

UNIVERSIDAD NACIONAL DE TUMBES
ESCUELA DE POSGRADO
DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD



**Índice neutrófilo/linfocitos séricos y mortalidad de pacientes
críticos con SARS-COV2**

TESIS

**Para optar el grado académico de Doctora en Ciencias de la
Salud**

Autora: Mg. Esthela Narcisa de Jesús Tinoco Moreno

Tumbes, 2026

UNIVERSIDAD NACIONAL DE TUMBES

ESCUELA DE POSGRADO

DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD



Índice neutrófilo/linfocitos séricos y mortalidad de pacientes críticos con SARS-CoV-2.

Tesis aprobado en forma y estilo por:

Dr. Néstor Purizaga Izquierdo

(presidente)

Dra. Soledad Inocenta Isla Grados

(secretaria)

Dra. Lilia Jannet Saldarriaga Sandoval (vocal)

Dra. Luz Maria Moyano Vidal

(vocal)

Tumbes, 2026

UNIVERSIDAD NACIONAL DE TUMBES

ESCUELA DE POSGRADO

DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD



**Índice neutrófilo/linfocitos séricos y mortalidad de pacientes
críticos con SARS-CoV-2**

**Los suscritos declaramos que la tesis es original en su
contenido y forma:**

Mg. Esthela Narcisa Tinoco Moreno (autora)

Dra. Amarilis Calle Cáceres (asesora)

<https://orcid.org/0000-0002-6702-8572>

Tumbes, 2026

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS



UNIVERSIDAD NACIONAL DE TUMBES
Licenciada
Resolución del Consejo Directivo N° 155-2019-SUNEDU/CD
ESCUELA DE POSGRADO
Tumbes – Perú

"Año de la Esperanza y el Fortalecimiento de la Democracia"

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS


En Tumbes, a los cuatro días del mes de mayo del dos mil veintiséis, siendo las quince horas cero minutos en el aula N° 02 de la Escuela de Posgrado de la Universidad Nacional de Tumbes, se reunieron los miembros del jurado calificador constituidos con la **RESOLUCIÓN No 263-2024/UNTUMBES-EPG-D** del diecinueve de agosto del dos mil veinticuatro, presidido por el **Dr. Néstor Herminio Purizaga Izquierdo** e integrado por la **Dra. Soledad Inocenta Isla Grados** (secretaria), la **Dra. Lilia Jannet Saldarriaga Sandoval** (vocal), la **Dra. Luz María Moyano Vidal** (vocal) y la **Dra. Amarilis Calle Cáceres** (vocal y asesora).

Instalado el jurado, se procedió a la evaluación, deliberación y calificación del acto de la sustentación de la tesis titulada: **"Índice neutrófilo/linfocitos séricos y mortalidad de pacientes críticos con SARS-COV-2"**, presentada por la doctoranda: **Mg. Esthela Narcisca Tinoco Moreno**, del programa de Doctorado en Ciencias de la Salud.

Concluida la sustentación y absueltas las preguntas, por parte de la sustentante y después de la correspondiente, deliberación el jurado, conforme a lo normado en el artículo N° 111 del Reglamento de Tesis de la Universidad Nacional de Tumbes, declara a la doctoranda **APROBADA** por **UNANIMIDAD** con el calificativo de **BUENO**.

Por lo anterior, la sustentante está expedita para iniciar los trámites correspondientes y conducentes a la obtención del grado académico de **Doctor en Ciencias de la Salud**, en conformidad con lo normado en la Ley Universitaria N° 30220, el Texto Único Ordenado del Estatuto, El Reglamento General, el Reglamento General de Grados Títulos y el Reglamento de Tesis de la Universidad Nacional de Tumbes.

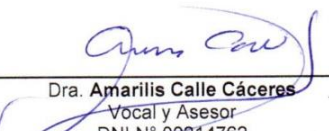
Siendo las dieciséis horas y cero minutos, del mismo día, se dio por concluida la ceremonia académica, procediendo a firmar el acta en presencia de público asistente.


Dr. Néstor Herminio Purizaga Izquierdo
Presidente
DNI 00252656
<https://orcid.org/0000-0002-3193-5007>


Dra. Soledad Inocenta Isla Grados
Secretaria
DNI N° 00250443
<https://orcid.org/0000-0002-8680-8873>


Dra. Lilia Jannet Saldarriaga Sandoval
Vocal
DNI N° 16631889
<https://orcid.org/0000-0002-1773-6669>


Dra. Luz María Moyano Vidal
Vocal
DNI N° 21493610
<https://orcid.org/0000-0002-5878-5782>


Dra. Amarilis Calle Cáceres
Vocal y Asesor
DNI N° 00214762
<https://orcid.org/0000-0002-6702-8572>

C.c.
Jurado de Tesis
Interesado
Archivo (Director EPG).

Informe de originalidad Turnitin



Página 1 de 48 - Portada

Identificador de la entrega trn:oid::3117:584655853

Estela Narcisca Tinoco Moreno

Índice neutrófilo/linfocitos séricos y mortalidad de pacientes críticos con SARS-COV2.

 INDICE DE SIMILITUD

Detalles del documento

Identificador de la entrega

trn:oid::3117:584655853

Fecha de entrega

29 abr 2026, 16:11 GMT-5

Fecha de descarga

29 abr 2026, 16:13 GMT-5

Nombre del archivo

TURNITIN 29-4-2026 222.pdf

Tamaño del archivo

479.2 KB

44 páginas

12.586 palabras

68.617 caracteres


DATE 00214762



Página 1 de 48 - Portada

Identificador de la entrega trn:oid::3117:584655853




5% Similitud general


El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para ca...

Filtrado desde el informe

- Coincidencias menores (menos de 15 palabras)

Fuentes principales

- 4%  Fuentes de Internet
- 1%  Publicaciones
- 2%  Trabajos entregados (trabajos del estudiante)



Marcas de integridad

N.º de alertas de integridad para revisión

Los algoritmos de nuestro sistema analizan un documento en profundidad para buscar inconsistencias que permitirían distinguirlo de una entrega normal. Si advertimos algo extraño, lo marcamos como una alerta para que pueda revisarlo.

Una marca de alerta no es necesariamente un indicador de problemas. Sin embargo, recomendamos que preste atención y la revise.

Fuentes principales

- 4% Fuentes de Internet
- 1% Publicaciones
- 2% Trabajos entregados (trabajos del estudiante)

Andrés Calle
ID: 00214762

Fuentes principales

Las fuentes con el mayor número de coincidencias dentro de la entrega. Las fuentes superpuestas no se mostrarán.

1	Internet	repositorio.untumbes.edu.pe	<1%
2	Internet	repositorio.unsa.edu.pe	<1%
3	Internet	tesisdigitales.umich.mx	<1%
4	Internet	tesis.unap.edu.pe	<1%
5	Internet	purl.org	<1%
6	Trabajos del estudiante	Universidad de Alcalá on 2021-02-18	<1%
7	Internet	hdl.handle.net	<1%
8	Internet	www.researchgate.net	<1%
9	Trabajos del estudiante	Universidad Tecnológica Centroamericana UNITEC on 2023-06-05	<1%
10	Trabajos del estudiante	Unidad Educativa Letort Covima on 2020-12-28	<1%
11	Trabajos del estudiante	Universidad del Sagrado Corazon on 2023-09-22	<1%

12	Internet	repositorio.ucv.edu.pe	<1%
13	Internet	pdfs.semanticscholar.org	<1%
14	Internet	repositorio.unap.edu.pe	<1%
15	Internet	www.coursehero.com	<1%
16	Internet	www.ncbi.nlm.nih.gov	<1%
17	Internet	repositorio.puce.edu.ec	<1%
18	Trabajos del estudiante	BENEMERITA UNIVERSIDAD AUTONOMA DE PUEBLA BIBLIOTECA on 2024-03-12	<1%
19	Internet	alicia.concytec.gob.pe	<1%
20	Publicación	J. Monserrat Sanz, A.M. Gómez Lahoz, R. Oliva Martín. "Papel del sistema inmune ...	<1%
21	Trabajos del estudiante	Universidad Nacional del Centro del Peru on 2021-06-01	<1%

12	Trabajos del estudiante	Universidad del Sagrado Corazon on 2023-09-22	<1%
13	Internet	repositorio.ucv.edu.pe	<1%
14	Trabajos del estudiante	ipn on 2022-06-28	<1%
15	Internet	repositorio.unap.edu.pe	<1%
16	Internet	www.coursehero.com	<1%
17	Trabajos del estudiante	BENEMERITA UNIVERSIDAD AUTONOMA DE PUEBLA BIBLIOTECA on 2024-03-12	<1%
18	Trabajos del estudiante	Universidad Catolica Cardenal Raul Silva Henriquez on 2022-06-17	<1%
19	Internet	www.ncbi.nlm.nih.gov	<1%
20	Internet	alicia.concytec.gob.pe	<1%
21	Trabajos del estudiante	Universidad Nacional del Centro del Peru on 2021-06-01	<1%

DEDICATORIA

A Dios como guía en mi vida
A mis padres que me enseñaron el camino correcto
A mi Familia por su apoyo y paciencia
fuente de inspiración para mejorar día a día.

Atentamente
Esthela Narcisa de Jesús Tinoco Moreno

AGRADECIMIENTO

A la Universidad Nacional de Tumbes por darnos la oportunidad de seguir
creciendo.

A sus docentes por ser guías en nuestro camino académico

A mi Tutora Dra. Amarilis Calle por ser mentora de este proyecto

Al Hospital Teodoro Maldonado Carbo por su predisposición en permitir el estudio.

ÍNDICE

	Página
RESUMEN.....	xvi
ABSTRACT	xvii
CAPITULO I.....	18
INTRODUCCIÓN	18
CAPITULO II.....	22
REVISION DE LA LITERATURA	22
2.1 Bases Teoricas y Cientificas.	22
2.2 Antecedentes.....	25
2.3 Aplicaciones clínicas del INL en pacientes adultos críticos con COVID-19 ..	31
CAPITULO III.....	42
MATERIALES Y METODOS.....	42
3.1. Enfoque y tipo de investigación.	42
3.2. Diseño de Investigación y Muestreo.....	42
3.3. Métodos técnicas e instrumentos de recolección de datos	43
3.4. Procedimiento para la recolección de datos.	44
3.5 Plan de análisis y procesamiento de datos.....	45
3.6. Aspectos éticos.....	46
CAPITULO IV	47
4.1. RESULTADOS	47
4.2. DISCUSIÓN.....	51
CAPITULO V	58
CONCLUSIONES.....	58
CAPITULO VI	60
RECOMENDACIONES.....	60
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	61
ANEXOS.....	76

INDICE DE TABLAS

	Página
Tabla 1 Descriptivos Generales	47
Tabla 2 Tabla de Contingencia INL vs Desenlace.....	48
Tabla 3 Modelo logit	49
Tabla 4. Alteraciones Inmunológicas En Enfermos Infeccionados Por SARS-Cov-2.	84

INDICE DE ANEXOS

	Página
Anexo 1. Matriz de Consistencia.....	76
Anexo 2. Operacionalización De Las Variables.....	77
Anexo 3. Instrumento Recolección De Datos.	78
Anexo 4. Registro de validación del Instrumento de validación de datos por juicio de expertos.....	79
Anexo 5. Registro de validación del Instrumento de validación de datos por juicio de expertos.....	80
Anexo 6. Registro de validación del Instrumento de validación de datos por juicio de expertos.....	81
Anexo 7. Autorización del Hospital	82
Anexo 8 Solicitud Para El Comité De Ética	83

RESUMEN

Se desarrollo una investigación de tipo descriptiva, analítica, transversal y retrospectiva. Se analizo la relaciónentre el Índice Neutrófilo/Linfocitos Séricos y mortalidad de pacientes críticos con SARS-CoV-2. La población diana correspondió a los pacientes críticos con SARS- CoV-2 atendidos en la unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Teodoro Maldonado Carbo en el año 2020 al 2021. Se realizo un muestreo aleatorio sistemático realizando una observación indirecta, la ficha de recolección de datos elaborada para la investigación, recogió datos del Sistema de Gestión de Historias Clínicas AS400 Hospital Regional del IESS “Dr. Teodoro Maldonado Carbo” y del Sistema Datalab del Laboratorio esta ficha de datos permitió organizar los valores obtenidos y con la tabulación de estos, determinar el índice de neutrófilos linfocitos para predecir la mortalidad del paciente. El estudio se efectuó en una muestra 303 pacientes los cuales tenían toda la base de datos completa. La edad media fue de aproximadamente 63.29 años con una desviación estándar de 19.07 años, el paciente de mayor edad con Covid tenía 94 años y el más joven era menor a un año.

PALABRAS CLAVES: Índice Neutrofilos Linfocitos, mortalidad, Virus SARS-CoV2

ABSTRACT

A quantitative, observational, retrospective, descriptive, cross-sectional, correlational, non-experimental study was conducted. The relationship between the serum neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in critically ill patients with SARS-CoV-2 was analyzed. The target population consisted of critically ill patients with SARS-CoV-2 treated in the Intensive Care Unit of the Teodoro Maldonado Carbo Hospital between 2020 and 2021. A systematic random sampling method was used, employing indirect observation. The data collection form developed for the study gathered data from the AS400 Clinical Records Management System of the IESS Regional Hospital "Dr. Teodoro Maldonado Carbo" and from the Laboratory's Datalab System. This data form allowed for the organization of the obtained values, and their tabulation enabled the determination of the neutrophil-to-lymphocyte ratio to predict patient mortality. The study was conducted on a sample of 303 patients, all of whom had complete databases. The mean age was approximately 63.29 years with a standard deviation of 19.07 years. The oldest patient with COVID-19 was 94 years old, and the youngest was less than one year old.

KEYWORDS: Neutrophil-Lymphocyte Index, mortality, SARS-CoV-2 virus

CAPITULO I

INTRODUCCIÓN

La inflamación sistémica y la inmunidad juegan un papel crítico en muchas enfermedades (1). La determinación del proceso inflamatorio es posible mediante la utilización de una gran variedad de marcadores bioquímicos y hematológicos. Los estudios han identificado biomarcadores específicos de enfermedades, la mayoría de los cuales requieren mucho tiempo y son costosos. Se investigará a fondo el rol de la proteína C reactiva, el recuento total de plaquetas, leucocitos, linfocitos, neutrófilos y la relación entre estos últimos, con este mismo propósito pero que representan mucho menor inversión económica revisada su utilidad (2).

El índice de neutrófilos y linfocitos (INL), ha demostrado que está asociado con el resultado y curso de la enfermedad entre pacientes con una variedad de condiciones médicas que incluyen accidente cerebrovascular isquémico (3), hemorragia cerebral (4), eventos cardíacos mayores (5), pacientes oncológicos y sepsis / enfermedades infecciosas (6) y pacientes oncológicos (7). Estas asociaciones adversas pueden reflejar las contribuciones de la inflamación severa y la función inmunológica deficiente a la progresión de estas enfermedades.

Con la propagación global del SARS-CoV-2 causado por un nuevo coronavirus identificado en 2019 en China, se declaró una pandemia que hasta la actualidad se ha convertido en una amenaza mundial. Sin una vacuna efectiva a largo plazo debido a la alta capacidad mutacional del virus y la falta de un tratamiento específico, se necesita encontrar las mejores soluciones para el manejo de los pacientes. Es necesario buscar diferencias entre los pacientes vulnerables que están severamente afectados y aquellos con síntomas no severos para un manejo de la atención estratificado por riesgo, especialmente durante una emergencia, de modo que se pueda pronosticar el requerimiento de una Unidad de Cuidados intensivos (UCI).

Existen propuestas de formulación que plantean que en los pacientes con SARS-CoV-2 el índice neutrófilos linfocitos (INL) puede predecir un mejor o peor resultado clínico. Queda por establecer, si esto es aplicable en todos los escenarios ya que de confirmarse su utilidad en diversas realidades, se proveera a los médicos de una herramienta predictiva a bajo costo y rápida accesibilidad, algo que es de gran importancia para países de ingreso medio y bajo donde los recursos para los sistemas sanitarios públicos escasean, lo cual produjo que la mayor parte del exceso de muertes por esta enfermedad (84%) se concentre en el sudeste asiático, Europa y las Américas (8).

La investigación determinó las características demográficas y clínicas de los pacientes con SARS-CoV-2 que fueron incorporados a la investigación para conocer su perfil como paciente. El trabajo permitió a través de la aplicación de una división simple conocer el Índice de Neutrófilos Linfocitos en pacientes fallecidos y no fallecidos que fueron atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Teodoro Maldonado Carbo. En base al análisis planteado y los resultados obtenidos de los valores del índice N/L esta investigación ayudara a predecir situación de salud de los pacientes afectados por SARS-CoV-2 y determinara valores de referencia que pueden predecir mortalidad en estos pacientes.

Por lo tanto, la realización de estudios que evalúen el desempeño pronóstico de esta prueba, que a continuación se estudia, es una invitación para obtener un método práctico de fácil manejo y confiable, en el entorno de un hospital público, en la evaluación de pacientes con patologías altamente críticas como es la producida por el SARS-CoV-2 que se convirtió en una enfermedad mortal, debido a los millones de muertes declaradas a nivel mundial luego de que produjera una pandemia a inicios del año 2020. Es también una de las causas más importantes de discapacidad debido a las severas secuelas con las que está siendo relacionada. También afectó severamente los sistemas productivos de todo el mundo lo que originó problemas para la economía internacional.

Este virus además de ocasionar el colapso de los sistemas sanitarios en casi la mayoría de los países, también suscitó repercusiones sociales significativas sobre todo por afectación del núcleo familiar. Esto se debió a que si bien, en su mayor parte, los pacientes infectados con el SARS-CoV-2 tenían una enfermedad leve y

moderada, aquellos con la enfermedad grave a menudo experimentaban disnea después de 1 semana, en casos de enfermedad crítica, los pacientes progresaban rápidamente a insuficiencia respiratoria aguda, síndrome de dificultad respiratoria aguda, acidosis metabólica, coagulopatía y shock séptico (9).

Debido a que el conocimiento del virus era nuevo y mucha de la información proveniente de China fue errada, donde se describió el primer caso, se ocasionó un desconocimiento generalizado entre todo el personal sanitario, lo que pasó factura al momento de la toma de decisiones, y que finalmente se tradujo en la gran mortalidad experimentada en el primer año de pandemia, con las consecuencias mencionadas en líneas previas.

Esta falta de comprensión del fenómeno inmunológico impidió que se pudiera hacer uso de pruebas de laboratorio sencillas y de rápida obtención, por lo que el manejo se basó en exámenes sofisticados, muchos de ellos costosos y con resultados que no siempre podían estar listos en un lapso breve de tiempo. Lo descrito expresión de una verdadera situación problemática plantea la necesidad de su abordaje desde la investigación científica, partiendo de la siguiente interrogante, si existe relación entre el índice neutrófilos/linfocitos (INL) séricos y la mortalidad de pacientes críticos con SARS-CoV-2

La importancia teórica de la investigación radicaría en proporcionar información que permitirá comprender mejor el rol de los neutrófilos y los linfocitos en la defensa de nuestro organismo al ser atacado por el virus SARS-CoV-2, en ello justamente radicaría el valor teórico de la investigación pues a partir de ella se podrá obtener información valiosa sobre el particular.

A partir de los resultados y si el caso lo amerita se podrá protocolizar el índice neutrófilo linfocitos como una prueba que podría en un lapso breve de tiempo y a bajo costo, permitir la estimación de gravedad del paciente, lo que ayudaría a monitorizarlo y tomar decisiones rápidas y oportunas que disminuirían la probabilidad de complicación o la muerte de un paciente afectados por el SARS-CoV-2 permitiendo además al sistema sanitario ser más eficaz en el manejo de los problemas de salud pública en este tipo de patologías, siendo este el valor práctico de la investigación científica.

La importancia social es que al evitar la muerte o gravedad de un paciente afectado por SARS-CoV-2 se disminuye la posibilidad de discapacidad, se reducen las dificultades económicas, se afecta en menor medida la paz y la tranquilidad de las familias. La importancia metodológica de esta investigación se sustentó en que con el abordaje de la investigación, la misma servirá como un referente científico para quienes se encuentren interesados en este tipo de investigación.

El trabajo fue viable debido a que existe la predisposición de las autoridades de la unidad de salud para dar las facilidades pertinentes que ayuden al desarrollo del presente estudio de investigación y las condiciones técnicas y administrativas para que el trabajo se efectúe de la manera planificada, esto dado que la institución cuenta con una base de datos institucional digital (AS400) en el que se encuentran almacenados todos los datos de las historias clínicas, además de que existe una base de datos propia del Laboratorio en su Unidad de Patología clínica (DATALAB). La financiación se encontrará garantizada con fondos del investigador el Objetivo General fue Evaluar la asociación entre el índice neutrófilo-linfocito y la mortalidad intrahospitalaria en pacientes críticos con SARS-CoV-2 atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Teodoro Maldonado Carbo, los Objetivos específicos 1.-Describir las características demográficas y clínicas de los pacientes críticos con SARS-CoV-2 incluidos en el estudio. 2.-Determinar los valores del índice neutrófilo-linfocito en pacientes fallecidos y no fallecidos. 3.-Analizar la asociación entre el índice neutrófilo-linfocito y la mortalidad intrahospitalaria. Justificación la investigación desarrollada contribuye a la búsqueda de biomarcadores que permitan de forma rápida y bajo costo el diagnóstico temprano de pacientes con COVID-19 previniendo desenlaces fatales: Permite aportar con nuevos conocimientos en la práctica médica con pacientes con riesgo alto de morir, la investigación realizada permite la asociación de marcadores establecidos uniendo estos al INL para analizar posible desenlace fatal del paciente, Esta investigación abre las puertas para que la misma sea tomada como referente para nuevas investigaciones sobre el tema, en otros escenarios hospitalarios.

CAPITULO II

REVISION DE LA LITERATURA

2.1 Bases Teóricas y Científicas.

Antes de 2002, circulaban en humanos algunos coronavirus que causaban resfriados, aunque los investigadores habían reconocido previamente su importante potencial patológico (10). Sin embargo, desde 2003, los coronavirus han podido cruzar las barreras de las especies como resultado se infecta a las personas llegando a producir patologías respiratorias que comprometan la vida de las personas (11). En noviembre de 2002, el virus SARS-CoV-1 fue identificado en China, causando una transmisión de persona a persona sin precedentes y una alta mortalidad (10,12)

En enero de 2004, se dio por finalizada la pandemia por este virus ya que no hubo señales de nuevos infectados y pacientes. Se descubrió que los coronavirus como el SARS-CoV-1 eran capaces de infectar las células del hombre no poseían estos virus las propiedades de adaptación habituales de los virus (13). En el mes sexto del 2012, se reconoce un coronavirus llamado MERS- CoV, él cual se identificó en un enfermo que fallece de neumonía e insuficiencia renal en el país de Arabia Saudita (14). Casos similares se describieron nuevamente en países vecinos, y en mayo de 2015, un migrante de Medio Oriente inició un brote del virus MERS-CoV esto ocurre en Corea del Sur luego de intensas investigaciones realizadas (15).

Los estudios del SARS-CoV proporcionaron una visión rápida de la epidemiológica y de la enfermedad del MERS-CoV. Como derivación de estos dos brotes anteriores resultó que 8098 pacientes obtuvieron la enfermedad en 29 países, 916 muertes por SARS-CoV y 800 muertes por MERS-CoV en 27 países entre 2012 y 2018. El 80% del estudio mostró que los murciélagos son considerados el depósito principal.

El SARS-CoV-2, que se originó en Wuhan, China, ya estaba propagado a otra parte del mundo con tasas de infección y mortalidad incomparables a las del MERS-CoV y

el SARS-CoV2. Estos 3 β -coronavirus se transmiten de manera principal a través del tracto respiratorio y las membranas mucosas y, en última instancia, a través de la boca y las heces, y se reproducen en tracto respiratorio inferior, donde pueden causar una neumonía mortal. El período de incubación promedio es de 4 a 5 días previo de que aparezcan los síntomas, en más del 96% de los pacientes con síntomas, estos aparecen después de 11,5 días. Durante la fase de inicio, los enfermos poseen en la gran mayoría de ocasiones fiebre además pueden tener también tos seca, muchos presentan dificultad respiratoria, tos sanguinolenta, además dolor muscular y articular, anosmia, cefalea y mareos, náuseas y por último casi siempre diarrea (17).

Los tres coronavirus estudiados que son β -coronavirus con una secuencia ARN con una gran capacidad para codificar proteínas encerradas entre un codón de inicio y un codón de terminación es lo que se observó en el último estudio (11). El SARS-CoV-2, tiene una primera lectura (ORF1a/b) esta estructura constituye las dos terceras partes de la secuencia del ADN viral y transforma fácilmente a proteínas pp1a, pp1b. lo que hace que se transforme en 16 proteínas mucho más estructuradas.

Vale señalar que la replicasa-transcriptasa viral es directamente la que realiza la replicación y transcripción del genoma viral, los otros ORF codifican proteínas estructurales o auxiliares. Además, el genoma viral formula cuatro proteínas que forman su base estructural, glicoproteína de superficie (S), proteína de cubierta menor (E), proteína de matriz de membrana (M) y proteína de nucleocápside (N). Además de algunas de ellas pueden actuar con el sistema inmunitario del huésped (10,11,17).

Una forma crítica para que el virus ingrese es cuando actúa la angiotensina2, que es el receptor ACE-2. El receptor mencionado se observa en especial en células epiteliales alveolares, macrófagos alveolares y endotelio sitios predilectos del ACE-2 (17). La glicoproteína S del SARS-CoV-2 "es la principal proteína" que ingresa al organismo del enfermo con la ayuda del receptor ACE-2.

Conformada de subunidades: la primera es la subunidad S1 determina cuánto se une ACE-2 (17) a la enzima. La otra parte de la glicoproteína es la subunidad S2 contiene una región conocida como proteína de unión (FP) y posee dos regiones,

HR1 y HR2, que se repiten por siete ocasiones. La infección inicia con la unión del RBD de la subunidad S1 a la ACE-2, que lleva a la endocitosis, que se pliega para unir HR1 y HR2 juntos que conlleva a la fusión de membranas y la liberación de viriones en el citoplasma. A pesar de esto, de forma distinta a lo producido con el SARS-CoV-1, el COVID 19 tiene un dominio adicional el cual se encuentra en la estructura de la proteína S que puede ser atravesado por proteasas ubicadas en la membrana de la célula huésped, como furina o TMPRSS2.

Se divulga al organismo líquido biológico de vías respiratorias y aerosoles de paciente a paciente. Cuando está dentro del cuerpo, se liga a los receptores del paciente para luego ingresar a las células huésped por medio de la fusión de las membranas. El virus SARS-CoV-2 está desarrollado por 4 estructuras proteicas, de espiga (S), membrana (M), envoltura (E) y nucleocápside (N) siendo estas las proteínas estructurales (19,20). La proteína S sobresale desde la superficie (21)

Pero elemento fundamental es el ACE-2 el que se constituye en receptor funcional para SARS-CoV-2 y se encuentra en altas concentraciones en las células epiteliales pulmonares y las células nasales adultas, este receptor del huésped que la proteína S posee hace que sirva inicialmente cuando se produce la unión de los mismos, iniciar la invasión de la célula huésped por el virus (22), activándose la proteína S por una escisión de proteasa de dos pasos esto hace que se logre la escisión inicial (23).

Producto de esto existe para la estabilización viral un factor fundamental en este proceso subunidad S2, sitio de unión e inmediatamente de la escisión subsiguiente presumiblemente que activa la proteína S, lo que produce cambios conformacionales logrando la unión de membrana de la célula huésped del virus como resultado final (24). Producida la fusión de membranas, el SARS-CoV-2 la misma ingresa a las células epiteliales alveolares pulmonares dando como resultado que los contenidos virales se liberan en el interior. El virus dentro de la célula huésped, se replica y forma un ARN de cadena negativa por fragmento del ARN que posee estructuralmente una cadena sencilla que existe con antelación de carácter positiva logrado esto gracias a la actividad de la ARN polimerasa. Todo lo ocurrido hace que el ARN de cadena negativa conlleva a producción de nuevas cadenas de ARN positivo como resultado se sintetizan nuevas proteínas en el

citoplasma de la célula infectada (25,26). Todo lleva a que la proteína N viral se una al nuevo ARN genómico y la proteína M facilitando como resultado de este proceso la integración al retículo endoplásmico celular. Luego en la membrana del Retículo Endoplásmico (RE) estas nucleocápsides se confinan transportándose a la luz, desde allí es de donde se transportan a través de vesículas de Golgi a la membrana celular y llegan al espacio extracelular a través de exocitosis. Como resultado de todos estos acontecimientos van a generarse nuevas partículas virales las mismas están listas para invadir las células epiteliales adyacentes, y a través de las gotas respiratorias proporcionar material infeccioso fresco que lograra la transmisión comunitaria y la continuidad de la infección y propagación de la enfermedad (19).

2.2 Antecedentes.

El ingreso y la respuesta inmune al COVID-19 El SARS-CoV-2 se propaga al respirar gotitas que contienen el virus en las vías respiratorias superiores, generándose el comienzo de la patología, producida por la estimulación del sistema inmunitario, luego se propaga a las vías respiratorias inferiores en estas se multiplica y provoca una neumonía que podría ser grave, llevando muchas veces a un resultado calamitoso.

El SARS-CoV-2 comienza la enfermedad como es de conocimiento general en las células epiteliales se multiplica en estas células, las mismas sufren estrés logrando incluso su destrucción, como resultado de lo sucedido se produce refuerzo del ciclo del virus llevando la infección a sitios contiguos, generándose distintas señales de alarma, los signos de alarma críticos son reconocidos por la inmunidad innata, constituida por el ejército de los macrófagos alveolares, los mastocitos, las dendríticas, las células destructoras naturales (NK) y todos los mecanismos de defensa humoral que posee el paciente para enfrentar el ataque viral en esto juega un papel importante, el complemento y además los anticuerpos naturales o inducidos anticipadamente.

Debido a enfermedades virales previas o neumonía, la aparición de anticuerpos secretados por los linfocitos T de memoria y las células B plasmáticas son la clave para la eliminación rápida, del virus. Debido al mecanismo de infección, a través del proceso de amplificación accesorio generado por anticuerpos (ADA), los

macrófagos alveolares células fundamentales en este proceso pueden activarse rápidamente en el sitio de la infección por la presencia de virus o por células vecinas que poseen el virus, como producto de lo sucedido se liberan de forma exitosa citocinas proinflamatorias dentro de estas las más reconocidas son IL- β , IL-6, además se libera factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e IL-8, marcadores de laboratorio importantes para conocer el grado de afectación que ha logrado el virus realizar en el paciente, cabe señalar que todos estos marcadores afectan rápidamente la permeabilidad y la estructura molecular del endotelio alveolar (27).

En la activación de estas células endoteliales también están implicados nuevas unidades inmunológicas, jugando un papel importante también la activación de mastocitos responsables de la liberación de histamina, complementos productores de anafilatoxinas C3a además también el C5a(27). Producto de lo ocurrido se reclutan células inmigrantes y se intensifica la inflamación original.

Todo esto produce que fluyan rápidamente a la defensa los neutrófilos y los monocitos, los actuales se diferencian rápidamente en nuevos macrófagos (llamados macrófagos que son los monocitos que se encuentran en el frotis de sangre periférica cuando realizamos un estudio sanguíneo de rutina) que reemplazan a los macrófagos alveolares y nuevas células dendríticas y pueblan el sistema inmunitario respiratorio con nuevas células inmunitarias.

Los monocitos y macrófagos en la patogenia de esta infección viral es sin duda considerado el más importante, y todos los estudios se han centrado en este papel (27,28). En condiciones normales, los macrófagos alveolares constituyen el 90% de los macrófagos pulmonares(29). Constituyen primera línea de defensa de los pulmones y sus vías respiratorias y además son responsables del control inmunológico de estas y la integridad estructural y funcionalidad de estas (29–31). En el proceso de desarrollo fetal se formarán estas y se encuentran anatómicamente en el tracto respiratorio.

Los neumocitos son responsables de la producción de surfactante pulmonar, en comparación con los neumocitos de tipo I, constituyen un 90% y son comprometidos del intercambio de gases estos organizadamente se encuentran en sangre periférica son los monocitos que logran extravasarse a los tejidos y diferenciarse en

macrófagos o células dendríticas, según el microambiente tisular. Por lo tanto, los macrófagos alveolares, esencialmente la mayoría, coexisten con los macrófagos que son inmigrantes los mismos que son derivados de monocitos; pero como resultado de las infecciones virales y bacterianas, el tabaco, la contaminación y las partículas ambientales pueden alterar su proporción y además la de los componentes originarios de monocitos.

Las células que son los macrófagos alveolares, a diferencia de otros de su misma línea celular, son competentes para autorrenovarse y sobrevivir a largo plazo (32), tienen diferente morfología, mayor tamaño y citoplasma, y los estudios determinan que son células más tolerantes que los macrófagos intersticiales o inmigrantes, esto se observa se produce porque los mismos permanecen frecuentemente en relación directa al ambiente antigénico que se produce permanentemente en el mundo exterior sobresaturado muchas veces de virus y bacterias (29,30). Es importante señalar que los macrófagos alveolares poseen el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) que sirve para atacar patógenos, además este elemento sirve para la desaparición de restos celulares, células muertas y todos los antígenos particulados, estos no provocan inflamación además tampoco se observa respuesta inmunitaria a este proceso de defensa (32). Estas células llamadas macrófagos alveolares, que pueden expandirse en otros macrófagos, tienen dos grupos principales, similares a M1 (M1) y similares a M2 (M2), y el último de estos se divide en tres subpoblaciones denominadas M2a, M2b y M2c. para de esta forma distinguir si estos pertenecen a células de carácter inflamatorias, reconstituyentes o inmunosupresores o tal vez a otras células (33).

Los macrófagos M1 conocidos como macrófagos defensivos de patógenos activados tienen mucha capacidad fagocitaria y además de exocítica para todas las formas reactivas de oxígeno y de óxido nítrico este tipo de macrófagos coopera siempre con los linfocitos T1B. además importante es su papel al ser los mismos macrófagos de naturaleza M2 son derivados de M1 que son activados por IL4 e IL-13 trabajan en la terminación de la inflamación, promover la inmunosupresión enganchar células T inmunosupresoras e inhibir la actividad fagocítica y sembrar la inmunotolerancia (30). Cuando estos macrófagos están estacionarios, expresan fuertemente un conjunto de receptores llamados "receptores patrón".

Para su acción los receptores se rompen en dos grupos fundamentales: los que registran patrones moleculares (a menudo conocidos como PAMP por sus siglas en inglés) y además poseemos los que identifican modelos moleculares asociados a daño (DAMP por sus siglas en inglés) (29). Ambos son importantes en las primeras etapas de la respuesta al SARS-CoV-2. Considerando todo esto, el SARS-CoV-2 daña o destruye los alvéolos y las células contiguas como resultado de su ciclo viral replicativo (14). Por otra parte, las células infectadas impulsan el Inflamasomas NLPR3, comienzan un proceso conocido y referido anteriormente con el nombre de piroptosis y generan la secreción de TNF- α , IL-1 β , IL-18 e IL-33, lisan y además liberan DAMPs como ATP, DNA: y HMGB-1 (17), dando lugar a la aparición de la inflamación y la activación de otras células vecinas y macrófagos alveolares (28,37).

El virus con muchísimas de partículas virales que fueron liberadas durante la lisis celular puede activar los macrófagos alveolares a través de diferentes mecanismos (37). El virus junto con los desechos celulares se transporta al macrófago a través de la fagocitosis. Las fagolisosomas se forman para escindir proteínas, liberar partículas de ARN viral específicas correspondiente las mismas el ARN monocatenario registrado como TLR-7 y TLR-8 y enviar señales al núcleo a través de NF-kB. Anticuerpos virales opsonizantes no neutralizantes, en su mayoría del isotipo IgG, internalizados en la Fc de los macrófagos que señalan la activación.

Al estudio del sistema inmunológico los NK son linfocitos especiales del sistema inmunitario inherente, cuya principal función es descartar patógenos, que se encuentran en células enfermas por virus y células tumorales, constituyéndose en primera línea de defensa, incluso esto se produce, aunque los mismos no tengan sensibilización de primera (49,50). Se diferencian clásicamente en sangre periférica en la existencia de dos subpoblaciones importantes: creadores de citoquinas y subpoblaciones de poca citotoxicidad, constituyendo el 10% en condiciones de estado estacionario y se caracterizan por una aceptación de CD56y baja CD16 (CD56+++CD16+/-) además poseer estas NK alta capacidad destructiva para agentes citotóxicos. Cabe señalar que el 90% se caracteriza por CD56+CD16+++ (50).

Luego de la activación, se modula la presentación de CD56y CD16, lo que dificulta

determinar su distribución (51). Para que exista un equilibrio de las células NK y sus funciones se produce por colecciones heterogéneas de receptores que son los inhibidores o activadores. Cuando no existe un estado no patológico, todas las células nucleadas del organismo humano, enuncian moléculas de histocompatibilidad clase I (MHC -I). Todo esto lleva a que se produzcan las células Natural Killer para que estas se activen, proliferen y eliminen rápidamente las células transformadas o infectadas a través de la secreción de perforinas y granzima B y la producción de las citocinas proinflamatorias (49,50). Por la existencia del receptor CD16 las células infectadas que son marcadas por I inmunoglobulina G las NK por el receptor antes mencionadas eliminan, este es una forma de citotoxicidad dependiente de anticuerpos (ADCC) e indirectamente por la existencia y liberación de citocinas que cumplen papel fundamental en el proceso de defensa (49).

Cuando hay una lesión que lleva a la inflamación, estas células estudiadas NK son muy sensibles a IFN- α , β y γ , IL-2, IL-6, IL-12, IL-15, IL-18, y la generación de citocinas siendo los mismos IFN- γ , TNF- α , IL-3, IL-8, IL-10 y TGF- β , donde las células NK, además de trabajar en conjunto con otras células constitutivas de la inmunidad innata, pueden actuar como reguladores T y B36 de la respuesta inmunitaria. De la misma manera, el grado de activación y el número de las células NK necesarias surgen y desarrollan de forma lineal a la necesidad del control de una infección o tumor también a la lesión patológica (49,50) Las células NK se ubican mayoritariamente como células protectoras, en tejidos y sangre periférica, así como en pulmones (50).

En pacientes con COVID-19, se ha observado que las NK en sangre periférica disminuye, observándose esta disminución más pronunciada que moderado en pacientes tanto regularmente enfermos como graves (50,52). Además, se produce una redistribución anormal, donde el número de células NK se reduce bruscamente (CD56+CD16+++), citotóxico coligado a mayor producción del número de células reguladoras NK (CD56+++CD16-) (53). Al análisis realizado se puede observar que en sangre periférica como el lavado bronco alveolar muestran células NK activadas que expresan HLA-DR, CD69 y Ki-67 (50,54).

Pasmosamente, cuando se observa enfermos que se recuperaron de la

enfermedad se observa se normalizan su estado inflamatorio. Y reducen la presencia de NKG2A y restauran la ocupación de las células NK (54), aunque no está claro con los linfocitos Tc esta situación. Por otro lado, el aumento en el número de linfocitos NK que expresan NKG2C y CD57 en enfermos moderados y graves que se recuperaron de COVID-19 las investigaciones generadas por el tema demuestran que lo mismo se produce cuando hay esparcimiento y maduración de la subpoblación NK, esta inmunidad denominada memoria adaptativa o madura, también prolifera se activan muestra una mayor citotoxicidad.

Ejemplo de esta respuesta a tal situación es con la afectación del paciente por citomegalovirus (CMV) que se observa que los anticuerpos formados previamente estudiado en infecciones respiratorias brindan una protección sólida contra el COVID 19 (50). Además, el envejecimiento afecta las células NK, lo que lleva a la pérdida de algunas de sus funciones, lo que puede explicar en parte la mayor susceptibilidad de los ancianos al SARS-CoV-2, lo que indica una disminución en el reemplazo de NK de células de novó. Esto se compensa con exceso de células NK más viejas lo que lamentablemente por esta condición las hace poco eficientes además menor capacidad para responder al ataque viral siendo menos proliferativas como de su función citotóxica para anular el ataque viral (49).

Estudios han determinado como es extensamente conocido que los neutrófilos son las células inmunitarias copiosas en la sangre humana ya que representan aproximadamente del 50 al 70% de todos los leucocitos. Además de ser los primeros en responder a muchas infecciones, tienen funciones homeostáticas críticas y también están implicados en enfermedades inflamatorias crónicas (56). Estas células polimorfonucleares (PMN) juegan un papel protector durante las infecciones bacterianas o fúngicas; sin embargo, su papel en las infecciones víricas no se conoce por completo (44). Se ha observado que se mejoran las defensas antivirales cuando se trabaja con otras poblaciones de células inmunitarias, logrando la internalización del virus y llevándolo a su destrucción, con la liberación de citocinas, la desgranulación, se da estallido oxidativo y por último trampas extracelulares todo esto lo poseen y se desencadenan en los neutrófilos células más importantes de este proceso de defensa (TEN) (57).

Existen muchas enfermedades pulmonares que se presentan con el SDRA, como

se informó en las infecciones por el virus de la influenza y el SARS-CoV-1 (58). En esta patología la activación y la desgranulación de los neutrófilos son métodos de presentación ordinaria en la contaminación por SARS (59), también se ha revisado su incorporación en la respuesta inmune desencadenada por el SARS-CoV-2 la disminución de los neutrófilos y aumento de los linfocitos se ha descrito como un indicador de síntomas respiratorios graves (60).

2.3 Aplicaciones clínicas del INL en pacientes adultos críticos con COVID-19

El Índice Neutrófilo Linfocito (INL) se constituye es un biomarcador clínico de inflamación, cuyo aumento predice una enfermedad grave en la etapa temprana de la infección por SARS-CoV-2 (61). Valores de dímero D y proteína C reactiva (PCR) altos se correlacionan con el aumento de INL en estos enfermos (62). Además, el INL aumentado se considera en los estudios realizados que un factor de riesgo demostrado y de comportamiento independiente en mortalidad en enfermos internados (63), relacionado con algunas comorbilidades (64). Los pacientes que desarrollaron diabetes y poseen el virus del SARS-Cov-2 se observó tenían INL más alto tienen una mayor gravedad y una estancia hospitalaria más prolongada (65)

También se han identificado activadores de neutrófilos (IL-8 y G-CSF) y efectores (resistina, lipocalina-2 y factor de crecimiento de hepatocitos) como biomarcadores tempranos de enfermos graves con COVID-19. También se ha observado una asociación positiva entre niveles elevados de granulocitos inmaduros y recuentos de neutrófilos con un aumento de la mortalidad, lo que destaca el papel de los neutrófilos en el empeoramiento de los pacientes con SARS-CoV-2 (79). La infección viral también puede inducir la liberación de trampas extracelulares de neutrófilos (TEN) por parte de estos PMN (80) que consisten en fibras de cromatina asociadas con enzimas como la elastasa de neutrófilos, la catepsina G y la mieloperoxidasa (81). Se sabe que los TEN inmovilizan y degradan bacterias, hongos y virus, siendo un mecanismo efector fundamental para contener las infecciones (56). Sin embargo, los TEN pueden actuar como una espada de doble filo de la inmunidad (81), con un efecto proinflamatorio o antiinflamatorio (82). Un agregado de TEN puede degradar citocinas y quimiocinas, lo que reduce la inflamación (56). Este efecto antiinflamatorio también se ha demostrado en el microambiente ocular (83).

Por otro lado, los TEN pueden promover el daño tisular ya que la interacción de los TEN y las plaquetas puede causar daño endotelial en infecciones por *Escherichia coli* (56). En enfermedades autoinmunes, en esta parte es válido especialmente cuando se estudia lupus eritematoso sistémico y además la artritis reumatoide se observa niveles elevados de TEN en suero y líquido sinovial elevados. Un nivel elevado de TEN en pacientes con SARS-CoV-2 (85), se correlaciona con una mayor gravedad de COVID-19 (85), además de contribuir a la lesión pulmonar trombosis microvascular (86). Existe una obstrucción vascular en riñón hígado y pulmones (87) por la presencia de TEN (88) que sugiere la existencia de efectos trombóticos de los TEN que podrían estar relacionados con los efectos sistémicos y nocivos del SARS-CoV-2. Esta relación entre TEN y trombosis también puede estar directamente unida con la activación del complemento.

La inhibición de C3 (89) y C5 (90) amortigua la liberación de TEN en pacientes con SARS-CoV-2. Dado que los trastornos de la coagulación tienen un peor pronóstico para la COVID-19 (91), y tanto los TEN como las proteínas del complemento están asociados con estos eventos trombóticos (90), las terapias que se centran en este triple eje puede ser una oportunidad terapéutica.

La activación de varios TEN asociados en enfermos con SARS-CoV-2 podría estar conexas con la regulación negativa de las células NK y T, amortiguando la respuesta antiviral (42). En casos graves de SARS-CoV-2 demostraron que los neutrófilos, tanto los circulantes como los que se infiltran en los pulmones, liberan TEN con niveles elevados (85). También existe una liberación de TEN inducida directamente por el SARS-CoV-2 (92).

Los linfocitos T tienen un papel prioritario en el sistema inmunológico jugando papel fundamental en la defensa celular específica contra virus y tumores. Estas células (auxiliares) dirigen y regulan la respuesta inmunitaria esto se visualiza con la liberación selectiva de citoquinas, además de la información correcta proporcionada por el sistema inmunitario innato durante la infección por SARS-CoV-2.

Los linfocitos Tc (citotóxicos) eliminan las células enfermas con el virus liberando gránulos citotóxicos como la perforina A y la gran enzima B, poblaciones importantes para la protección contra el SARS-CoV-2. Los estudios

demuestran que el sistema inmunitario innato es el primer factor fundamental para entender la evolución de pacientes infectados por SARS-CoV-2 existiendo una vertiginosa fabricación de señales de alarma y citocinas por parte de las células, lo que hace que se recolecten y guarden las partículas virales en las células dendríticas, para que posteriormente sean transportadas al SOL mediante la presentación del antígeno adecuado, el mismo que será el responsable de la activación y proliferación de los linfocitos Th y las células Tc específicas que las provocan, para volver a los pulmones y eliminar la infección (94).

Esta respuesta innata efectiva de infección primaria por SARS-CoV-2 y la “posible” presencia de células de memoria antigénica conducen a la expresión de un fenotipo asintomático o moderado en los pacientes. Los estudios indican que el SARS-CoV-2 actúa de forma inapropiada esto es el resultado de los macrófagos, células NK, células dendríticas en vías de producción y de expresión de IFN y MHC, retrasando la aceleración y contestación de los linfocitos T y aumentando por lo tanto la replicación viral, lo que lleva como resultado que el paciente este grave o críticamente enfermo fatal (94).

Por lo tanto, existe evidencia *in vivo* e *in vivo* de que el SARS-CoV-2 inhiba, interrumpa o suprima las respuestas mediadas por IFN tipo I y III asociadas con la hiperproducción de IL-1 β , IL-6 e IL-8 el sistema inmune innato más lentamente, impidiendo la respuesta de los linfocitos T (94). La ausencia puede conducir a la repoblación de células innatas las cuales se observan son más agresivas, exacerbando la inflamación en pacientes críticamente enfermos. Las células T específicas del virus productoras de IFN- γ están presentes en enfermos asintomáticos, moderados o en casos graves y recurrentes con un buen pronóstico lo que sugiere fuertemente que las respuestas de tipo Th1 apropiadas son comprometidas en eliminación viral (17,94).

La presencia de linfocitos Th se detectan 2 a 4 días antes de que aparezcan los síntomas tienen una enfermedad más agresiva (94). Esta correlación con un mejor resultado en los enfermos con SARS-CoV-2 está relacionada con ausencia o presencia de linfocitos Th y además linfocitos Tc los anticuerpos específicos igual juegan gran papel (94). En casos de pacientes fallecidos se ha observado que la falta de linfocitos Th específicos a los 22 días aproximadamente después del inicio de la

enfermedad.

En pacientes con COVID-19, existe una típica linfopenia T circulante (17), que es más pronunciada en pacientes graves y críticos que en pacientes moderados, y no parece haber diferencia entre los linfocitos Th y Tc (98). Es pronunciada en pacientes gravemente enfermos que en pacientes moderadamente enfermos. por otro lado, personas aparentemente sanas; también expresan más PD-1, un sistema de señalización inhibitorio que indica la capacidad del virus para suprimir los linfocitos Tc Existe capacidad reducida para perder los gránulos los neutrófilos esto se produce en NK, los linfocitos T que poseen porte para desgranularse, liberar granzima B, IL-2 e IFN- γ (98).

La determinación de células Tc en el entorno inmunitario de los pulmones gravemente lesionados en el lavado bronco alveolar de pacientes con gravedad moderada muestra un alto número de ellas, lo que sugiere un sistema muy robusto de células Tc con buen pronóstico considerando que es un virus nuevo; pero se observa un reconocimiento cruzado significativo contra otros coronavirus α y β que causan resfriado en los linfocitos T, que corresponde al 28- 50% de los grupos humanos estudiados. Muchas de estas células de memoria son Th y reconocen a los epítomos conservados del coronavirus α y β , provocando una respuesta a estos. También se encuentran linfocitos Tc de memoria, pero con mucha menos frecuencia, por lo que este también es un descubrimiento significativo.

La existencia de células de memoria en las comunidades determina el comportamiento epidemiológico de la enfermedad por SARS-CoV-2, que actualmente se está discutiendo mucho. Los pacientes con infección por coronavirus confirmada por laboratorio se visualizan que en los últimos tres años tienen menos probabilidades de tener un cuadro crítico de SARS-CoV-2 por lo tanto no requieren cuidados intensivos además del efecto diferencial de las vacunas, pero si existiera la ausencia de estas células de memoria, las mismas llevan a producir un cuadro más grave(94).

Están encargados de la defensa humoral concreta frente a la acción de virus o bacterias en su fase lítica o infecciosa. De la misma forma que los linfocitos T, los linfocitos B necesitan largos períodos para que se produzca su diferenciación esto

por lo regular se produce en 5 a 14 días que es lo que dura para producir anticuerpos específicos durante la infección primaria, mientras que los anticuerpos naturales y los mecanismos innatos del individuo para la acción viral.

Cuando se reconocen partículas del virus SARS-CoV-2 en la membrana celular se produce la aceleración de las células B en áreas foliculares y de tejido linfoide difuso y en el SOL comienza cuando IgM e IgA las identifican, generándose la activación de dos clases de linfocitos B con trabajo diferente activado mediante dos vías diferentes. La característica de este linfocito B es que muere en 2 a 3 días además de ser poco específico, se activa muy rápido, tiene una vida media corta, sobrevive 2-3 días, no cambia de isotipo ni sufre reparación genética, entre sus propias inmunoglobulinas (un proceso llamado hipermutación somática) carece de memoria antigénica y genera actividad inmune sin la cooperación de las células T (respuesta extra folicular independiente del timo).

Todo el proceso realizado tiene el objetivo de limitar y, si es posible, eliminar la proliferación de microorganismos por la acción del complemento, que también promueve los procesos de neutralización, así como también fagocitosis y opsonización. Los linfocitos B por un lado, empujados por el virus, trabajan en cooperación a los linfocitos T previamente impulsados (respuesta dependiente del timo), migran a los folículos, donde experimentan un proceso de diferenciación complejo y lento para convertirse en plasma B de larga vida. - linfocitos. linfocitos. células, incluyendo isotipo de IgM a IgA, IgG o IgE, hipermutación física de sus zonas de reconocimiento y reproducción de nuevos linfocitos B de memoria. La presencia de estos anticuerpos que se han elaborado tiene mayor afinidad y son responsables de las funciones opsonizantes y neutralizantes, así como de las señales citotoxicidad y desgranulación dependientes de anticuerpos.

Se hace necesario reconocer que los anticuerpos neutralizantes más efectivos se denominan diméricos IgA (IgA2) que viven en mucosa nasal, además poseen alta eficacia de defensa las cuatro subclases de IgG muy resistentes (1, 2, 3 y 4) que en los tejidos son muy efectivas. La IgM por su estructura molecular es menos eficaz, menos lábil. Además, se opsonizan IgG1, IgG3 e IgA. Después de todo, los pacientes infectados con SARS-CoV-2 comienzan a mostrar IgM específica dentro de las primeras 24 horas de la infección del paciente por la acción viral, aumentando

en días sucesivos.

Las inmunoglobulinas IgA e IgG se detectan muy específicamente durante los primeros 5 a 15 días del inicio de los síntomas y se detectan casi en todos los pacientes (90%) de los pacientes al día 10, los anticuerpos IgG contra la proteína S y la nucleocápside (94) los más importantes. En el virus SARS-CoV-2 se genera en la proteína S el dominio RBD la parte más inmunogénica tiene la mejor capacidad para generar anticuerpos neutralizantes, lo que representa la gran cantidad de los anticuerpos neutralizantes expresados por pacientes con COVID 19 (94) la IgM, IgAe IgG específicas para la proteína S se produce también (94).

Los estudios determinan que la mayoría de los pacientes producen anticuerpos neutralizantes, algunos lo hacen en menor concentración (94). Los niveles de anticuerpos neutralizantes y la gravedad de la infección su determinación es confusa. Lo que se observa es que la carga viral aumentada y la gravedad de los pacientes se asocia a un aumento de anticuerpos específicos (94). Esto se explica en parte por el número de respuestas B extra foliculares independientes del timo (45). Se ha observado además que, la falla de participación entre los linfocitos T (especialmente Tfh) y los linfocitos B es posible debido a un cambio en la respuesta T y un retraso en su activación debido al virus y trastornos del sistema inmunológico innato, lo que finalmente provoca una respuesta B folicular insuficiente (94). Además, esto también explica por qué el uso de suero reconstituido con anticuerpos neutralizantes no es efectivo (94,99).

La causa de la vacunación eficiente se debe a que no se puede negar que la presentación de anticuerpos neutralizantes contra la proteína S es el método inmunológico más eficaz para evitar que el SARS-CoV-2 llegue e infecte nuestras células. En esta investigación además se ha observado que la IgA como IgG también juegan un papel opsonizante que muchas veces se vuelve en contra y llega a promover infecciones. En este proceso de defensa para entregarlos a los macrófagos el SARS Cov 2 existe el ADE que es un mecanismo adicional que permite que los anticuerpos opsonizantes llamados (no neutralizantes) actúen como una puerta de entrada para esta recepción del virus utilizando los receptores FC de membrana para realizar esta actividad.

Las IgG son inmunoglobulinas opsonizantes fuertes es el fagocito profesional que internaliza el virus, genera a su vez una fagolisosoma y lo daña y eliminan estas son respuestas inadecuadas a la infección por SARS-CoV-2; estudios recientes muestran que existen cambios conformacionales que permitirían a los macrófagos a través de sus receptores Fc un comportamiento anormal de anticuerpos neutralizantes como resultado de la actividad del isotipo IgA2 con la proteína S viral.

En situaciones anormales se favorece la entrada de virus e incluso se lo elimina esto ocurre por neumonías previas que puede llevar a la sobrepoblación de las células B de memoria encargadas de la producción de anticuerpos opsonizantes (28). Esto puede hacer que la progresión natural de un paciente a un pronóstico patológico moderado sea difícil o crítica. Este proceso se ha descrito previamente para la influenza, el VIH, el dengue e infecciones virales donde los anticuerpos opsonizantes juegan un papel fundamental (28) y manifestaría que la exposición previa a epítopos de infecciones similares con diferentes características locales reacciona de forma cruzada con la letalidad diferencial del SARS-CoV-2 en diferentes países, además de la mortalidad variable de las cepas revisadas al momento que posee el virus.

Además, se ha observado que los adultos mayores desarrollan con más facilidad ADE porque es más probable que hayan estado expuestas a más infecciones pulmonares (16). La diferencia entre linfocitos B y los linfocitos T, Realizando la investigación de linfocitos neutralizantes la proteína no se detecta fácilmente y parece estar conservada en las secuencias intactas en los coronavirus α y β anteriores. muchos otros tardan más de lo esperado. Como es lógico se produce falta de respuesta natural de linfocitos B de memoria de reacción cruzada y confirmación de respuestas que se plantean Tabla 1.

El virus del SARS-CoV-2 transmitido por aerosoles respiratorios se había señalado al entrar a las células epiteliales nasales en el tracto respiratorio superior se une a estas (TRS) mediante el receptor ACE-2, (100) replicándose y propagándose localmente, produciéndose la infección de las células ciliadas en las vías respiratorias de conducción (101). Esta situación ocurre en un par de días y la respuesta inmune producida en esta fase se considera limitada. Aunque las personas poseen una carga viral baja en esta fase, los individuos son altamente infecciosos y el virus fácilmente puede detectarse en una prueba de PCR por

hisopado nasal aseverando así si posee o no la enfermedad (19).

El SARS-CoV-2 migra desde el epitelio nasal hacia el TRS a través de las vías respiratorias. Los síntomas que inmediatamente aparecen fiebre, malestar general y tos seca. Se da una gran respuesta inmunológica que involucra la liberación del ligando 10 de quimiocinas con motivos CXC (CXCL-10) además de encontrarse interferones (IFN- β e IFN- λ) dentro de las células patológicas que están infectadas por el virus (102). Se ha observado que gran parte de los enfermos no llegan a una fase más grave porque se ha observado que la respuesta inmunitaria generada detiene en la gran mayoría de los casos la transmisión de la enfermedad (26).

En situaciones normales esta enfermedad se caracteriza, por ser una respuesta global y coordinada entre diferentes elementos celulares, moleculares y humorales del sistema inmunitario para llegar a destruir la presencia del virus y crear en la célula memoria antigénica. A pesar de esto, el SARS-CoV-2 es capaz de inducir y así mismo alterar un comportamiento inapropiado del sistema inmunitario que puede determinar el curso del paciente de manera grave, crítica e incluso fatal.

La fase de desarrollo o incubación es el período transcurrido entre la exposición al virus hasta el inicio de los síntomas que se produce en 5 a 6 días, aunque se conoce de casos que llegaron hasta 14 días para la producción de la enfermedad. En esta etapa, estamos frente al tiempo 'presintomático', las personas infectadas pueden ser contagiosas y transmitirse el virus a personas que están sin la enfermedad (26). Los enfermos con SARS-CoV-2 tienen en su mayoría entre 40 y 70 años, y como lo habíamos referido anteriormente poseen fiebre, dolores corporales, disnea, malestar general y tos seca, aunque los pacientes pueden presentar una enfermedad asintomática, y muy sintomática dividiéndose en tres formas que son leve, moderada o grave (106). Existen enfermos que pueden presentar signos y síntomas gastrointestinales siendo los que predominan dolor abdominal, vómitos y heces blandas (107). Los efectos colaterales severos son observados en pacientes que llegan a "tormenta de citoquinas"

Las investigaciones indican que la mayor infiltración de neutrófilos inmaduros y/o disfuncionales contribuye al desequilibrio de la respuesta inmunitaria de los pulmones en los casos mucho más críticos. La infección del epitelio respiratorio por

SARS-CoV-2 conduce a la secreción celular de múltiples citocinas, quimiocinas y patrones moleculares asociados a la lesión (PMAL) (71). El análisis transcripcional del líquido de lavado bronco alveolar (BALF) de pacientes con SARS-CoV-2 informó niveles altos de CXCL-2 y CXCL-8, quimiocinas que facilitan el reclutamiento de PMN en el sitio de la infección (72).

Aunque los neutrófilos podrían tener una función protectora, su activación extensa y prolongada puede provocar efectos perjudiciales en los pulmones y provocar neumonía y/o SDRA (73). La neutrofilia coincide con la lesión pulmonar en pacientes críticos con SARS-CoV-2 (42). Los neutrófilos desempeñan un papel fundamental en el desarrollo del SDRA causado que se origina como una gripe (58). En el SARS-CoV-2, la acumulación de neutrófilos genera moléculas tóxicas que podrían contribuir a la fisiopatología del SDRA (74) por lo tanto, el estrés oxidativo excesivo inducido por la infiltración de PMN está relacionado con el daño alveolar, la trombosis y la gravedad con el virus del SARS-CoV-2 (40). Además de la formación de ERO, la elastasa de neutrófilos se ha comprometido en pacientes con SARS-CoV-2 y agravamiento de estos (76).

Esta enzima proteolítica, que se almacena en gránulos azurófilos, se secreta para degradar antígenos. Sin embargo, un desequilibrio de la elastasa y otras proteinasas induce daño en la barrera alvéolo- capilar, lo que resulta en daño tisular y formación de edema (77). Además, los neutrófilos persistentemente activados contribuyen a mantener el estado inflamatorio permanentemente en los pulmones mediante la expulsión de citoquinas, como se observa en las infecciones por MERS y SARS-CoV-1 (78). Los neutrófilos generan una hiper-inflamación esto sucede cuando los mismos poseen una mayor desgranulación con expulsión de los gránulos primarios y liberación de citocinas inflamatorias, causando daño intenso en el organismo del paciente generando un mayor daño citopático (70).

Las muestras para realizar las pruebas PCR deben ser recogidas del tracto respiratorio superior a través de hisopos nasofaríngeos y orofaríngeos y del tracto respiratorio inferior a través de esputo expectorado y lavado bronco alveolar (solo para pacientes con ventilación mecánica). Luego de ser almacenadas a 4°C, mediante transcripción inversa se realiza la amplificación del material genético viral que nos permite el estudio del virus (19) que lleva a la síntesis del ADN de doble cadena a partir

del ARN del virus en estudio con la técnica de PCR con transcripción inversa (RT-PCR) o también puede ser por RT-PCR en tiempo real (108). Por último, las fracciones obtenidas del código genético del SARS-CoV-2 se emparejan mediante la amplificación que esta técnica (19).

En casos de resultados positivos y para monitorear la eliminación viral se debe repetir la prueba cabe señalar que la sensibilidad de estas pruebas llega alrededor del 53,3 % se los ha podido confirmar efectivamente con hisopados orofaríngeos positivos, y alrededor del 71 % de los pacientes resultan positivos a la RT-PCR con muestras de esputo (109). Cabe señalar que los resultados de la RT-PCR suelen mostrar positividad incluso después de 2 a 8 días (110). Una prueba de anticuerpos sirve para conocer la presencia de estos como resultado de una infección. Las pruebas de anticuerpos poseen mucha significancia para la medición de la agresividad del COVID-19. A pesar de las numerosas pruebas de anticuerpos diseñados hasta la fecha, las pruebas serológicas tienen limitaciones en cuanto a especificidad y sensibilidad, y los resultados de los exámenes de las diferentes pruebas varían. Sin embargo, los laboratorios más relevantes mundialmente han desarrollado una prueba de anticuerpos cuya especificidad es superior al 99 % y una sensibilidad del 96 %, identifican una infección anterior por SARS-CoV-2.

Las pruebas de anticuerpos pueden ser fundamentales en la vigilancia de base amplia de COVID-19 y evaluar la inmunidad conferida por la infección o la vacunación. Actualmente hay investigaciones en curso para determinar los aspectos cuantitativos y cualitativos de los anticuerpos con respecto a la protección contra una futura infección por SARS-CoV-2 y la duración de la protección. (19). En todos los pacientes hospitalizados hay que monitorear el estado del paciente de ahí que la biometría hemática, panel metabólico completo, pruebas de función renal y hepática, el panel de coagulación los biomarcadores inflamatorios de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR), ferritina, lactato deshidrogenasa, dímero D y procalcitonina. Si bien, su importancia pronóstica en COVID-19 no está clara (19) se hace necesario la monitorización continua de las mismas.

El recuento de glóbulos blancos normal o disminuido (linfopenia), alerta de la gravedad de la patología. A todo esto, si tenemos niveles elevados de, proteína C reactiva, creatinaquinasa y sus fracciones muscular (MM) y cardíaca (MB), el

aspartato aminotransferasa AST y alanina aminotransferasa ALT (19) alertan de la gravedad del paciente. Se puede observar niveles elevados de dímero D y una proporción elevada de neutrófilos a linfocitos, se visualiza también anomalías de la coagulación en casos graves y aumento del tiempo de protrombina y la razón internacional normalizada (111).

CAPITULO III

MATERIALES Y METODOS

3.1. Enfoque y tipo de investigación.

La presente investigación tuvo un enfoque cuantitativo, debido a que se recolectaron y analizaron datos numéricos obtenidos de historias clínicas y exámenes de laboratorio de pacientes con diagnóstico de COVID -19 permitiendo la medición y análisis de las variables de estudio. El enfoque metodológico del trabajo es cuantitativo, debido a que se determinaron los valores obtenidos en la biometría hemática de los Neutrófilo y Linfocitos séricos en pacientes ingresados a UCI con diagnóstico SARS-CoV-2 a los cuales se les determino su INL.

3.2 Tipo de investigación.

El estudio fue observacional porque el investigador no modifico ni intervino en la exposición y evolución de los sujetos, analítico y retrospectivo ya que se analizaron datos previamente registrados de tiempos pasados que ocurrieron antes de iniciar la investigación.

Asi mismo fue correlacional / asociativo porque compara los pacientes fallecidos y no fallecidos buscando asociaciones entre variables además analiza y describe relaciones, entre el Índice Neutrófilo/Linfocitos séricos y mortalidad de pacientes críticos con COVID-19

3.2. Diseño de Investigación y Muestreo

La población diana estuvo compuesta por pacientes críticos con SARS- CoV-2 atendidos en la unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Teodoro Maldonado Carbo en el año 2020 al 2021 que constituyo nuestro Universo de estudio, se realizó un muestreo aleatorio sistemático la información provino de una base de

datos de pacientes que ingresaron con Diagnóstico de Covid comprobado con el análisis de exudado faríngeo positivo con la prueba molecular de Reacción en Cadena de Polimerasa que incluyó a 303 pacientes confirmados con infección por SARS-CoV-2. El conjunto de datos analizado estuvo constituido por variables demográficas y hematológicas, recopiladas dentro de su estadía hospitalaria. La población de estudio comprendió tanto a pacientes fallecidos como a sobrevivientes, lo que permitió realizar un análisis comparativo entre ambos grupos.

Variables de estudio

- Variable dependiente (desenlace): mortalidad del paciente, registrada en la base como una variable dicotómica (Sí/No).
- Variable independiente principal: índice neutrófilo/linfocito (INL), considerado tanto en su forma continua como en su forma dicotómica, estableciendo un punto de corte en $INL > 5$, de acuerdo con la evidencia clínica disponible.
- Covariables: edad (años), sexo (masculino/femenino) y parámetros hematológicos adicionales (recuento total de leucocitos, neutrófilos, linfocitos).

Se selecciono una muestra de 303 pacientes que fueron ingresados con diagnóstico SAR COV2.

Criterios de inclusión

Pacientes con prueba PCR positiva para SARS-CoV-2

Pacientes ingresados a Unidad de Cuidados Intensivos

Pacientes que se les realizó biometría Hemática Completa

Criterios de exclusión

Pacientes en cuya Biometría hemática los resultados no contemple los valores de Neutrófilos y Linfocitos.

3.3. Métodos técnicas e instrumentos de recolección de datos

En la presente investigación se desarrollo bajo el método científico ya que se sigio un proceso sistemático, ordenado y objetivo para la recoleccon, su analisis respectivo

además su interpretación de los datos. Se utilizó el método lógico deductivo este método para realizar una evaluación donde se identificó de manera lógica los antecedentes ya que se siguieron pasos tanto en la investigación y su desarrollo, siendo conocimientos generales y evidencia científica previamente establecida las alteraciones hematológicas que se producen en pacientes que tienen diagnóstico de COVID-19, para luego poder analizar el comportamiento y asociación para determinar lo sucedido en la población en estudio permitiendo llegar a ideas y conclusiones.

Se aplicó la técnica de observación indirecta, consistió en recolectar datos sobre un fenómeno sin observarlo directamente, es decir, a través de registros que se los obtuvo del sistema de las Historias Clínicas y de laboratorio. No hay una interacción directa entre el investigador y el sujeto o fenómeno observado. Por lo tanto, lo más importante para este método es la habilidad para encontrar, seleccionar y analizar la información disponible. Se usó por lo tanto esta técnica de documentos y registros, mediante la revisión con la tabulación de estos datos se determinó el índice de neutrófilos linfocitos y además recogiendo el dato de si vivió o murió el paciente, certificar la validez de este Índice Neutrófilos linfocitos para predecir la mortalidad del paciente. Las cifras obtenidas se las interpretaron de una manera más específica y detallada; aplicando pruebas de tabulación sencillas y específicas que nos proporcionen los datos buscados.

3.4. Procedimiento para la recolección de datos.

Para generar el estudio se solicitó previamente a las autoridades de la Institución y con el aval, y autorización correspondiente de los médicos especialistas jefes de unidad de las áreas de Cuidados Intensivos y Patología Clínica, se obtuvo el permiso correspondiente por parte de la Coordinación de Investigación, encargada de otorgar permiso en los procesos de Investigación en el Hospital donde se realizó la investigación.

Se elaboró la ficha de recolección de información para la validación del Índice neutrófilos linfocitos y predecir mortalidad en pacientes con COVID, fue validado por 03 expertos en el área, que laboran en instituciones de Salud del Ecuador, a quienes se les requirió la revisión del instrumento en concordancia con los objetivos

de la investigación. Se adjunta en anexos el documento ficha de recolección de datos.

Luego se realizó revisión de las Historias clínicas y registros de laboratorio de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión que los establecimos en la investigación, los datos fueron plasmados en la ficha de recolección, donde se recolectaron los datos que incluyo edad, sexo, prueba de PCR y toda la formula leucocitaria, incluidos el contaje de leucocitos esto con el objetivo de verificar si los datos estaban correctos con los porcentajes absolutos y relativos de los mismos, además se identificó si el paciente sobrevivió o falleció, se ingresó todos los datos en una base de datos que posteriormente permitió el análisis estadístico respectivo.

3.5 Plan de análisis y procesamiento de datos

Los datos obtenidos fueron ingresados a una base de datos de Microsoft Excel para luego ser procesados usando el software de R Studio.

Se calcularon porcentajes para las variables categóricas, y medidas de tendencia central y dispersión (media, desviación estándar, mediana y rango intercuartílico) para las variables continuas.

1. Análisis bivariado: Se realizaron comparaciones entre pacientes fallecidos y no fallecidos. Para variables categóricas se aplicó la prueba de Chi cuadrado (χ^2) de Pearson o, en su defecto, la prueba exacta de Fisher cuando las frecuencias esperadas fueron menores de 5. Para variables continuas se utilizó la prueba de Mann–Whitney, dado que no se asumió normalidad en la distribución.
2. Asociación primaria (INL > 5 y mortalidad): Se construyó una tabla de contingencia 2x2 con el fin de calcular la odds ratio (OR) cruda con intervalos de confianza al 95% (IC95%). De forma complementaria, se estimaron el riesgo absoluto, la diferencia de riesgos y el riesgo relativo (RR).
3. Modelamiento multivariable: Se ajustó un modelo de regresión logística binaria, considerando la mortalidad como desenlace y el punto de corte INL > 5 como variable predictora principal. Se incorporaron además la edad y el sexo como covariables de ajuste, dado su relevancia clínica y epidemiológica. Se reportaron los coeficientes en términos de OR ajustadas (aOR) con IC95% y valores p.

4. Evaluación del modelo: La capacidad discriminativa del modelo fue evaluada mediante la curva ROC y el cálculo del área bajo la curva (AUC).

Los resultados obtenidos se los presento en tablas y gráficos estadísticos para generar mayor comprensión, análisis e interpretación de la investigación.

3.6. Aspectos éticos

En la presente investigación, se respetó cada uno de los principios éticos:

Autorización: Consentimiento para utilizar la información del estudio. En este caso el consentimiento para el acceso y uso de la información fue requerido mediante documento a las autoridades del Hospital.

Confidencialidad: La información que se obtuvo en la investigación servirá para los fines señalados. Se respeto la privacidad de los pacientes garantizando el anonimato de los datos

Credibilidad: Por ninguna circunstancia se falsearon los resultados, ni los datos obtenidos, respetándose el valor de la verdad investigada. Lo que será demostrado en caso necesario.

Conformabilidad: Los resultados pueden ser confirmados por quien lo desee, siguiendo la misma metodología y aplicando el mismo instrumento.

Auditabilidad: Los resultados que se obtuvieron contara con el apoyo de las máximas autoridades de la Institución además se considera que esta investigación puede servir para otras investigaciones y ser confirmados al ser verificados los datos.

En la presente investigación, se respetarán cada uno de los principios éticos:

Se respetará la privacidad de los pacientes garantizando el anonimato de los datos de estos previo a su ejecución, se deberá contar con la aprobación de la Unidad de Patología Clínica, la Coordinación de Investigación y el Comité de Bioética de la institución donde se realizará el trabajo (Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo).

CAPITULO IV

RESULTADOS Y DISCUSION

4.1. RESULTADOS

4.1.1. Descripción de las características demográficas y clínicas de los pacientes

La base incluyó los 303 pacientes del estudio. La edad media fue de aproximadamente 63.29 años con una desviación estándar de 19.07 años, el paciente de mayor edad con Covid tenía 94 años y el más joven era menor a un año. La muestra fue de 187 hombres 61.72% y el 38,28% mujeres.

La Tabla 1 a continuación presenta los descriptivos globales de la muestra.

Tabla 1 Descriptivos Generales

Variable	Media +- DE / Categoría	Mediana [RIQ]
Edad	63,29 ± 19,07	67 [0,94]
Leucocitos	26,83 ± 231,94	11,56 [0.130,4048.00]
Neutrofilos	11,71 ± 8,76	9.91 [0.05,64.30]
Linfocitos	1,22 ± 1,29	0.84 [0.03,12.51]
Monocitos	0,78 ± 9,07	0.49 [0.01,47.00]
Eosinofilos	0,11 ± 0,39	0.02 [0,6.02]
Basofilos	0,04 ± 0,98	0.03 [0,0.90]
Revisión de fórmula	13,72 ± 9,07	11.56 [0.13,67.33]
INL	23,63 ± 52,37	13.18 [0.33,780]
Sexo	F:116 (38,28%); M:187 (61,72%)	-
Fallecido	No:156 (51,49%); Si:147 (48,51%)	-

4.1.2 Determinación y análisis de los valores del índice neutrófilo linfocito en pacientes fallecidos y no fallecidos

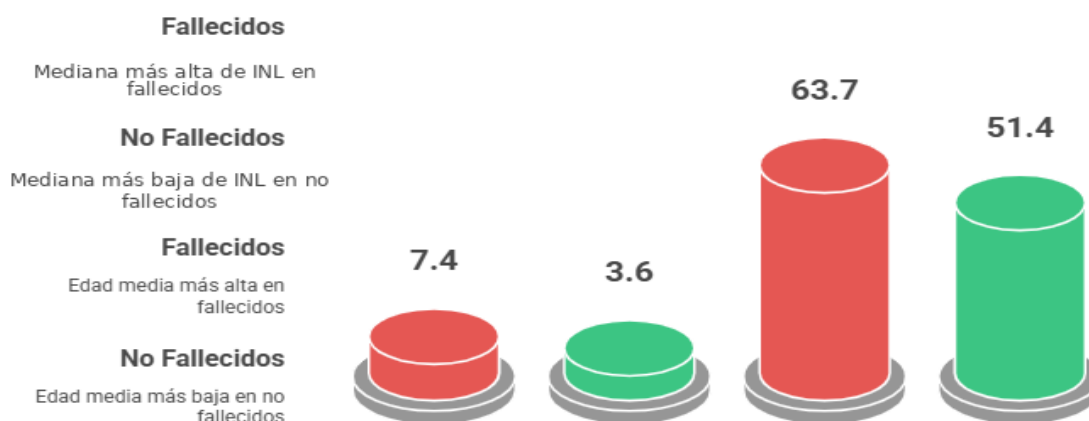
En el análisis bivariado (**Tabla 2**):

Los pacientes fallecidos presentaron una mediana más alta del índice INL (7.4 [4.9–12.6]) en comparación con los no fallecidos (3.6 [2.1–6.0]; $p < 0.001$).

La proporción de pacientes con $INL > 5$ fue significativamente mayor en el grupo fallecido (59.81%) que en el grupo no fallecido (19.04%; $p < 0.001$).

La edad también fue mayor en los fallecidos (63.7 ± 15.9 años) frente a los sobrevivientes (51.4 ± 17.0 años; $p < 0.001$).

Comparación de INL y Edad entre Grupos de Pacientes



Asociación entre $INL > 5$ y mortalidad

En la tabla 2x2 (Tabla 3):

Tabla 2 Tabla de Contingencia INL vs Desenlace

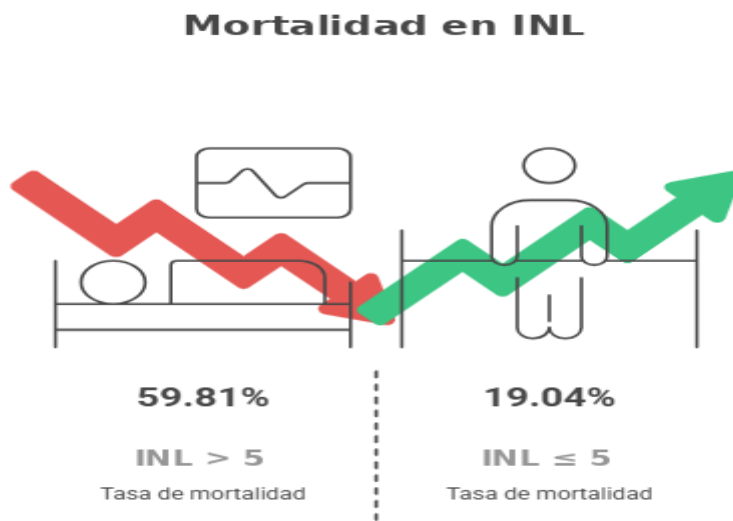
INL/Fallecido	No	Si
Mayor	88	131
Menor	68	16

- Mortalidad en $INL > 5$: 59.81%.
- Mortalidad en $INL \leq 5$: 19.04%.
- OR cruda = 6.24 (IC95%: 3.47–11.84; $p < 0.001$).

- Diferencia de riesgos = 40.77 puntos porcentuales.
- Riesgo relativo = 3.14.

Se observa que el OR se aleja cada vez más del 1 y el riesgo relativo es bajo por eso es un evento frecuente.

4.1.3 analizar la asociación entre el índice neutrófilo linfocito y la mortalidad intrahospitalaria



Esto confirma una fuerte asociación entre un INL elevado y la mortalidad, no solo existe una asociación entre el desenlace y el INL, el valor del tamaño del efecto (Cramer) = 0.3 indica que la asociación entre las dos variables es moderada.

Modelo de regresión logística ajustado

En el modelo parsimonioso (edad, sexo y INL > 5) (**Tabla 4**):

Tabla 3 Modelo logit

Variable	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)
(Intercept)	-2.685	0.532544	-5.042	4.6e-07 ***
EDAD	0.022146	0.007639	2.899	0.00374 **
INDICE.NEUTROFILO./LINFOCITO	1.598	0.320343	4.991	6.0e-07 ***

La edad y el INL resultaron ser variables significativas ($p < 0.01$) para predecir el desenlace de una persona enferma de COVID.

- INL > 5: OR = $\exp(1.59) = 4.9$: Tener un INL > 5 se asocia con 5 veces mayor probabilidad de fallecer.
- Edad: cada año adicional aumentó la probabilidad de fallecer en un 2%.
- Sexo no mostró asociación significativa ($p = 0.39$).

Predictores del desenlace de COVID-19

Aumento de las probabilidades de mortalidad con INL
5



Aumento de la mortalidad por cada año adicional de
edad

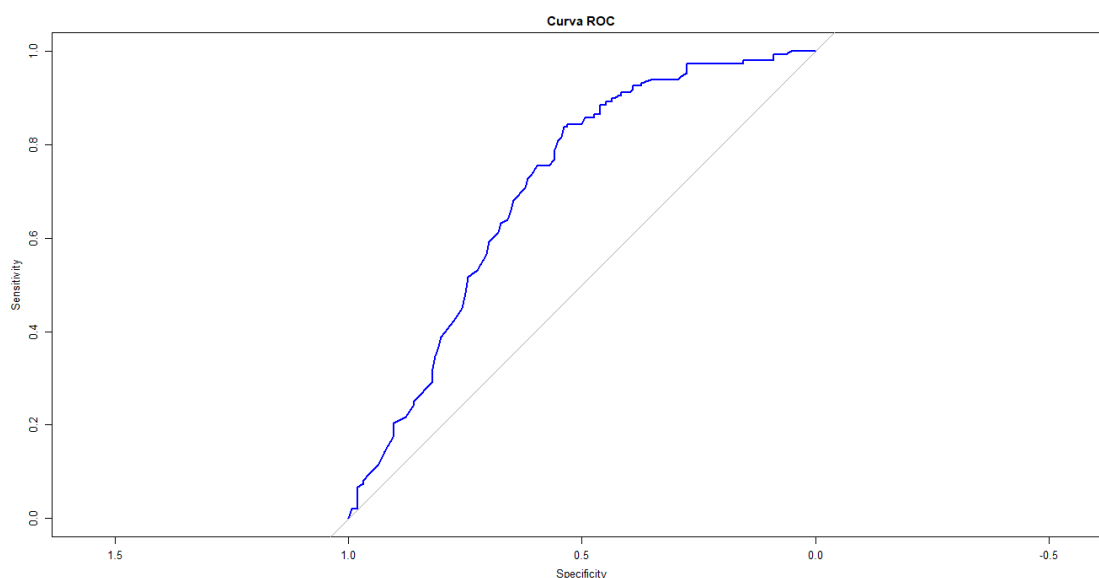


Desempeño del modelo

Al disminuir el umbral de clasificación de 0.5 a 0.361, el modelo mostró la siguiente matriz de confusión: TN = 70, FP = 86, FN = 16, TP = 131. En términos globales, la exactitud fue 0.663 (IC95%: 0.607–0.716), superior a la *No Information Rat* (0.515; $p = 1.19 \times 10^{-7}$), con un índice Kappa de 0.335, lo que indica un acuerdo moderado más allá del azar. La prueba de McNemar resultó significativa ($p = 8.37 \times 10^{-12}$), evidenciando asimetría en los errores de clasificación (mayor proporción de falsos positivos que de falsos negativos).

Respecto a la clase positiva (fallecido), el modelo alcanzó una sensibilidad de 0.891 y una especificidad de 0.449; los valores predictivos fueron PPV = 0.604 y NPV = 0.814. La *balanced accuracy* fue 0.670. Estos resultados muestran un desplazamiento deliberado hacia la detección (alto *recall*) de casos de mortalidad, reduciendo los falsos negativos (16) a costa de un incremento de falsos positivos

(86). En contextos clínicos donde el costo de omitir un caso verdadero de alto riesgo es sustancial, este patrón puede ser preferible para el triaje y la toma de decisiones tempranas.



La curva ROC del modelo mostró un desempeño aceptable, con $AUC = 0.71$. El umbral clínico seleccionado (0.361) priorizó la sensibilidad (0.89) sobre la especificidad (0.45), en concordancia con la estrategia de minimizar falsos negativos en el triaje. El índice de Youden en dicho punto fue 0.34, y las métricas asociadas incluyeron $PPV = 0.60$ y $NPV = 0.81$.

4.2. DISCUSIÓN.

Para evaluar el factor predictivo más útil para la enfermedad crítica causada por SARS-CoV-2, Liu y cols., (9) en Beijing, China, estudiaron prospectivamente 61 pacientes que contrajeron por COVID-19 y 54 pacientes como cohorte de validación. Logrando obtener el valor predictivo de enfermedad crítica se realiza mediante análisis de regresión.

Cabe señalar que el INL se identificó como un factor de riesgo independiente de enfermedad crítica en enfermos con infección por COVID-19. Tuvo un área bajo la curva operativa del receptor de 0,849 (IC95 %, 0,707 a 0,991) en la cohorte de derivación y 0,867 (IC95%: 0,747 a 0,944) en la cohorte de validación, las curvas de calibración se ajustaron bien y las curvas de decisión y de impacto clínico mostraron que el INL poseía un alto beneficio neto estandarizado.

El nivel de incidencia de enfermedad crítica fue del 9,1 % para pacientes de ≥ 50 años. Se predijo que el 50% de los pacientes con edad ≥ 50 años y un INL $\geq 3,13$ generarían un estado crítico. En Ehime, Japón, Higaki y cols. (125) investigaron las implicaciones clínicas del INL en 601 pacientes con COVID-19 complicado con enfermedades cardiovasculares y/o sus factores de riesgo con valores basales del INL que se encontraban registrados en la base de datos CLAVIS-COVID, los que se clasificaron en cuartiles (Q1, Q2, Q3 y Q4) y se compararon los parámetros demográficos y clínicos entre los grupos. El análisis de supervivencia se realizó mediante el método de Kaplan- Meier. El rendimiento de diagnóstico de los valores del INL de referencia y de seguimiento se probó mediante el análisis de la curva característica operativa del receptor (ROC). El mapeo bidimensional de las características de los pacientes se realizó mediante la incrustación de vecindad estocástica t (t-SNE).

La mortalidad hospitalaria se vio que aumentó significativamente con un aumento en el cuartil de INL basal (Q1 6,3 %, Q2 11,0 %, Q3 20,5 % y Q4 26,6 %; $p < 0,001$). La mortalidad que se registro acumulado aumentó a medida que aumentaba el cuartil de la INL basal. La prueba de rangos logarítmicos apareados reveló diferencias significativas en la supervivencia para Q1 frente a Q3 ($p = 0,017$), Q1 frente a Q4 ($p < 0,001$), Q2 frente a Q3 ($p = 0,034$) y Q2 frente a Q4 ($p < 0,001$). Sin embargo, la INL inicial no se identificó como un factor pronóstico independiente utilizando un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox multivariable. El área bajo la curva para predecir la muerte hospitalaria según el INL inicial fue solo de 0,682, mientras que el del INL de seguimiento fue de 0,893. El mapa de pacientes bidimensional con t-SNE mostró un grupo caracterizado por una alta mortalidad con INL alto en el seguimiento, pero estos no necesariamente se superpusieron con la población con INL alto al inicio del estudio.

Para identificar factores de riesgo y predictores de pronóstico en cohortes de pacientes con SARS-CoV-2, en Wuhan, China, Cheng y cols., (126) incorporaron a 456 adultos con COVID-19 de enfermedad de gravedad y estado moderada, diagnosticados mediante RT-PCR cuantitativa y hospitalizados. Los resultados principales fueron la progresión de un estado moderado a grave o crítico y la muerte, el 55,0% tenían mal pronóstico. El análisis de regresión logística

multivariable identificó un mayor INL al ingreso (OR 1,032, IC 95% 1,042-1,230, p 0,004) y proteína C reactiva (PCR) más alta al ingreso (OR 3,017, IC 95% 1,941 - 4,690, p < 0,001) se asociaron a un aumento de OR de mal pronóstico. El área bajo la curva (ABC) de la característica operativa del receptor para INL y PCR en la predicción de la progresión a la condición crítica fue de 0,77 (IC 95% 0,694-0,846, p < 0,001) y 0,84 (IC 95% 0,780-0,905, p < 0,001), con un valor de corte de 2,79 y 25,95 mg/L, respectivamente. El ABC de INL y PCR en la predicción de muerte fue de 0,81 (IC 95% 0,732-0,878, p < 0,001) y 0,89 (IC 95% 0,825-0,946, p < 0,001), con un valor de corte de 3,19 y 33.

En Zhejiang, China, Yang y cols. (111), para acumular pruebas que indiquen el papel clave que desempeña la inflamación generada por SARS-CoV-2. Investigaron y compararon la edad, el INL, el índice de linfocitos a monocitos (ILM) y el índice de plaquetas a linfocitos (IPL) y PCR en 93 pacientes con COVID-19 confirmado por laboratorio en Jiangxi, China. La mediana de edad fue de 46,4 años, y 37 casos fueron del sexo femenino, la elevación del INL y la edad se relacionaron de manera significativamente con la intensidad del cuadro.

El análisis logístico binario identificó que el INL elevado (HR 2,46, IC 95% 1,98-7) y edad (HR 2,52, IC 95% 1,65-4,83) eran factores independientes de un deficiente resultado. El INL se observó se generó el área bajo la curva más grande α 0,841, con la mayor especificidad (63,6%) y sensibilidad (88%). En la búsqueda de un marcador de pronóstico confiable de la gravedad de la enfermedad, Haghjooy-Jaanmard y cols. (127), investigaron las características clínicas y los hallazgos de laboratorio de 508 pacientes con COVID-19 con RT-PCR positiva confirmada, en Isfahán, Irán. El 9,7% se encontraban en estado grave, la edad fue significativamente mayor que la de los pacientes considerados no graves ($56,8 \pm 17,1$ años) (p < 0,0001). El 39% de los pacientes tenían al menos una enfermedad o trastorno subyacente.

La patología vascular coronaria y la diabetes mellitus fueron más frecuentes en los pacientes graves, aunque no fue significativamente diferente de los casos leves (p > 0,05). La tasa de mortalidad en pacientes graves fue significativamente mayor que en los otros casos (60% vs. 4,1%; p < 0,0001). Controlando la edad y el sexo, un

INL > 6.5 aumenta la probabilidad de gravedad de la enfermedad en 4 veces. Un INL > 6.5 aumenta la probabilidad de muerte alrededor de 1.8 veces después de los ajustes por edad y sexo, el valor medio de leucocitos entre los pacientes graves fue superior al de los no graves.

En Harbin, China, Wang y cols. (128) en un estudio exploratorio para establecer si IINL y el índice plaquetas a linfocitos (IPL) están asociadas con el desarrollo de muerte en pacientes con COVID-19 estudiaron 131 pacientes diagnosticados con COVID-19 de los cuales 91,8% fueron dados de alta y 9,2% fallecieron. El análisis reveló que el INL al ingreso fue observado elevado para los no sobrevivientes, en comparación con los sobrevivientes ($P < 0,001$). El INL de 3,338 se asoció con mortalidad por cada una de las causas, con una sensibilidad del 100,0% y una especificidad del 84,0 % (área bajo la curva (ABC): 0,963, intervalo de confianza (IC) del 95 % 0,911-1,000; $P < 0,001$). En vista de la pequeña cantidad de muertes ($n = 12$) en el estudio, un IINL de 2,306 podría tener un valor potencial para ayudar a los médicos a identificar enfermos con COVID-19 grave, con una sensibilidad del 100,0 % y una especificidad del 56,7 % (ABC: 0,729, IC 95% 0,563-0,892, $P = 0,063$).

Basbus y cols (129) en Buenos Aires, Argentina, analizaron el valor pronóstico del INL en un trabajo realizado para revisar la enfermedad producida por SARS-CoV-2 fue un estudio caso control en una población de 131 pacientes, se examinaron las características poblacionales, la asociación del $INL \geq 3$ con grave infección por SARS-CoV-2 y mortalidad. Respecto a la edad, la mediana fue 52 años, un 54% fueron varones. Se encontraron criterios de gravedad en 21 y 9 necesitaron ventilación asistida, la muerte llegó al 7%. El 81% de los pacientes graves presentó $INL \geq 3$ y el 33% de los enfermos leves (OR = 8.74. IC del 95%: 2.74-27.86; $p < 0.001$). se observa que hipertensión y edad son factores de agravamiento de la enfermedad. El 77.7% de los fallecidos tuvieron un $INL \geq 3$ ($p = 0.03$). Se concluyó que el INL, permitía el pronóstico temprano y que además era altamente accesible y con bajo costo.

Para establecer la ventaja de conocer si el INL como alerta de gravedad de la infección por SARS-CoV-2, Escobar y cols. (130) realizaron un estudio de casos y controles, con 310 casos consecutivos atendidos en el hospital Nacional, en

Paraguay, entre enero a julio de 2021. La diferencia del INL resultó 11,71 en casos vs 7,09 en controles ($p < 0,0001$), con un OR 5,08 de posiblemente pueda llevar a una neumonía grave en los pacientes con $INL > 3$. Se concluyó que el INL predice el desarrollo de una enfermedad como es la neumonía grave a SARS-CoV-2.

Martínez y cols., en Chile, (131) para establecer la precisión diagnóstica de la proporción de neutrófilos a linfocitos (INL) para predecir la necesidad de Ventilación mecánica invasiva (VMI) y la supervivencia entre pacientes con SARS-CoV-2 confirmado y comparar esta precisión con otras pruebas de laboratorio, establecen un estudio de cohorte esto se realiza en una población de 112 pacientes hospitalizados. Se conocieron predictores clínicos, demográficos además de laboratorio, incluidos LDH, proteína C reactiva, recuentos absolutos de linfocitos, ferritina sérica y INL.

Los análisis estadísticos se realizaron utilizando curvas de características operativas del receptor (COR), que a su vez se compararon utilizando el método descrito por Hadley y McNeil, 22 pacientes requirieron VMI durante su estancia y 28 fallecieron. El INL mostró una buena precisión diagnóstica en la detección de pacientes que requerirían VMI (ABC 0,70, IC 95% 0,57-0,86) o fallecieron cuando los mismos estaban hospitalizados (ABC 0,83; IC95% 0,75- 0,91). Un valor de $\geq 5,5$ tuvo especificidad del 73.1% y una sensibilidad del 80,8% para la detección de pacientes fallecidos durante su estancia. Se consideró que el INL mostró propiedades de diagnósticas favorables y desfavorables en pacientes con SARS-CoV-2.

Su extensa disponibilidad, así como bajo costo, son características deseables que podrían facilitar su implementación en la práctica. En Perú Vélez-Páez (132), determinó la capacidad para predecir muerte de varios parámetros hematológicos e inmunológicos-inflamatorios en pacientes con SARS-CoV-2 en estado crítico, a la altura de 2850 msnm, para lo cual analizaron 223 pacientes con graves con VMI, ingresados en una UCI en un periodo comprendido entre 16 meses.

Se determinaron variables inmunoinflamatorias: interleucina (IL- 6), dímero D, lactato deshidrogenasa (LDH), ferritina y variables hematológicas como el volumen plaquetario medio (MPV), relación MPV/plaquetas y relación neutrófilos/linfocitos

(INL). Las áreas bajo la curva ROC (ABC) para conocer la mortalidad en pacientes críticos fueron: INL a las 24 h 0,676 (0,601-0,752) y 72 h 0,672 (0,597-0,747), LDH a las 48 h 0,613 (0,521-0,705); IL-6 a las 24 h 0,636(0,5590,713). Estas mostraron un *cut off* de 11 pg/ml, 781 U/L, 22 y 14, respectivamente. En el estudio multivariado se determinó, IL-6 a las 24 h > 11 pg/ml tuvo (HR 6,15), INL a las 24 h > 22 (HR 2,52) y INL > 14 a las 72 h (HR 2,82) y LDH a las 48 h > 709 U/L (HR 2,21), ($p < 0,05$). Los índices de ferritina, dímero D y plaquetas no alcanzaron significación estadística.

Se demostró la capacidad pronóstica de mortalidad diaria de IL, LDH e INL que viven a gran altura. También, los estudios realizados definen que INL y LDH como biomarcadores rápidos y de bajo costo en centros de pocos recursos, en donde no se puede medir IL.

A nivel local hay muy pocos estudios como el descrito a continuación Vélez-Páez y cols. (133) observaron que el comportamiento del INL a las 72 horas en la coinfección bacteriana tardía en pacientes con COVID-19 en estado crítico, esto muestra una diferencia estadísticamente significativa ($p: 0,020$) del INL, entre sus valores medios del día de la toma de los cultivos realizados a los pacientes (18,83) y del día de la positividad de este (28,62). Con las consideraciones realizadas se consideró que este biomarcador hematológico podría ser herramienta en el diagnóstico de coinfección bacteriana producida generalmente en estos pacientes

Limitaciones epidemiológicas y estadísticas

Epidemiológicamente la investigación por ser un estudio observacional retrospectivo y la información obtenida en base a las historias clínicas, se observó datos incompletos con errores registrados en la Historia clínica del paciente lo que fácilmente puede dar sesgos de información. Debido al mismo diseño no se puede controlar la recolección inicial de los datos ni asegurar uniformidad en los procedimientos de laboratorio y datos clínicos registrados.

Tamaño muestra considerando que esta fue tomada en una sola Institución, la cantidad fue de 300 pacientes entre vivos y muertos, se puede considerar fue una limitación del estudio, ya que disminuye la extrapolación de los resultados en otros

nosocomios y poblaciones diferentes, disminuyendo la capacidad de detectar asociaciones más robustas entre las variables estudiadas. Todo esto genera menor validez externa, además de menor representatividad, con la disminución de la precisión de las estimaciones.

Desde el punto de vista estadístico unas limitaciones importantes que se debe señalar las variables de confusión no controladas completamente como son comorbilidades asociadas de los pacientes. Cabe señalar que algunas variables presentaron distribución irregular, relacionándose con la capacidad de producir que el poder estadístico se disminuya, con la existencia de intervalos de confianza más amplios y error tipo II, disminuyendo la potencia estadística y las posibilidades de no detectar asociaciones.

CAPITULO V

CONCLUSIONES

1. El índice neutrófilo/linfocito (INL) mostró una asociación estadísticamente significativa con la mortalidad en pacientes con COVID-19, evidenciada por una odds ratio cruda de 6.24 (IC95%: 3.47–11.84; $p < 0.001$) y una odds ratio ajustada de 4.95 en el modelo multivariable. Esto indica que, en esta cohorte hospitalaria, los pacientes con $INL > 5$ presentaron una probabilidad significativamente mayor de fallecer que aquellos con valores ≤ 5 , lo cual respalda su utilidad como marcador de supervivencia en el ingreso.
2. La edad emergió como un factor de riesgo independiente, ya que cada año adicional incrementó la probabilidad de fallecer en un 2%, mientras que el sexo no mostró asociación significativa. Este hallazgo refuerza que el INL es un indicador relevante aun después de ajustar por variables clínicamente importantes.
3. El modelo logístico mostró un desempeño discriminativo aceptable (AUC = 0.71). La decisión de priorizar la sensibilidad (0.89) sobre la especificidad (0.45), mediante la elección de un punto de corte de 0.361, permitió minimizar falsos negativos, lo cual es pertinente en escenarios clínicos donde no detectar a un paciente de alto riesgo tiene consecuencias graves.
4. El diseño transversal analítico permitió identificar asociaciones, pero no establecer causalidad. Por tanto, aunque se observaron mayores probabilidades de mortalidad en pacientes con INL elevado, estos resultados deben interpretarse como evidencia de asociación y no como relación causal directa.
5. Los hallazgos apoyan el uso del INL como herramienta de triaje inicial, especialmente en contextos hospitalarios de alta demanda y limitación de recursos. Su simplicidad, disponibilidad y bajo costo lo convierten en un

parámetro útil para estratificar riesgo y orientar decisiones tempranas en pacientes con COVID-19.

6. Futuros estudios de cohorte o diseños prospectivos son necesarios para confirmar el papel del INL en la predicción de mortalidad, incorporar otras variables de inflamación y mejorar los modelos pronósticos en poblaciones latinoamericanas.

CAPITULO VI

RECOMENDACIONES.

Para la práctica clínica.

- Implementar el cálculo rutinario del INL en pacientes COVID-19son pacientes quienes son ingresados en UCI como herramienta de estratificación de riesgo.
- Establecer protocolo de monitoreo seriado del INL para quienes son hospitalizados por COVID-19 durante hospitalización para identificar cambios tempranos en severidad.

Para investigación futura.

- Realizar estudios prospectivos de cohorte para establecer quienes tienen causalidad temporal entre INL elevado y mortalidad.
- Validar el punto de corte $INL > 5$ en poblaciones ecuatorianas quienes deben ser de otros hospitales y regiones.
- Investigar la utilidad del INL en combinación con otros biomarcadores (dímero D, PCR, ferritina, Interleuquinas 1,6) para establecer con quien o quienes posee una mejor predicción.
- Utilizar esta investigación como precursora de quienes generen nuevas investigaciones del tema o se relacione al mismo.

Para políticas de salud.

- Incluir el INL en guías nacionales de manejo de COVID-19 crítico en especial para quienes luego del análisis pertinente en los diferentes estamentos del Sistema de Salud consideren su utilidad por el bajo costo y disponibilidad universal.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Furman D, Campisi J, Verdin E, Carrera-Bastos P, Targ S, Franceschi C, et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nat Med*. 2019;25(12):1822–32. doi: 10.1038/s41591-019-0675-0. PubMed PMID: 31806905. Publicación electrónica 5 dic. 2019.
2. Imtiaz F, Shafique K, Mirza SS, Ayoob Z, Vart P, Rao S. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *Int Arch Med*. 2012;5(1):2. doi: 10.1186/1755-7682-5-2. PubMed PMID: 22281066. Publicación electrónica 26 ene. 2012.
3. Liu Y-L, Lu J-K, Yin H-P, Xia P-S, Qiu D-H, Liang M-Q, et al. High Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Hemorrhagic Transformation in Acute Ischemic Stroke Patients Treated with Intravenous Thrombolysis. *Int J Hypertens*. 2020;2020:5980261. doi: 10.1155/2020/5980261. PubMed PMID: 32181011. Publicación electrónica 27feb. 2020.
4. Song M, Graubard BI, Rabkin CS, Engels EA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in the United States general population. *Sci Rep*. 2021;11(1):464. doi: 10.1038/s41598-020-79431-7. PubMed PMID: 33431958. Publicación electrónica 11 ene. 2021.
5. Park J-S, Seo K-W, Choi B-J, Choi S-Y, Yoon M-H, Hwang G-S, et al. Importance of prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(48): e13471. doi: 10.1097/MD.00000000000013471. PubMed PMID: 30508975.
6. Jager CPC de, van Wijk PTL, Mathoera RB, Jongh-Leuvenink J de, van der Poll T, Wever PC. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. *Crit Care*. 2010;14(5): R192. doi: 10.1186/cc9309. PubMed PMID: 21034463. Publicación electrónica 29 oct. 2010.
7. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocaña A, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(6): dju124. doi: 10.1093/jnci/dju124. PubMed PMID: 24875653. Publicación electrónica 29 may. 2014.
8. OPS. El exceso de mortalidad asociada a la pandemia de la COVID-19 fue de 14,9 millones de muertes en 2020 y 2021 [Internet]. Washington, DC, Estados Unidos de Norteamérica; mayo 5, 2022. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/5-5-2022-exceso-mortalidad-asociada-pandemia-covid-19-fue-149-millones->

muertes- 2020-2021.

9. 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. PubMed PMID: 32434518. Publicación electrónica 20 may. 2020.
10. Song Z, Xu Y, Bao L, Zhang L, Yu P, Qu Y, et al. From SARS to MERS, Thrusting Coronaviruses into the Spotlight. *Viruses.* 2019;11(1). doi: 10.3390/v11010059. PubMed PMID: 30646565. Publicación electrónica 14 ene. 2019.
11. Guo Y-R, Cao Q-D, Hong Z-S, Tan Y-Y, Chen S-D, Jin H-J, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res.* 2020;7(1):11. doi: 10.1186/s40779-020-00240-0. PubMed PMID: 32169119. Publicación electrónica 13 mar. 2020.
12. Zhong NS, Zheng BJ, Li YM, Poon, Xie ZH, Chan KH, et al. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. *Lancet.* 2003;362(9393):1353–8. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14630-2. PubMed PMID: 14585636.
13. Ge X-Y, Li J-L, Yang X-L, Chmura AA, Zhu G, Epstein JH, et al. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. *Nature.* 2013;503(7477):535–8. doi: 10.1038/nature12711. PubMed PMID: 24172901. Publicación electrónica 30 oct. 2013.
14. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus ADME, Fouchier RAM. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med.* 2012;367(19):1814–20. doi: 10.1056/NEJMoa1211721. PubMed PMID: 23075143. Publicación electrónica 17 oct. 2012.
15. Wit E de, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2016;14(8):523–34. doi: 10.1038/nrmicro.2016.81. PubMed PMID: 27344959. Publicación electrónica 27 jun. 2016.
16. Mishal A. A Review of Corona Virus Disease-2019. *jmscr.* 2020;08(07). doi: 10.18535/jmscr/v8i7.59.
17. 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. PubMed PMID: 32346093. Publicación electrónica 28 abr. 2020.
18. Khan S, Siddique R, Shereen MA, Ali A, Liu J, Bai Q, et al. Emergence of a Novel Coronavirus, Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: Biology and

- Therapeutic Options. *J Clin Microbiol.* 2020;58(5). doi: 10.1128/JCM.00187-20. PubMed PMID: 32161092. Publicación electrónica 23 abr. 2020.
19. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. StatPearls: Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). Treasure Island (FL); 2022.
 20. Bosch BJ, van der Zee R, Haan CAM de, Rottier PJM. The coronavirus spike protein is a class I virus fusion protein: structural and functional characterization of the fusion core complex. *J Virol.* 2003;77(16):8801–11. doi: 10.1128/jvi.77.16.8801-8811.2003. PubMed PMID: 12885899.
 21. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature.* 2003;426(6965):450–4. doi: 10.1038/nature02145. PubMed PMID: 14647384.
 22. Chen Y, Guo Y, Pan Y, Zhao ZJ. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.02.071. PubMed PMID: 32081428. Publicación electrónica 17 feb. 2020.
 23. Belouzard S, Chu VC, Whittaker GR. Activation of the SARS coronavirus spike protein via sequential proteolytic cleavage at two distinct sites. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(14):5871–6. doi: 10.1073/pnas.0809524106. PubMed PMID: 19321428. Publicación electrónica 24 mar. 2009.
 24. Belouzard S, Millet JK, Licitra BN, Whittaker GR. Mechanisms of coronavirus cell entry mediated by the viral spike protein. *Viruses.* 2012;4(6):1011–33. doi: 10.3390/v4061011. PubMed PMID: 22816037. Publicación electrónica 20 jun. 2012.
 25. Lai MM, y Cavanagh D. Biología molecular de los coronavirus: avances en la investigación vírica. En: Webster RG, Geanoff A, eds. *Virología.* 1. Ed. Madrid. McGraw-Hill Interamericana, 1997. p.1-100. 48, 1-100.
 26. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. *Postgrad Med J.* 2021;97(1147):312–20. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-138577. PubMed PMID: 32978337. Publicación electrónica 25 sep. 2020.
 27. Sanz JM, Gómez Lahoz AM, Martín RO. Papel del sistema inmune en la infección por el SARS-CoV-2: inmunopatología de la COVID-19. *Medicine (Baltimore).* 2021;13(33):1917–31. doi: 10.1016/j.med.2021.05.005. PubMed PMID: 34075268. Publicación electrónica 27 may. 2021 spa.
 28. Gómez-Rial J, Rivero-Calle I, Salas A, Martínón-Torres F. Role of Monocytes/Macrophages in Covid-19 Pathogenesis: Implications for Therapy. *Infection and Drug Resistance.* 2020;13:2485–93. doi: 10.2147/IDR.S258639.
 29. Aggarwal NR, King LS, D'Alessio FR. Diverse macrophage populations mediate

- acute lung inflammation and resolution. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2014;306(8):L709-25. doi: 10.1152/ajplung.00341.2013. PubMed PMID: 24508730. Publicación electrónica 7 feb. 2014.
30. Gracia-Hernandez M, Sotomayor EM, Villagra A. Targeting Macrophages as a Therapeutic Option in Coronavirus Disease 2019. *Front Pharmacol*. 2020;11:577571. doi: 10.3389/fphar.2020.577571. PubMed PMID: 33324210. Publicación electrónica 29 oct. 2020.
 31. Hussell T, Bell TJ. Alveolar macrophages: plasticity in a tissue-specific context. *Nat Rev Immunol*. 2014;14(2):81–93. doi: 10.1038/nri3600. PubMed PMID: 24445666. Publicación electrónica 21 ene. 2014.
 32. Morales-Nebreda L, Misharin AV, Perlman H, Budinger GRS. The heterogeneity of lung macrophages in the susceptibility to disease. *Eur Respir Rev*. 2015;24(137):505–9. doi: 10.1183/16000617.0031-2015. PubMed PMID: 26324812.
 33. Mosser DM, Edwards JP. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(12):958–69. doi: 10.1038/nri2448. PubMed PMID: 19029990.
 34. Land WG. The Role of Damage-Associated Molecular Patterns in Human Diseases: Part I - Promoting inflammation and immunity. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2015;15(1):e9-e21. PubMed PMID: 25685392. Publicación electrónica 21 ene. 2015.
 35. de Yang, Han Z, Oppenheim JJ. Alarmins and immunity. *Immunol Rev*. 2017;280(1):41–56. doi: 10.1111/imr.12577. PubMed PMID: 29027222.
 36. Otsuka R, Seino K-I. Macrophage activation syndrome and COVID-19. *Inflamm Regen*. 2020;40:19. doi: 10.1186/s41232-020-00131-w. PubMed PMID: 32834892. Publicación electrónica 6 ago. 2020.
 37. Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(6):355–62. doi: 10.1038/s41577-020-0331-4. PubMed PMID: 32376901. Publicación electrónica 6may. 2020.
 38. Booz GW, Altara R, Eid AH, Wehbe Z, Fares S, Zaraket H, et al. Macrophage responses associated with COVID-19: A pharmacological perspective. *Eur J Pharmacol*. 2020;887:173547. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173547. PubMed PMID: 32919938. Publicación electrónica 11 sep. 2020.
 39. Laforge M, Elbim C, Frère C, Hémadi M, Massaad C, Nuss P, et al. Tissue damage from neutrophil-induced oxidative stress in COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(9):515–6. doi: 10.1038/s41577-020-0407-1. PubMed PMID: 32728221.
 40. Barnes BJ, Adrover JM, Baxter-Stoltzfus A, Borczuk A, Cools-Lartigue J, Crawford JM, et al. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *J Exp Med*. 2020;217(6). doi: 10.1084/jem.20200652. PubMed PMID: 32302401.

41. Wang J, Li Q, Yin Y, Zhang Y, Cao Y, Lin X, et al. Excessive Neutrophils and Neutrophil Extracellular Traps in COVID-19. *Front Immunol.* 2020;11:2063. doi: 10.3389/fimmu.2020.02063. PubMed PMID: 33013872. Publicación electrónica 18 ago. 2020.
42. Nathan C. Neutrophils and COVID-19: Nots, NETs, and knots. *J Exp Med.* 2020;217(9). doi: 10.1084/jem.20201439. PubMed PMID: 32678431.
43. Tomar B, Anders H-J, Desai J, Mulay SR. Neutrophils and Neutrophil Extracellular Traps Drive Necroinflammation in COVID-19. *Cells.* 2020;9(6). doi: 10.3390/cells9061383. PubMed PMID: 32498376. Publicación electrónica 2 jun. 2020.
44. Didangelos A. COVID-19 Hyperinflammation: What about Neutrophils? *mSphere.* 2020;5(3). doi: 10.1128/mSphere.00367-20. PubMed PMID: 32581077. Publicación electrónica 24 jun. 2020.
45. Yaqinuddin A, Kviety P, Kashir J. COVID-19: Role of neutrophil extracellular traps in acute lung injury. *Respir Investig.* 2020;58(5):419–20. doi: 10.1016/j.resinv.2020.06.001. PubMed PMID: 32611518. Publicación electrónica 26 jun. 2020.
46. Conigliaro P, Triggianese P, Perricone C, Chimenti MS, Perricone R. Editorial: COVID-19: Discovering the role of complement system (Review). *Clinical and Experimental Rheumatology* [Internet]. 2020;38(4):587–91. Disponible en: [Clinical and Experimental Rheumatology](#).
47. Holter JC, Pischke SE, Boer E de, Lind A, Jenum S, Holten AR, et al. Systemic complement activation is associated with respiratory failure in COVID-19 hospitalized patients. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(40):25018–25. doi: 10.1073/pnas.2010540117. PubMed PMID: 32943538. Publicación electrónica 17 sep. 2020.
48. van Eeden C, Khan L, Osman MS, Cohen Tervaert JW. Natural Killer Cell Dysfunction and Its Role in COVID-19. *Int J Mol Sci.* 2020;21(17). doi: 10.3390/ijms21176351. PubMed PMID: 32883007. Publicación electrónica 1 sep. 2020.
49. Maucourant C, Filipovic I, Ponzetta A, Aleman S, Cornillet M, Hertwig L, et al. Natural killer cell activation related to clinical outcome of COVID-19; 2020.
50. Fang F, Xiao W, Tian Z. NK cell-based immunotherapy for cancer. *Semin Immunol.* 2017;31:37–54. doi: 10.1016/j.smim.2017.07.009. PubMed PMID: 28838796. Publicación electrónica 31 ago. 2017.
51. Zheng M, Gao Y, Wang G, Song G, Liu S, Sun D, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol.* 2020;17(5):533–5.

- doi: 10.1038/s41423-020-0402-2. PubMed PMID: 32203188. Publicación electrónica 19 mar. 2020.
52. Osman M, Faridi RM, Sligl W, Shabani-Rad M-T, Dharmani-Khan P, Parker A, et al. Impaired natural killer cell counts and cytolytic activity in patients with severe COVID-19. *Blood Adv.* 2020;4(20):5035–9. doi: 10.1182/bloodadvances.2020002650. PubMed PMID: 33075136.
 53. Manickam C, Sugawara S, Reeves RK. Friends or foes? The knowns and unknowns of natural killer cell biology in COVID-19 and other coronaviruses in July 2020. *PLoS Pathog.* 2020;16(8):e1008820. doi: 10.1371/journal.ppat.1008820. PubMed PMID: 32845937. Publicación electrónica 26 ago. 2020.
 54. Bortolotti D, Gentili V, Rizzo S, Rotola A, Rizzo R. SARS-CoV-2 Spike 1 Protein Controls Natural Killer Cell Activation via the HLA-E/NKG2A Pathway. *Cells.* 2020;9(9). doi: 10.3390/cells9091975. PubMed PMID: 32859121. Publicación electrónica 26 ago.2020.
 55. Cavalcante-Silva LHA, Carvalho DCM, Lima ÉdA, Galvão JGFM, Da Silva JSdF, Sales-Neto JM de, et al. Neutrophils and COVID-19: The road so far. *Int Immunopharmacol.* 2021;90:107233. doi: 10.1016/j.intimp.2020.107233. PubMed PMID: 33290963. Publicación electrónica 30 nov. 2020.
 56. Naumenko V, Turk M, Jenne CN, Kim S-J. Neutrophils in viral infection. *Cell Tissue Res.* 2018;371(3):505–16. doi: 10.1007/s00441-017-2763-0. PubMed PMID: 29327081. Publicación electrónica 11 ene. 2018.
 57. Camp JV, Jonsson CB. A Role for Neutrophils in Viral Respiratory Disease. *Front Immunol.* 2017;8:550. doi: 10.3389/fimmu.2017.00550. PubMed PMID: 28553293. Publicación electrónica 12 may. 2017.
 58. Hemmat N, Derakhshani A, Bannazadeh Baghi H, Silvestris N, Baradaran B, Summa S de. Neutrophils, Crucial, or Harmful Immune Cells Involved in Coronavirus Infection: A Bioinformatics Study. *Front. Genet.* 2020;11. doi: 10.3389/fgene.2020.00641.
 59. Singh K, Mittal S, Gollapudi S, Butzmann A, Kumar J, Ohgami RS. A meta-analysis of SARS-CoV-2 patients identifies the combinatorial significance of D-dimer, C-reactive protein, lymphocyte, and neutrophil values as a predictor of disease severity. *Int J Lab Hematol.* 2021;43(2):324–8. doi: 10.1111/ijlh.13354. PubMed PMID: 33010111. Publicación electrónica 3 oct. 2020.
 60. Webb BJ, Peltan ID, Jensen P, Hoda D, Hunter B, Silver A, et al. Clinical criteria for COVID-19-associated hyperinflammatory syndrome: a cohort study. *The Lancet Rheumatology.* 2020;2(12):e754-e763. doi: 10.1016/s2665-9913(20)30343-x.
 61. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T. Biomarkers associated with

- COVID-19 disease progression. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2020;57(6):389–99. doi: 10.1080/10408363.2020.1770685. PubMed PMID: 32503382. Publicación electrónica 5 jun. 2020.
62. Tatum D, Taghavi S, Houghton A, Stover J, Toraih E, Duchesne J. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Outcomes in Louisiana COVID-19 Patients. *Shock.* 2020;54(5):652–8. doi: 10.1097/shk.0000000000001585. PubMed PMID: 32554992.
 63. Azab B, Camacho-Rivera M, Taioli E. Average values and racial differences of neutrophil lymphocyte ratio among a nationally representative sample of United States subjects. *PLoS One.* 2014;9(11): e112361. doi: 10.1371/journal.pone.0112361. PubMed PMID: 25375150. Publicación electrónica 6 nov. 2014.
 64. Liu G, Zhang S, Hu H, Liu T, Huang J. The role of neutrophil-lymphocyte ratio and lymphocyte-monocyte ratio in the prognosis of type 2 diabetics with COVID-19. *Scott Med J.* 2020;65(4):154–60. doi: 10.1177/0036933020953516. PubMed PMID: 32865157. Publicación electrónica 30 ago. 2020.
 65. Wang H, Zhang Y, Mo P, Liu J, Wang H, Wang F, et al. Neutrophil to CD4+ lymphocyte ratio as a potential biomarker in predicting virus negative conversion time in COVID-19. *Int Immunopharmacol.* 2020;85:106683. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106683. PubMed PMID: 32531713. Publicación electrónica 6 jun. 2020.
 66. Varim C, Yaylaci S, Demirci T, Kaya T, Nalbant A, Dheir H, et al. Neutrophil count to albumin ratio as a new predictor of mortality in patients with COVID-19 infection. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2020;66Suppl 2(Suppl 2):77–81. doi: 10.1590/1806-9282.66.S2.77. PubMed PMID: 32965361. Publicación electrónica 21 sep. 2020.
 67. Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang H, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Infect.* 2020;81(1):e6-e12. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.002. PubMed PMID: 32283162. Publicación electrónica 10 abr. 2020.
 68. Buja LM, Wolf DA, Zhao B, Akkanti B, McDonald M, Lelenwa L, et al. The emerging spectrum of cardiopulmonary pathology of the coronavirus disease 2019 (COVID-19): Report of 3 autopsies from Houston, Texas, and review of autopsy findings from other United States cities. *Cardiovasc Pathol.* 2020;48:107233. doi: 10.1016/j.carpath.2020.107233. PubMed PMID: 32434133. Publicación electrónica 7 may. 2020.
 69. Parackova Z, Zentsova I, Bloomfield M, Vrabcova P, Smetanova J, Klocperk A, et al. Disharmonic Inflammatory Signatures in COVID-19: Augmented Neutrophils' but Impaired Monocytes' and Dendritic Cells' Responsiveness. *Cells.* 2020;9(10).

- doi: 10.3390/cells9102206. PubMed PMID: 33003471. Publicación electrónica 29 sep.2020.
70. Cicco S, Cicco G, Racanelli V, Vacca A. Neutrophil Extracellular Traps (NETs) and Damage-Associated Molecular Patterns (DAMPs): Two Potential Targets for COVID-19 Treatment. *Mediators Inflamm.* 2020;2020:7527953. doi: 10.1155/2020/7527953. PubMed PMID: 32724296. Publicación electrónica 16 jul. 2020.
 71. Ronit A, Berg RMG, Bay JT, Haugaard AK, Ahlström MG, Burgdorf KS, et al. Compartmental immunophenotyping in COVID-19 ARDS: A case series. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(1):81–91. doi: 10.1016/j.jaci.2020.09.009. PubMed PMID: 32979342. Publicación electrónica 23 oct. 2020.
 72. Miyazawa M. Immunopathogenesis of SARS-CoV-2-induced pneumonia: lessons from influenza virus infection. *Inflamm Regen.* 2020;40:39. doi: 10.1186/s41232-020-00148-1. PubMed PMID: 33062077. Publicación electrónica 12 oct. 2020.
 73. Yang S-C, Tsai Y-F, Pan Y-L, Hwang T-L. Understanding the role of neutrophils in acute respiratory distress syndrome. *Biomed J.* 2021;44(4):439–46. doi: 10.1016/j.bj.2020.09.001. PubMed PMID: 33087299. Publicación electrónica 10 sep. 2020.
 74. Abouhashem AS, Singh K, Azzazy HME, Sen CK. Is Low Alveolar Type II Cell SOD3 in the Lungs of Elderly Linked to the Observed Severity of COVID-19? *Antioxid Redox Signal.* 2020;33(2):59–65. doi: 10.1089/ars.2020.8111. PubMed PMID: 32323565. Publicación electrónica 8 may. 2020.
 75. Sahebnasagh A, Saghafi F, Safdari M, Khataminia M, Sadremomtaz A, Talaei Z, et al. Neutrophil elastase inhibitor (sivelestat) may be a promising therapeutic option for management of acute lung injury/acute respiratory distress syndrome or disseminated intravascular coagulation in COVID-19. *J Clin Pharm Ther.* 2020;45(6):1515–9. doi: 10.1111/jcpt.13251. PubMed PMID: 32860252. Publicación electrónica 28 ago. 2020.
 76. Aikawa N, Kawasaki Y. Clinical utility of the neutrophil elastase inhibitor sivelestat for the treatment of acute respiratory distress syndrome. *Ther Clin Risk Manag.* 2014;10:621–9. doi: 10.2147/TCRM.S65066. PubMed PMID: 25120368. Publicación electrónica 5 ago. 2014.
 77. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect.* 2020;80(6):607–13. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.037. PubMed PMID: 32283152. Publicación electrónica 10 abr. 2020.
 78. Meizlish ML, Pine AB, Bishai JD, Goshua G, Nadelmann ER, Simonov M, et al. A neutrophil activation signature predicts critical illness and mortality in COVID-19.

- medRxiv. 2020. doi: 10.1101/2020.09.01.20183897. PubMed PMID: 32908988. Publicación electrónica 2 sep. 2020.
79. Schönrich G, Raftery MJ. Neutrophil Extracellular Traps Go Viral. *Front Immunol.* 2016;7:366. doi: 10.3389/fimmu.2016.00366. PubMed PMID: 27698656. Publicación electrónica 19 sep. 2016.
 80. Kaplan MJ, Radic M. Neutrophil extracellular traps: double-edged swords of innate immunity. *J Immunol.* 2012;189(6):2689–95. doi: 10.4049/jimmunol.1201719. PubMed PMID: 22956760.
 81. Muñoz LE, Bilyy R, Biermann MHC, Kienhöfer D, Maueröder C, Hahn J, et al. Nanoparticles size-dependently initiate self-limiting NETosis-driven inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016;113(40):E5856-E5865. doi: 10.1073/pnas.1602230113. PubMed PMID: 27647892. Publicación electrónica 19 sep. 2016.
 82. Mahajan A, Grüneboom A, Petru L, Podolska MJ, Kling L, Maueröder C, et al. FrontlineScience: Aggregated neutrophil extracellular traps prevent inflammation on the neutrophil-rich ocular surface. *J Leukoc Biol.* 2019;105(6):1087–98. doi: 10.1002/JLB.HI0718-249RR. PubMed PMID: 30977943. Publicación electrónica 12 abr. 2019.
 83. Gupta S, Kaplan MJ. The role of neutrophils and NETosis in autoimmune and renal diseases. *Nat Rev Nephrol.* 2016;12(7):402–13. doi: 10.1038/nrneph.2016.71. PubMed PMID: 27241241. Publicación electrónica 31 may. 2016.
 84. Veras FP, Pontelli MC, Silva CM, Toller-Kawahisa JE, Lima M de, Nascimento DC, et al. SARS-CoV-2-triggered neutrophil extracellular traps mediate COVID-19 pathology. *J Exp Med.* 2020;217(12). doi: 10.1084/jem.20201129. PubMed PMID: 32926098.
 85. Middleton EA, He X-Y, Denorme F, Campbell RA, Ng D, Salvatore SP, et al. Neutrophil extracellular traps contribute to immunothrombosis in COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Blood.* 2020;136(10):1169–79. doi: 10.1182/blood.2020007008. PubMed PMID: 32597954.
 86. Radermecker C, Detrembleur N, Guiot J, Cavalier E, Henket M, d'Emal C, et al. Neutrophil extracellular traps infiltrate the lung airway, interstitial, and vascular compartments in severe COVID-19. *J Exp Med.* 2020;217(12). doi: 10.1084/jem.20201012. PubMed PMID: 32926097.
 87. Leppkes M, Knopf J, Naschberger E, Lindemann A, Singh J, Herrmann I, et al. Vascular occlusion by neutrophil extracellular traps in COVID-19. *EBioMedicine.* 2020;58:102925. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102925. PubMed PMID: 32745993.

- Publicación electrónica 31 jul. 2020.
88. Mastellos DC, Da Pires Silva BGP, Fonseca BAL, Fonseca NP, Auxiliadora-Martins M, Mastaglio S, et al. Complement C3 vs C5 inhibition in severe COVID-19: Early clinical findings reveal differential biological efficacy. *Clin Immunol.* 2020;220:108598. doi: 10.1016/j.clim.2020.108598. PubMed PMID: 32961333. Publicación electrónica 19 sep. 2020.
 89. Skendros P, Mitsios A, Chrysanthopoulou A, Mastellos DC, Metallidis S, Rafailidis P, et al. Complement and tissue factor-enriched neutrophil extracellular traps are key drivers in COVID-19 immunothrombosis. *J Clin Invest.* 2020;130(11):6151–7. doi: 10.1172/jci141374. PubMed PMID: 32759504.
 90. Price LC, McCabe C, Garfield B, Wort SJ. Thrombosis and COVID-19 pneumonia: the clot thickens! *Eur Respir J.* 2020;56(1). doi: 10.1183/13993003.01608-2020. PubMed PMID: 32554532. Publicación electrónica 30 jul. 2020.
 91. Veras F, Pontelli M, Silva C, Toller-Kawahisa J, Lima M de, Nascimento D, et al. SARS-CoV-2 triggered neutrophil extracellular traps (NETs) mediate COVID-19 pathology; 2020.
 92. Jorch SK, Kuberski P. An emerging role for neutrophil extracellular traps in noninfectious disease. *Nat Med.* 2017;23(3):279–87. doi: 10.1038/nm.4294. PubMed PMID: 28267716.
 93. Sette A, Crotty S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell.* 2021;184(4):861–80. doi: 10.1016/j.cell.2021.01.007. PubMed PMID: 33497610. Publicación electrónica 12 ene. 2021.
 94. Nguyen A, David JK, Maden SK, Wood MA, Weeder BR, Nellore A, et al. Human Leukocyte Antigen Susceptibility Map for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *J Virol.* 2020;94(13). doi: 10.1128/JVI.00510-20. PubMed PMID: 32303592. Publicación electrónica 16 jun. 2020.
 95. Paik JY, Rakosi-Schmidt R, Liu J. The Role of MHC System in COVID-19 Susceptibility: A Qualitative Review of Current Literature. *North American Journal of Medicine and Science [Internet].* 2021;14:32+. Disponible en:
<https://link.gale.com/apps/doc/A674970458/HRCA?u=anon~f014be95&sid=google Scholar&xid=8f76cfc6>.
 96. Romero-López JP, Carnalla-Cortés M, Pacheco-Olvera DL, Ocampo-Godínez JM, Oliva-Ramírez J, Moreno-Manjón J, et al. A bioinformatic prediction of antigen presentation from SARS-CoV-2 spike protein revealed a theoretical correlation of HLA-DRB1*01 with COVID-19 fatality in Mexican population: An ecological approach. *J Med Virol.* 2021;93(4):2029–38. doi: 10.1002/jmv.26561. PubMed PMID:

32986250. Publicación electrónica 10 oct. 2020.
97. Paces J, Strizova Z, Smrz D, Cerny J. COVID-19 and the immune system. *Physiol Res.* 2020;69(3):379–88. doi: 10.33549/physiolres.934492. PubMed PMID: 32469225. Publicación electrónica 29 may. 2020.
98. Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, Chatterjee P, Bhatnagar T, Malhotra P. Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: openlabel phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). *BMJ.* 2020;371:m3939. doi: 10.1136/bmj.m3939. PubMed PMID: 33093056. Publicación electrónica 22 oct. 2020.
99. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol.* 2020;94(7). doi: 10.1128/JVI.00127-20. PubMed PMID: 31996437. Publicación electrónica 17 mar. 2020.
100. Sims AC, Baric RS, Yount B, Burkett SE, Collins PL, Pickles RJ. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection of human ciliated airway epithelia: role of ciliated cells in viral spread in the conducting airways of the lungs. *J Virol.* 2005;79(24):15511–24. doi: 10.1128/JVI.79.24.15511-15524.2005. PubMed PMID: 16306622.
101. Tang NL-S, Chan PK-S, Wong C-K, To K-F, Wu AK-L, Sung Y-M, et al. Early enhanced expression of interferon-inducible protein-10 (CXCL-10) and other chemokines predicts adverse outcome in severe acute respiratory syndrome. *Clin Chem.* 2005;51(12):2333–40. doi: 10.1373/clinchem.2005.054460. PubMed PMID: 16195357. Publicación electrónica 29 sep. 2005.
102. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory Medicine.* 2020;8(4):420–2. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
103. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med.* 2020;382(13):1199–207. doi: 10.1056/NEJMoa2001316. PubMed PMID: 31995857. Publicación electrónica 29 ene. 2020.
104. Burke RM, Midgley CM, Dratch A, Fenstersheib M, Haupt T, Holshue M, et al. Active Monitoring of Persons Exposed to Patients with Confirmed COVID-19 - United States, January-February 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(9):245–6. doi: 10.15585/mmwr.mm6909e1. PubMed PMID: 32134909. Publicación electrónica 6mar. 2020.
105. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708–20.

- doi: 10.1056/NEJMoa2002032. PubMed PMID: 32109013. Publicación electrónica 28feb. 2020.
106. Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, Lung KC, Tso E, Liu R, et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2020;159(1):81–95. doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.065. PubMed PMID: 32251668. Publicación electrónica 3 abr. 2020.
107. Chan JF-W, Choi GK-Y, Tsang AK-L, Tee K-M, Lam H-Y, Yip CC-Y, et al. Development and Evaluation of Novel Real-Time Reverse Transcription-PCR Assays with Locked Nucleic Acid Probes Targeting Leader Sequences of Human-Pathogenic Coronaviruses. *J Clin Microbiol*. 2015;53(8):2722–6. doi: 10.1128/JCM.01224-15. PubMed PMID: 26019210. Publicación electrónica 27 may. 2015.
108. Zhang W, Du R-H, Li B, Zheng X-S, Yang X-L, Hu B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):386–9. doi: 10.1080/22221751.2020.1729071. PubMed PMID: 32065057. Publicación electrónica 17 feb. 2020.
109. Huang P, Liu T, Huang L, Liu H, Lei M, Xu W, et al. Use of Chest CT in Combination with Negative RT-PCR Assay for the 2019 Novel Coronavirus but High Clinical Suspicion. *Radiology*. 2020;295(1):22–3. doi: 10.1148/radiol.2020200330. PubMed PMID: 32049600. Publicación electrónica 12 feb. 2020.
110. Yang A-P, Liu J-P, Tao W-Q, Li H-M. The diagnostic and predictive role of INL, d-INL and PLR in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol*. 2020;84:106504. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106504. PubMed PMID: 32304994. Publicación electrónica 13 abr. 2020.
111. Wu C-N, Xia L-Z, Li K-H, Ma W-H, Yu D-N, Qu B, et al. High-flow nasal-oxygenation-assisted fiberoptic tracheal intubation in critically ill patients with COVID-19 pneumonia: a prospective randomised controlled trial. *Br J Anaesth*. 2020;125(1):e166-e168. doi: 10.1016/j.bja.2020.02.020. PubMed PMID: 32200994. Publicación electrónica 20mar. 2020.
112. Kollias A, Kyriakoulis KG, Dimakakos E, Poulakou G, Stergiou GS, Syrigos K. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: emerging evidence and call for action. *Br J Haematol*. 2020;189(5):846–7. doi: 10.1111/bjh.16727. PubMed PMID: 32304577. Publicación electrónica 4 may. 2020.
113. Kowalewski M, Fina D, Słomka A, Raffa GM, Martucci G, Lo Coco V, et al. COVID-19 and ECMO: the interplay between coagulation and inflammation—a narrative

- review. *Crit Care*. 2020;24(1):205. doi: 10.1186/s13054-020-02925-3. PubMed PMID: 32384917. Publicación electrónica 8 may. 2020.
114. Bacharier LB, Guilbert TW, Mauger DT, Boehmer S, Beigelman A, Fitzpatrick AM, et al. Early Administration of Azithromycin and Prevention of Severe Lower Respiratory Tract Illnesses in Preschool Children With a History of Such Illnesses: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015;314(19):2034–44. doi: 10.1001/jama.2015.13896. PubMed PMID: 26575060.
115. Tchesnokov EP, Feng JY, Porter DP, Götte M. Mechanism of Inhibition of Ebola Virus RNA-Dependent RNA Polymerase by Remdesivir. *Viruses*. 2019;11(4). doi: 10.3390/v11040326. PubMed PMID: 30987343. Publicación electrónica 4 abr. 2019.
116. Chan KS, Lai ST, Chu CM, Tsui E, Tam CY, Wong MML, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multicentre retrospective matched cohort study. *Hong Kong Med J*. 2003;9(6):399–406. PubMed PMID: 14660806.
117. Yao T-T, Qian J-D, Zhu W-Y, Wang Y, Wang G-Q. A systematic review of lopinavir therapy for SARS coronavirus and MERS coronavirus-A possible reference for coronavirus disease-19 treatment option. *J Med Virol*. 2020;92(6):556–63. doi: 10.1002/jmv.25729. PubMed PMID: 32104907. Publicación electrónica 12 mar. 2020.
118. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(19):1787–99. doi: 10.1056/NEJMoa2001282. PubMed PMID: 32187464. Publicación electrónica 18 mar. 2020.
119. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*. 2020;395(10223):507–13. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
120. Buonaguro FM, Puzanov I, Ascierio PA. Anti-IL6R role in treatment of COVID-19-related ARDS. *J Transl Med*. 2020;18(1):165. doi: 10.1186/s12967-020-02333-9. PubMed PMID: 32290847. Publicación electrónica 14 abr. 2020.
121. Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, Milic J, Tonelli R, Menozzi M, et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *The Lancet Rheumatology*. 2020;2(8):e474-e484. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30173-9.
122. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia

- outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270–3. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7. PubMed PMID: 32015507. Publicación electrónica 3 feb. 2020.
123. Zhai P, Ding Y, Wu X, Long J, Zhong Y, Li Y. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(5):105955. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105955. PubMed PMID: 32234468. Publicación electrónica 28 mar. 2020.
124. Higaki A, Okayama H, Homma Y, Sano T, Kitai T, Yonetsu T, et al. Predictive value of neutrophil-to-lymphocyte ratio for the fatality of COVID-19 patients complicated with cardiovascular diseases and/or risk factors. *Sci Rep*. 2022;12(1):13606. doi: 10.1038/s41598-022-17567-4. PubMed PMID: 35948607. Publicación electrónica 10 ago. 2022.
125. Cheng B, Hu J, Zuo X, Chen J, Li X, Chen Y, et al. Predictors of progression from moderate to severe coronavirus disease 2019: a retrospective cohort. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(10):1400–5. doi: 10.1016/j.cmi.2020.06.033. PubMed PMID: 32622952. Publicación electrónica 2 jul. 2020.
126. Haghjooy Javanmard S, Vaseghi G, Manteghinejad A, Nasirian M. Neutrophil-to- Lymphocyte ratio as a potential biomarker for disease severity in COVID-19 patients. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020;22:862–3. doi: 10.1016/j.jgar.2020.07.029. PubMed PMID: 32810639. Publicación electrónica 15 ago. 2020.
127. Wang X, Li X, Shang Y, Wang J, Zhang X, Su D, et al. Ratios of neutrophil-to- lymphocyte and platelet-to-lymphocyte predict all-cause mortality in inpatients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a retrospective cohort study in a single medical centre. *Epidemiol Infect*. 2020;148:e211. doi: 10.1017/S0950268820002071. PubMed PMID: 32900409. Publicación electrónica 9 sep. 2020.
128. Basbus L, Lapidus M, Martingano I, Puga M, Pollán J. Índice Neutrófilo-Linfocito como factor pronóstico de COVID-19. *Med Buenos Aires [Internet]*. 2020;80(Supl. III):31–6. Disponible en: <https://www.medicinabuenosaires.com/revistas/vol80-20/s3/31.pdf>.
129. Escobar-Salinas JS, Sobarzo-Vysokolan PMB. Neutrophil-lymphocyte index as a predictor of the development of severe pneumonia due to SARS-CoV-2 in the Hospital Nacional. *Rev. virtual Soc. Parag. Med. Int [Internet]*. 2022;9(1):55–61. Disponible en: <https://www.revistaspmi.org.py/index.php/rvspmi/article/view/298/230>.

130. Martínez F, Boisier D, Vergara C, Vidal J. Relación neutrófilo a linfocito, recuento linfocitario e índices de actividad inflamatoria como factores pronóstico en infecciones por SARS-CoV-2: Un estudio de cohorte prospectiva. *Rev. chil. anest.* [Internet]. 2022;51(1). Disponible en:
<https://revistachilenadeanestesia.cl/PII/revchilanestv5019071048.pdf>.
131. Vélez-Paéz J. Predicción de la mortalidad con marcadores inmunológicos-inflamatorios y hematológicos en pacientes críticos con COVID-19 que habitan en elevaa altitud [Tesis de Maestría]. Lima, Perú: Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2022.
132. Vélez-Páez JL, Cornejo-Loor L, Castro-Bustamante C. Índice neutrófilo/linfocito y coinfección bacteriana en pacientes críticos con covid-19. *reflexiones* [Internet]. 2022;19(1). Disponible en: <http://rev-reflexiones.hee.gob.ec/ojs-3.1.2/index.php/reflexiones/article/view/7/11>.
133. Lian J, Jin C, Hao S, Zhang X, Yang M, Jin X, et al. High neutrophil-to-lymphocyte ratio associated with progression to critical illness in older patients with COVID-19: a multicenter retrospective study. *Aging* (Albany NY). 2020;12(14):13849–59. doi: 10.18632/aging.103582. PubMed PMID: 32730223. Publicación electrónica 30 jul.2020.
134. 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. doi: 10.1093/cid/ciaa248. PubMed PMID: 32161940.

ANEXOS

Anexo 1. Matriz de Consistencia

Problemas	Objetivos	Hipótesis	Operacionalización		
			Variable	Indicadores	Metodología, Técnicas e Instrumentos
Se desconoce si el INL sérico es un marcador de mortalidad en pacientes críticos con SARS-CoV-2	Demostrar que el INL séricos se relaciona con la mortalidad de pacientes críticos con SARS-CoV-2	El incremento del INL sérico se relaciona con la mortalidad de pacientes críticos con SARS-CoV-2	Índice Neutrófilo / Linfocito	Proporción simple entre los recuentos de neutrófilos y linfocitos medidos en sangre periférica,	Tipo de investigación Descriptivo, correlacional Diseño de investigación Cuantitativo, no experimental Muestra 165 pacientes críticos con SARS-CoV-2 atendidos en la UCI del HETMC elegidos por muestreo aleatorio sistemático de la base de datos de los pacientes la que será ordenada de mayor a menor y para escogerse el que corresponda al divisor resultante del número total de pacientes entre el tamaño de la muestra. Se incluirán pacientes con infección confirmada por SARS-CoV-2, con examen basal que informe número de neutrófilos y linfocitos. Se excluirán aquellos en los que no sea posible el seguimiento Técnicas e instrumentos de recolección de datos Observación dirigida Instrumentos para la recolección de la información serán: Sistema de gestión de historias clínicas MIS-AS400 Sistema de Laboratorio Validación y confiabilidad del Instrumento realizado por expertos
			Muerte	Condición de fallecido	

Anexo 2. Operacionalización De Las Variables

Variable	Definición	Definición operacional	Indicadores	Tipo por su naturaleza	Unidades	Escala de medición	Categorías y valores	Medio de verificación
Características demográficas	Datos de los pacientes	Edad, sexo	Femenino o Masculino	Nominal		intervalo	1-100	Base de datos
Características clínicas	Síntomas y signos de los pacientes	COVID grave	Saturación del oxígeno, dolor del pecho, confusión mental letargo, cianosis.	Nominal	%	Nominal	70-100 Si No	Base de datos de la Historia Clínica del paciente
Índice Neutrófilo / Linfocito	Biomarcador que refleja el estado inflamatorio sistémico el	Equilibrio entre la inflamación aguda y la inmunidad adaptativa	Resultado de la división simple de neutrófilos que corresponden al numerador y linfocitos en denominador	Numérica	%	Intervalo	1 – 100	Informe obtenido del Laboratorio
Muerte de pacientes por SARS-CoV2	Fin de la vida	Cese de los signos vitales	Condición de fallecido por SARS-CoV2	Cateórica		Nominal	Si No	MIS-AS400

anexo

Anexo 3. Instrumento Recolección De Datos.

**HOSPITAL REGIONAL IESS DE ESPECIALIDADES TEODORO
MALDONADO CARBO
GUAYAQUIL-ECUADOR**

INVESTIGACIÓN ÍNDICE NEUTRÓFILO/LINFOCITOS SÉRICOS Y
MORTALIDAD DE PACIENTES CRÍTICOS CONSARS-COV-2, HOSPITAL
TEODORO MALDONADO C. GUAYAQUIL-ECUADOR

DATOS FILIACIÓN

Días de ingreso Unidad de Cuidados Intensivos	EDAD	SEXO

PRUEBAS DE LABORATORIO

REACCIÓN EN CADENA DE POLIMERASA (ISOPADO NASO FARINGEO) POSITIVA	
SI	NO

BIOMETRIA HEMATICA COMPLETA REALIZADA VALORES LINEA BLANCA

LEUCOCITOS TOTALES	NEUTROFILOS ABSOLUTOS Y PORCENTUAL.	LINFOCITOS ABSOLUTOS Y PORCENTUAL	EOSINOFILOS ABSOLUTOS Y PORCENTUAL	BASOFILOS ABSOLUTOS Y PORCENTUAL	MONOCITOS ABSOLUTOS Y PORCENTUAL

ESTADO DEL PACIENTE AL ALTA.

MORTALIDAD DEL PACIENTE	
SI	NO

OBSERVACIONES.....

FIRMA RESPONSABLE ELABORACIÓN DOCUMENTO...



Firmado electrónicamente por:
**ESTHELA NARCISA DE
JESUS TINOCO MORENO**
Validar únicamente con RNE

Anexo 4. Registro de validación del Instrumento de validación de datos por juicio de expertos

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE TUMBES
ESCUELA DE POSGRADO
DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA-SALUD**

ESTUDIANTE: Esthela Narcisa de Jesús Tinoco Moreno

EXPERTO: Sandra Villao Miraba Médico Especialista Jefe de Unidad Patología Clínica Hospital Teodoro Maldonado Carbo.

FECHA: 28/7/2025

TÍTULO: Índice Neutrófilos Linfocitos como predictor de mortalidad

pacientes con SARS-COV2 Hospital "Dr. Teodoro Maldonado C."

Guayaquil- Ecuador.

INSTRUMENTO DE EVALUACIÓN: Ficha de registro de datos pacientes en UCI con SARS-COV2.

VARIABLE (items)	Respuesta positiva (1 punto)	Respuesta negativa (0 puntos)
1.- El cuestionario permite cumplir con los objetivos de la investigación.	1	SI
2.- Existe congruencia entre el problema, el objetivo de la investigación.	1	SI
3.- Las principales variables de la investigación están consideradas en el instrumento.	1	SI
4.- Los datos complementarios de la investigación son adecuados.	1	SI
5.- Están especificadas con claridad las preguntas relacionadas con la hipótesis de investigación.	1	SI
6.- Las formas de aplicación del instrumento son adecuados.	1	SI
7.- La estructura del instrumento es óptimo.	1	SI
8.- El cuestionario es posible aplicarlo a otros estudios similares.	1	SI
9.- El orden de las preguntas es adecuado.	1	SI
10.- El vocabulario es correcto.	1	SI
11.- El número de preguntas es suficiente o muy amplio.	1	SI
12.- Las preguntas tienen carácter de incluyentes.	1	SI
TOTAL	12	

El instrumento puede ser aplicable es relevante y está en concordancia con los objetivos

FIRMA DEL EVALUADOR-----

Dra. Sandra Narcisa Villao Mirabá
JEFE UNIDAD TÉCNICA
DE PATOLOGÍA CLÍNICA
C.I: 0911010601
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES T.M.C.



Anexo 5. Registro de validación del Instrumento de validación de datos por juicio de expertos

UNIVERSIDAD NACIONAL DE TUMBES

ESCUELA DE POSGRADO

DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA-SALUD

ESTUDIANTE: Esthela Narcisa de Jesús Tinoco Moreno

EXPERTO: Tatiana López Bastidas Medico Especialista Patología Clínica

FECHA: 28/7/2025

TÍTULO: Índice Neutrófilos Linfocitos como predictor de mortalidad

pacientes con SARS-COV2 Hospital "Dr. Teodoro Maldonado C."

Guayaquil- Ecuador.

INSTRUMENTO DE EVALUACIÓN: Ficha de registro de datos pacientes en UCI con SARS-COV2.

VARIABLE (items)	Respuesta positiva (1 punto)	Respuesta negativa (0 puntos)
1.- El cuestionario permite cumplir con los objetivos de la investigación	1	SI
2.- Existe congruencia entre el problema, el objetivo de la investigación.	1	SI
3.- Las principales variables de la investigación están consideradas en el instrumento	1	SI
4.- Los datos complementarios de la investigación son adecuados	1	SI
5.- Están especificadas con claridad las preguntas relacionadas con la hipótesis de investigación.	1	SI
6.- Las formas de aplicación del instrumento son adecuados	1	SI
7.- La estructura del instrumento es óptimo	1	SI
8.- El cuestionario es posible aplicarlo a otros estudios similares	1	SI
9.- El orden de las preguntas es adecuado.	1	SI
10.- El vocabulario es correcto.	1	SI
11.- El número de preguntas es suficiente o muy amplio	1	SI
12.- Las preguntas tienen carácter de incluyentes.	1	SI
TOTAL	12	

El instrumento puede ser aplicable es relevante y está en concordancia con los objetivos

FIRMA DEL EVALUADOR



Dra. Tatiana López Bastidas
 MEDICO TRATANTE
 PATOLOGÍA CLÍNICA
 REG. No. 1203275603

Anexo 6. Registro de validación del Instrumento de validación de datos por juicio de expertos

UNIVERSIDAD NACIONAL DE TUMBES

ESCUELA DE POSGRADO

DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA-SALUD

ESTUDIANTE: Esthela Narcisa de Jesús Tinoco Moreno

EXPERTO: Juana Escudero Lavid Médico Especialista Patología Clínica

FECHA: 28/7/2025

TÍTULO: Índice Neutrófilos Linfocitos como predictor de mortalidad

pacientes con SARS-COV2 Hospital "Dr. Teodoro Maldonado C."

Guayaquil- Ecuador.

INSTRUMENTO DE EVALUACIÓN: Ficha de registro de datos pacientes en UCI con SARS-COV2

VARIABLE (items)	Respuesta positiva (1 punto)	Respuesta negativa (0 puntos)
1 - El cuestionario permite cumplir con los objetivos de la investigación	1	Si
2 - Existe congruencia entre el problema, el objetivo de la investigación	1	Si
3 - Las principales variables de la investigación están consideradas en el instrumento	1	Si
4 - Los datos complementarios de la investigación son adecuados	1	Si
5 -Están especificadas con claridad las preguntas relacionadas con la hipótesis de investigación	1	Si
6 - Las formas de aplicación del instrumento son adecuados	1	Si
7 - La estructura del instrumento es óptimo	1	Si
8 - El cuestionario es posible aplicarlo a otros estudios similares	1	Si
9 - El orden de las preguntas es adecuado	1	Si
10 - El vocabulario es correcto	1	Si
11 - El número de preguntas es suficiente o muy amplio	1	Si
12 - Las preguntas tienen carácter de incluyentes.	1	Si
TOTAL	12	

El instrumento puede ser aplicable es relevante y está en concordancia con los objetivos

FIRMA DEL EVALUADOR-----



Dra. Juana F. Escudero Lavid
PATÓLOGO CLÍNICO
 REG. SIN. INT 1006-2014-049

Anexo 7. Autorización del Hospital



Hospital de Especialidades
Teodoro Maldonado Carbo

Guayaquil, 29 de octubre 2025

Asunto: Autorización condicionada para uso de datos hospitalarios en trabajo de titulación

Señora Mgs.
Esthela Narcisca de Jesús Tinoco Moreno
Doctorando en Ciencias de la Salud
Universidad Nacional de Tumbes

Presente.-

De nuestra consideración:

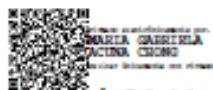
En atención a su solicitud presentada, certifico que la Mgs. Esthela Narcisca de Jesús Tinoco Moreno, CI 0907327407, Doctorando de la Universidad Nacional de Tumbes, ha realizado el desarrollo del trabajo de titulación, para la obtención del Título de Doctor en Ciencia de la Salud: "Índice Neutrófilos/Linfocitos séricos y mortalidad de pacientes críticos con SARS-CoV2 Hospital Teodoro Maldonado Carbo Guayaquil-Ecuador año 2020"

Se informa que, luego del análisis respectivo, se autorizó el acceso y uso de datos hospitalarios de esta unidad médica con fines exclusivamente académicos e investigativos, conforme a las normativas institucionales y disposiciones éticas y legales vigentes, previa a la ejecución del trabajo de investigación.

Agradecemos su compromiso ético y académico con el uso responsable de la información, y reiteramos nuestra disposición a apoyar investigaciones que contribuyan al desarrollo de la salud pública y la mejora en la atención en salud.

Sin otro particular, nos suscribimos con estima y respeto.

Atentamente,



Dra. María Gabriela Acuña Chong
Coordinadora de Investigación
Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo

Anexo 8 Solicitud Para El Comité De Ética

SEÑORES DEL COMITÉ DE ETICA DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE TUMBES

Es grato dirigirme a ustedes para expresarle mi cordial saludo y a la vez presentarme; mi nombre es Esthela Narcisa de Jesús Tinoco Moreno alumna de la Escuela de Posgrado de la Universidad Nacional de Tumbes, vengo realizando una tesis doctoral: **Indice Neutrofilos /Linfocitos séricos y mortalidad de pacientes críticos con SARS-CoV2, Hospital “Dr. Teodoro Maldonado C.” Guayaquil-Ecuador, 2020.** Por medio del presente documento le solicitaría amablemente poder autorizar mi investigación en los parámetros éticos de la institución.

Sin otro particular, agradezco de antemano su gentil respuesta y me despido.

Saludos Cordiales

Esthela Narcisa de Jesús Tinoco Moreno

C.I. 0907327407

Tabla 4. Alteraciones Inmunológicas En Enfermos Infectados Por SARS-Cov-2

Población celular/evento inmunológico	Pacientes asintomático so moderados	Pacientes graves (14%)	Pacientes críticos(5%) 1%-2% mortalidad
CV	M	E	ME
Activación de los MA	M	E	ME
Activación del MDMM1	M	E	ME
Activación del MDMM2	M	E	ME
Niveles de IL-6	M	AL	MAL
Niveles de NEU	M	E	ME
Activación del SC	M	E	ME
Niveles y activación de las NK	M	B	MB
Función APC de los MHCI y MHCII	N	ALT	MAL
Niveles de LINT	M	B	MB
Secreción de citocinas por los LINT _h	M	ALT/ E	ALT/ME
Capacidad de los LINT _c	M	B	MB
Generación de AC opsonizantes/neutralizantes por los LINBEF	M	E	ME
Generación de AC opsonizantes/neutralizantes por los LINBF	E	ALT/ E	AL/ E
Niveles del SLC	B	A	MAL

Tomado de: Sanz et al Papel del sistema inmune en la infección por el SARS-CoV-2: inmunopatología de la COVID-19. (27)

CV: carga viral; MA: Macrófago alveolar; MDMM1: Macrófago derivado del monocito M1; MDMM2: Macrófago derivado de monocito M2, IL interleucinas, NEU:Neutrófilos;SC: sistema de complemento; NK: Natural Killer; LINT: Linfocitos T; LINT_h; Linfocitos T helper; LINT_c; Linfocitos T citotóxicos; LINTEF: linfocitos T extra foliculares; AO: anticuerpos opsonizantes; LINBF: Linfocitos B foliculares; SLC: Síndrome de liberación de citocinas; B: baja; MB: muy baja; M: moderada; E:elevada; ME; muy elevada; ALT alterada, AL: alto, MAL: muy alto; N; normal.