the COVID-19: findings from ten provinces in China Available at <https://ssrn.com/abstract=3569838>. doi: 10.2139/ssrn.3569838
- Tang Y, Liu J, Zhang D, Xu Z, Ji J, Wen C. Cytokine Storm in COVID-19: The Current Evidence and Treatment Strategies. *Front. Immunol.* (2020)11:1708. doi: 10.3389/fimmu.2020.01708.
- García LF. Immune response, inflammation, and the clinical spectrum of COVID-19. *Front Immunol.* 2020; 11: 1441. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01441
- Mahat RK, Panda S, Rathore V, Swain S, Yadav L, Sah SP. The dynamics of inflammatory markers in coronavirus disease-2019 (COVID-19) patients: A systematic review and meta-analysis. *Clin Epidemiol Glob Health.* 2021; 11(100727): 100727. DOI: 10.1016/j.cegh.2021.100727
- Yan X, Li F, Wang X, Yan J, Zhu F, Tang S, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio as prognostic and predictive factor in patients with coronavirus disease 2019: A retrospective cross-sectional study. *J Med Virol.* 2020;92(11):2573-2581. doi:10.1002/jmv.26061
- Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang HHX et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Infect.* 2020;81(1):e6-12. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.04.002.
- Lu G, Wang J. Dynamic changes in routine blood parameters of a severe COVID-19 case. *Clin Chim Acta.* 2020;508:98-102. DOI: 10.1016/j.cca.2020.04.034
- Birben B, Birben OD, Akin T, Akkurt G, Sural AA, Yakisik E et al. Efficacy of the delta neutrophil index in predicting 30-day



- mortality in COVID-19 patients requiring intensive care. *Int J Clin Pract.* 2021;75(5):e13970. DOI: 10.1111/ijcp.13970
29. Salinas-Escudero, G., Carrillo-Vega, M.F., Granados-García, V. Martínez-Valverde S, Toledano-Toledano F, Garduño-Espinoza J. A survival analysis of COVID-19 in the Mexican population. *BMC Public Health* 2020;20(1),1616. DOI: 10.1186/s12889-020-09721-2
  30. Lopes-Ferreira F, Peres-Bota D, Bross A, Melot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA.* 2001;286(14):1754-8. DOI: 10.1001/jama.286.14.1754
  31. Rivera-Fernández R, Nap R, Vázquez-Mata G, Reis-Miranda D. Analysis of physiologic alterations in intensive care unit patients and their relationship with mortality. *J Crit Care.* 2007; 22(2):120-8. DOI: 10.1016/j.jcrc.2006.09.005
  32. Raschke RA, Agarwal S, Rangan P, Heise CW, Curry SC. Discriminant accuracy of the SOFA score for determining the probable mortality of patients with COVID-19 pneumonia requiring mechanical ventilation. *JAMA.* 2021;325(14):1469-70. DOI: 10.1001/jama.2021.1545
  33. Raith EP, Udy AA, Bailey M, McGloughlin S, MacIsaac C, Bellomo R *et al.* Prognostic accuracy of the SOFA score, SIRS criteria, and qSOFA score for in-hospital mortality among adults with suspected infection admitted to the intensive care unit. *JAMA.* 2017;317(3):290. DOI: 10.1001/jama.2016.20328