

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

PROGRAMA DE ESTUDIO DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

ÍNDICE DE INFLAMACIÓN INMUNITARIA SISTÉMICA COMO PREDICTOR
DE MORTALIDAD EN PACIENTES INFECTADOS CON SARS-COV-2.

Área de Investigación:
Enfermedades Transmisibles

Autor:
Walter Humberto Mendoza Domínguez

Jurado Evaluador:
Presidente: Guerrero Ramirez, Cesar Augusto
Secretario: Oliva Berrú, Hudson
Vocal: Cavalcanti Ramirez, Sofía

Asesor:
Sandoval Ato, Raúl Hernán
Código Orcid:
0000-0001-8666-7188

PIURA - PERÚ
2023

Fecha de sustentación: 21/07/2023

Tesis

INFORME DE ORIGINALIDAD

13%

INDICE DE SIMILITUD

10%

FUENTES DE INTERNET

5%

PUBLICACIONES

3%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1

repositorio.upao.edu.pe

Fuente de Internet

2%

2

docplayer.es

Fuente de Internet

2%

3

[Submitted to Universidad Privada Antenor Orrego](#)

Trabajo del estudiante

2%

Excluir citas

Activo

Excluir coincidencias

Apagado

Excluir bibliografía

Activo

Declaración de originalidad

Yo, Raúl Hernán Sandoval Ato, docente del Programa de Estudio de Medicina Humana o de Postgrado, de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor de la tesis de investigación titulada “Índice de inflamación inmunitaria sistémica como predictor de mortalidad en pacientes infectados con SARSCOV-2”, autor Walter Humberto Mendoza Domínguez, dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene índice de puntuación de similitud de 13%. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el 23/05/2023.
- He revisado con detalle dicho reporte y la tesis, y no se advierten indicios de plagio.
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las normas establecidas por la Universidad.

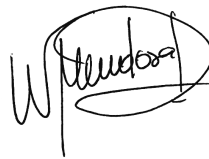
Lugar y fecha: 29/07/2023

Sandoval Ato, Raúl Hernán
DNI: 42523726
Código Orcid: 0000-0001-8666-7188

Mendoza Domínguez Walter Humberto
DNI: 74814540



Dr. Raúl Hernán Sandoval Ato
ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR
M.G. INVESTIGACIÓN CLÍNICA
C.M.P. 48189 - R.N.E. 25649



DEDICATORIA

Dedicado a mis padres, Isabel y Walter por ser mi motivo para superarme.

AGRADECIMIENTO

A mi madre, Isabel, por todos los consejos, el amor, el cariño y enseñarme a ser perseverante en este largo camino. A mi padre, por tu responsabilidad, por no rendirte y tus ganas de verme progresar. A mis hermanas Melisa y Mónica por apoyarme siempre y por sus ganas de alegrar mis días malos. A mi novia, Kely, por el apoyo y comprensión siempre.

Muchas gracias a todos por ser parte de este camino tan bonito de la Medicina, sin ustedes esto no sería posible.

RESUMEN

Objetivo: Determinar si el índice de inflamación inmunitaria sistémica es un buen predictor de mortalidad en pacientes infectados con SARSCOV-2.

Material y métodos: Se llevó a cabo un estudio de casos y controles en el que se incluyó a un total de 126 pacientes adultos que hayan ingresado al Hospital Santa Rosa - Piura con diagnóstico de Covid-19, según los criterios de selección se incluyeron a los casos que fueron los pacientes fallecidos a lo largo de su estancia hospitalaria de la enfermedad y los controles que fueron los pacientes que hayan sobrevivido a lo largo de su estancia hospitalaria de la enfermedad. Se hizo un cálculo con la curva ROC y el índice de Youden para determinar el mejor punto de corte del Índice inflamatorio inmunitario sistémico (IIS) y determinar a través de la sensibilidad y especificidad si es predictor de mortalidad en los pacientes ingresados.

Resultados: Se determinó el mejor punto de corte para el IIS (>1446,2) con una sensibilidad y especificidad del 56,14% y 68,12% respectivamente. Se realizó un análisis de regresión multivariada ajustada por PCR en donde se determinó que pacientes que obtengan un IIS > 1446,2 tienen dos veces más riesgo de mortalidad a diferencia de los que no. En simultáneo se evaluó el índice neutrófilo - linfocítico (NLR) obteniéndose un punto de corte de 6. Mediante análisis de regresión multivariada ajustada por PCR se obtuvo como resultado que los pacientes que cuentan con NLR >6 tienen cuatro veces más el riesgo de mortalidad.

Conclusión: El índice inflamatorio inmunitario sistémico tiene valor predictor de mortalidad en pacientes con infección por SARSCOV-2.

Palabras Clave: *Índice inflamatorio inmunitario sistémico, valor predictor, mortalidad, SARSCOV-2.*

ABSTRACT

Objective: To determine if the systemic immune inflammation index is a good predictor of mortality in patients infected with SARSCOV-2.

Material and methods: A case-control study was carried out, which included a total of 126 adult patients who had been admitted to the Hospital Santa Rosa - Piura with a diagnosis of Covid-19, according to the selection criteria. The cases that were the patients who died throughout their hospital stay from the disease and the controls that were the patients who had survived throughout their hospital stay from the disease. A calculation was made with the ROC curve and the Youden index to determine the best cut-off point for the Immune Systemic Inflammatory Index (IIS) and determine through sensitivity and specificity whether it is a predictor of mortality in hospitalized patients.

Results: The best cut-off point for the IIS (>1446.2) was determined with a sensitivity and specificity of 56.14% and 68.12%, respectively. A PCR-adjusted multivariate regression analysis was performed, where it was determined that patients who obtain an IIS > 1446.2 have twice the risk of mortality compared to those who do not. Simultaneously, the neutrophil-lymphocytic index (NLR) was evaluated, obtaining a cut-off point of 6. Through PCR-adjusted multivariate regression analysis, the result was that patients with NLR >6 have four times the risk of mortality.

Conclusion: The systemic immune inflammatory index has a predictive value for mortality in patients with SARSCOV-2 infection.

Keywords: *Systemic immune inflammatory index, predictive value, mortality, SARSCOV-2.*

ÍNDICE

RESUMEN	4
ABSTRACT	5
INTRODUCCIÓN	6
MATERIAL Y MÉTODOS	12
RESULTADOS	18
DISCUSIÓN	25
LIMITACIONES	28
CONCLUSIONES	29
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	30
ANEXO 01	37
ANEXO 02	38

I. INTRODUCCIÓN

I.1. Marco Teórico

Coronavirus 19 es una enfermedad respiratoria aguda (COVID-19, denominada anteriormente como 2019-nCoV) que es ocasionada por el nuevo Coronavirus 2. Por lo común se presenta un cuadro respiratorio agudo que se acompaña de múltiples opacidades pulmonares bilaterales, patrones condensatorios y/o vidrio esmerilado, con predisposición de la zona inferior y periférica. (20)(21). La enfermedad por el nuevo coronavirus rápidamente logró considerarse una pandemia mundial debido a que se asocia a una morbimortalidad elevada en pacientes hospitalizados. Esta enfermedad no solo tiene afectación pulmonar, sino que también tiene un impacto deletéreo en múltiples sistemas de órganos, incluidos el cardiovascular, el nervioso, la coagulación y la piel, en el contexto de enfermedades graves inflamación y liberación de citocinas. (20)

A lo largo del curso de la pandemia de COVID-19, no se pudo o se pudo hacer poco por la estratificación de los pacientes que ingresaban a los nosocomios ya que al ser una enfermedad que recién salió a la luz, muy poco o nada sabíamos sobre ella. Diversas literaturas han manifestado hacer estudios de investigación sobre las índices basados en las células inmunoinflamatorias que circundan el torrente sanguíneo y que pueden ser utilizados como indicadores de disfunción endotelial, que además pueden o tienen importante la capacidad pronóstica de develar las enfermedades que son inmunomediadas.(34)

El SARS-CoV-2 del subgénero sarbecovirus perteneciente a la familia Coronaviridae, en su estructura mantiene una forma irregular o esférica, con unos 12 nm de diámetro aproximadamente. Constituido por ARN de cadena sencilla. Si bien es cierto aún no se termina de comprender exactamente el

patrón de la enfermedad, no existen aún indicadores pronósticos para estratificación de riesgos. (7)

Los factores de riesgo de mortalidad que se identificaron serían cruciales para informar las decisiones clínicas para guiar el triaje temprano de los pacientes para un seguimiento más intensivo. Estudios previos han documentado que el tener patologías asociadas y una edad mayor se correlacionaron significativamente con una mortalidad muy elevada en pacientes infectados por SARSCOV-2. No obstante, limitados estudios se han centrado en delimitar cómo determinar la mortalidad en este tipo de pacientes. (14)

Si bien, al principio, se documentaba que la infección por SARSCOV-2 era netamente del tracto respiratorio, hoy se sabe que es más una enfermedad de carácter sistémico, que tiene implicancia significativa en el sistema inmunológico y hematopoyético. Se consideran reportes en cuanto a las alteraciones de los exámenes de laboratorio que comprenden las células sanguíneas circulantes, que tienen significancia relacionada con el estado inflamatorio durante el transcurso de la infección por SARSCOV-2. (5)

Múltiples indicadores hematológicos, como las subpoblaciones celulares, dentro de ellas, la línea celular blanca, línea celular roja, plaquetas y el volumen medio de estas, que en proporciones combinadas infieren e imparten datos con respecto a a estratificación del riesgo, determinación del pronóstico y el diagnóstico de la enfermedad. (5)

La determinación del índice de inflamación inmunitaria sistémica (SII) que se obtiene del recuento de las líneas celulares de linfocitos periféricos, plaquetas y neutrófilos, se ha considerado como el mejor predictor para reflejar la respuesta inmune local y la inflamación de carácter sistémico. (5)

Así que, en diversos estudios se ha informado que el índice de inflamación inmunitaria sistémica incrementado es considerado un excelente pronóstico de mortalidad hospitalaria en la población con infección por SARSCOV-2 (6)

El índice inflamatorio inmunitario sistémico es un índice innovador que ha demostrado ser excelente en cuanto a efectividad cuando se requiere describir la falta de equilibrio entre la inflamación e inmunidad, que integra la razón

neutrófilo/linfocito y plaqueta/linfocito, con base en las tres líneas celulares (IIS = plaquetas x neutrófilos / linfocitos). Desde hace muy poco tiempo el índice inflamatorio inmunitario sistémico se ha usado como indicador de seguimiento, pronóstico e inclusive como marcador de supervivencia y recurrencia en pacientes con hepatocarcinoma, posteriormente se hicieron estudios en cáncer de pulmón de células pequeñas, gástrico, colorrectal y de células renales.

El incremento del índice inflamatorio sistémico (IIS) se debe a una elevación de las plaquetas y neutrófilos y que sigue a un descenso en el nivel de los linfocitos lo cual refleja una intensa inflamación y una pobre respuesta inmunitaria. El uso del IIS en pacientes oncológicos solo refleja un microambiente en donde el paciente ha desarrollado un estado proinflamatorio y que puede traducirse en un alto índice de metástasis y por ende la progresión del cáncer y asociación de mortalidad en un mediano plazo. Actualmente es considerado un parámetro a tener en consideración para mejorar las tomas de decisiones en cuanto al tratamiento de los pacientes con enfermedades inmunomediadas. (27)

Antecedentes

- Arzu Ozdemir et al, realizó un estudio de tipo casos y controles en el cual se incluyeron en dicho estudio en total a 186 pacientes adultos de los cuales 93 pacientes tenían enfermedad renal crónica y 93 pacientes emparejados por sexo, edad y sin ERC. Se procedió a hacer la comparación entre las características demográficas, índices hematológicos al ingreso del centro hospitalario y se calculó los índices tales como NLR, IIS Y LCR tuvieron asociación con la mortalidad de estos pacientes. Se determinó que el IIS si fue determinante para distinguir a los pacientes ingresados al ambiente hospitalario de peor supervivencia y que este puede ayudar a reconocer de manera precoz a los pacientes y que se dé un manejo oportuno de estos. (29)
- Lagunas-Alvarado et al, ejecutó un estudio retrospectivo en donde se incluyó a 252 pacientes a los pacientes hospitalizados con sepsis (128 con sepsis, edad promedio de 70.1 años y 114 sin sepsis, edad

promedio de 69.7 años) en donde se calculó el índice inflamatorio inmunitario sistémico con el hemograma de ingreso del paciente. Posteriormente se hizo una comparación de las medias del IIS de los pacientes con o sin sepsis y con esto determinar si hay correlación con el IIS y la sepsis. Se concluye que el IIS es un índice muy premonitorio para predecir desequilibrio de la inmunidad e inflamación mostrando así su efectividad y que se plantea como un instrumento que es muy útil dentro los pacientes con sepsis. (27)

- Hong Li et al, realizó un estudio en donde como objetivo se tuvo por evaluar el valor pronóstico del índice inflamatorio inmunitario sistémico (IIS) en pacientes infectados por SARSCOV-2. Ejecutó un estudio de cohortes retrospectivo en el Hospital de Tongji en donde se incluyeron a más de 326 pacientes adultos (43,87 % varones, $61,22 \pm 0,86$ años), en donde se fraccionaron en dos grupos, el primer grupo con bajo IIS y el segundo grupo con alto IIS, previamente obteniendo los hemogramas de ingreso de los pacientes. Se hizo un análisis mediante la curva ROC y se objetivo el punto de corte para la clasificación. Se determinó mediante los resultados que IIS tenía una buena predicción de mortalidad hospitalaria para los pacientes que cursan con infección por SARSCOV-2. Catalogan al IIS como un índice novedoso ya que ayuda a la estratificación de riesgo y de tratamiento oportuno. (26)

I.2. Justificación

El presente estudio pretende demostrar si el índice de inflamación inmunitaria sistémica es un predictor de mortalidad para los pacientes que hayan presentado infección por SARSCOV-2 durante el curso de la pandemia, demostrado mediante estudios de pruebas antigénicas o moleculares positivas. Asimismo, la finalidad del estudio es determinar si en su momento, el índice de inflamación inmunitaria sistémica (IIS) debió ser un parámetro para tomar en cuenta para el estudio de pacientes que, al ingreso a hospitalización, presentaban valores elevados y que estos fueran estratificados en grupo de riesgos para la mejor toma de decisiones en cuanto al tratamiento oportuno.

I.3. Enunciado del problema

¿Es el índice de inflamación inmunitaria sistémica un predictor de mortalidad en pacientes infectados con SARSCOV-2?

I.4. Objetivos

Objetivo general:

Determinar si el índice de inflamación inmunitaria sistémica es un predictor de mortalidad en pacientes infectados con SARSCOV-2.

Objetivos específicos:

1. Analizar las comorbilidades metabólicas y marcadores de disfunción endotelial en pacientes sobrevivientes y fallecidos por SARSCOV-2.
2. Analizar el comportamiento de los marcadores inflamatorios en pacientes sobrevivientes y fallecidos por SARSCOV-2.
3. Calcular mediante curvas ROC los puntos de corte de los marcadores de disfunción endotelial (índice inflamatorio sistémico, índice neutrofílico – linfocítico) que muestren una adecuada predicción de mortalidad por SARSCOV-2.
4. Calcular el riesgo de mortalidad por infección por SARSCOV-2 de los marcadores de disfunción endotelial (índice inflamatorio sistémico, índice neutrofílico – linfocítico) según los puntos de corte obtenidos mediante curvas ROC.
5. Calcular mediante análisis multivariado la probabilidad de mortalidad por infección por SARSCOV-2 teniendo como predictores los marcadores de disfunción endotelial y marcadores inflamatorios.

I.5. Hipótesis

Hipótesis nula (H0):

El índice de inflamación inmunitaria sistémica no es un predictor de mortalidad en pacientes infectados con SARSCOV-2.

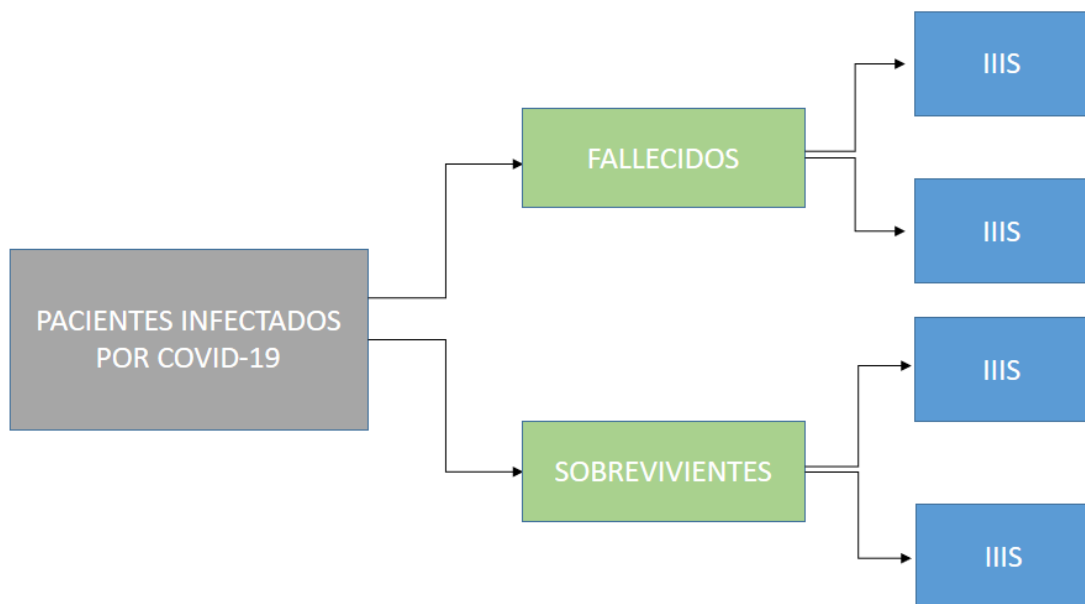
Hipótesis Alternativa (H1):

El índice de inflamación inmunitaria sistémica si es un predictor de mortalidad en pacientes infectados con SARSCOV-2

II. MATERIAL Y MÉTODOS

II.1. Diseño del estudio: Casos y controles.

II.2. Gráfica del estudio:



II.3. Población, muestra y muestreo

- Población diana: Está formada por pacientes que al ingreso presenten diagnóstico de Covid-19 que hayan fallecido o sobrevivido durante el curso de la enfermedad.
- Población de estudio: Pacientes que al ingreso presenten diagnóstico de Covid-19, registrados en el historial clínico de la institución de salud “Hospital de la Amistad Perú-Corea Santa Rosa” de la región Piura durante el periodo comprendido entre mayo del 2020 hasta mayo del 2021, con los siguientes criterios de selección:

II.4. Criterios de Selección

- **Criterios de Inclusión:**

- **Casos:**

- ✓ Pacientes con diagnóstico de Covid 19 que hayan fallecido a lo largo de su estancia hospitalaria de la enfermedad.

- **Controles:**

- ✓ Pacientes con diagnóstico de Covid 19 que hayan sobrevivido a lo largo de su estancia hospitalaria de la enfermedad.

- **Criterios de Exclusión:**

- Pacientes que no cuenten con prueba PCR-RT positiva o prueba antigénica positiva sugestiva de COVID-19.
- Pacientes que no cuenten con hemograma de ingreso al ambiente hospitalario.

II.5. Muestra y muestreo:

- **UNIDAD DE ANÁLISIS**

Cada uno de los pacientes con infección por SARSCOV-2 de ingreso al establecimiento de salud “Hospital de la Amistad Perú-Corea II-2 Santa Rosa” durante el periodo tiempo comprendido entre mayo del 2021 hasta mayo del 2022, que tuvieron como desenlace el fallecimiento o supervivencia.

- **UNIDAD DE MUESTREO**

Historias clínicas de pacientes con pacientes con infección por SARSCOV-2 de ingreso que tuvieron como desenlace el fallecimiento o supervivencia y que además presenten hemograma de ingreso al ambiente hospitalario.

- **TAMAÑO MUESTRAL**

Tamaño de muestra para estudios de casos y controles.

Cálculo del tamaño muestral

Estudio de casos y controles: Grupos independientes

Proporción de casos expuestos: 90000%
Proporción de controles expuestos: 64378%
Odds ratio a detectar: 4980*
Número de controles por caso: 2
Nivel de confianza: 95,0%

Potencia (%)	Tamaño de la muestra**		
	Casos	Controles	Total
80,0	32	64	96
90,0	42	84	126

*Ozdemir A, Kocak SY, Karabela SN, Yilmaz M. Can systemic immune inflammation index at admission predict in-hospital mortality in chronic kidney disease patients with SARS-CoV-2 infection? *Nefrología*. 2022 Sep-Oct;42(5):549-558. doi: 10.1016/j.nefro.2021.09.001. Epub 2021 Sep 15. PMID: 34539001; PMCID: PMC8440164.

**Tamaño de la muestra para aplicar el test X2 sin corrección de continuidad

Se empleará una muestra de 126 pacientes para una potencia estadística del 90%

- **TIPO DE MUESTREO Y TÉCNICA**

La selección de la población será mediante un sistema de muestreo probabilístico aleatorio simple, con este tipo de muestreo todos los pacientes que si cumplan con los criterios de selección van a tener la misma probabilidad de ser incluidos en la muestra. Los datos se

obtendrán acudiendo junto con el asesor y previa solicitud de permiso a la oficina de informática de los establecimientos de salud “Hospital de la amistad Perú-Corea Santa Rosa - Piura”. Se procederá a revisar los registros de historias clínicas comprendidas durante el periodo de mayo del 2020 hasta mayo del 2021 y se llevarán los registros a través del programa excel 2017.

II.6. Definición operacional de variables

VARIABLE	TIPO	ESCALA	REGISTRO	DEFINICIÓN OPERACIONAL
DEPENDIENTE MORTALIDAD	CUALITATIVA	NOMINAL	MORTALIDAD SUPERVIVENCIA	DECESO DEL PACIENTE DENTRO DE SU ESTANCIA HOSPITALARIA.
INDEPENDIENTE ÍNDICE DE INFLAMACIÓN INMUNITARIA SISTÉMICA AL INGRESO	CUANTITATIVA	DISCRETA	punto de corte (internacional): 1180,5	$IIS=(NXP)/L$, EN DONDE N,P, L SON NEUTRÓFILOS, PLAQUETAS Y LINFOCITOS RESPECTIVAMENTE
INTERVINIENTE EDAD	CUANTITATIVA	DISCRETA	HOJA DE FILIACIÓN	AÑOS
SEXO	CUALITATIVA	NOMINAL	HOJA DE FILIACIÓN	MASCULINO/FEMENINO
DIABETES MELLITUS	CUALITATIVA	NOMINAL	HISTORIA CLÍNICA	REGISTRADO EN LA HISTORIA CLÍNICA CON EL DIAGNÓSTICO MÉDICO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2.
HIPERTENSIÓN ARTERIAL	CUALITATIVA	NOMINAL	HISTORIA CLÍNICA	REGISTRADO EN LA HISTORIA CLÍNICA CON DIAGNÓSTICO MÉDICO DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL.

IMC	CUANTITATIVA	DISCRETA	HISTORIA CLÍNICA	PESO / TALLA AL CUADRADO
PRESIÓN ARTERIAL MEDIA	CUANTITATIVA	DISCRETA	HISTORIA CLÍNICA	2(P. DIASTÓLICA) + P. SISTÓLICA /3
GLUCOSA	CUANTITATIVA	DISCRETA	HISTORIA CLÍNICA	VALOR OBTENIDO DE LA GLUCOSA SÉRICA
ÍNDICE NEUTRÓFILO/LIN FOCITOS	CUANTITATIVA	DISCRETA	HEMOGRAMA	NLR= NEUTRÓFILOS / LINFOCITOS
PCR	CUANTITATIVA	DISCRETA	HEMOGRAMA	VALOR OBTENIDO DE LABORATORIO
ERC	CUALITATIVA	NOMINAL	CON ERC SIN ERC	DIAGNÓSTICO DE ERC CONSIGNADO EN LA HISTORIA CLÍNICA DEL PACIENTE.

II.7. Procedimientos y técnicas

Se solicitará el permiso a las autoridades correspondientes del centro de salud correspondiente (Hospital de la Amistad Perú-Corea Santa Rosa -Piura) para acceder a la información del historial clínico de pacientes que hayan sido admitidos con infección por SARSCOV-2 confirmada al ingreso mediante PCR-RT O PRUEBA ANTIGÉNICA que tuvieron como desenlace la muerte o supervivencia, se mantendrá la confidencialidad de los datos que sean brindados y el procesamiento que se realicen para el análisis exclusivo del proyecto de investigación. Una vez aceptada la autorización, se acudirá junto con el asesor a la oficina de informática y posteriormente a la oficina de almacenamiento de archivos, donde se revisarán y se seleccionarán por medio de una aleatorización simple del muestreo de aquellas historias clínicas que logren cumplir con los criterios de selección para la investigación, después de que hayan sido identificados, se procederá:

1. Hacer un listado de aquellos que cumplen los criterios de inclusión y exclusión planteados para la investigación.

2. De cada historia clínica seleccionada se identificarán a los pacientes según su pertenencia a los casos y controles expuesta o no expuesta, incluyendo un modelo por cada factor de riesgo que se analizará (Índice de inflamación inmunitaria sistémica). La variable dependiente (Mortalidad) también se obtendrá de las historias clínicas. En ambas variables se respetará la definición operacional mencionada anteriormente
3. Se recolectará la información hasta obtener el tamaño de muestra correspondiente a la validación estadística mencionada anteriormente.

II.8. Plan de análisis de datos

Se emplea para el análisis de datos el software IBM SPSS Statistics versión 26.

- Se realizará análisis univariado presentando en tablas de frecuencias y porcentajes los resultados de las variables categóricas. Las variables se presentan como medianas o medias con desviación estándar de acuerdo con la normalidad de su distribución.
- Se realizará análisis bivariado donde los resultados obtenidos se presentarán con su respectivo OR con intervalos de confianza; el análisis bivariado de las variables cuantitativas se realizará con prueba de hipótesis de acuerdo con su distribución normal o no normal mediada por shapiro wills.
- Se realizará análisis multivariado de las variables independientes, antes se obtendrá puntos de corte midiendo el área bajo la curva, para predecir el resultado de la variable dependiente.

II.9. Aspectos Éticos

Para realizar dicha investigación, se requerirá la aprobación y autorización del proyecto por el Comité de Investigación y Ética de la sede hospitalaria correspondiente como también de la Universidad Privada Antenor Orrego.

Además, para el cumplimiento del proyecto se requerirá revisar historias clínicas, por lo cual se respetará la confidencialidad de los pacientes, ya que

solo se tomarán datos específicos de aspecto médico, más no involucrar datos personales. Se considerará la declaración de Helsinki y la ley general de salud (D.S 017-2006-SA y D.S. 006-2007-SA) para el desarrollo del estudio.

III. RESULTADOS

De un total de 125 pacientes evaluados, distribuidos en 57 casos (pacientes fallecidos) y 68 controles (sobrevivientes), se obtuvo lo siguiente.

No se encontró diferencias estadísticas en cuanto a la distribución del sexo ($p:0,52$), fue prevalente tanto como para hombres y mujeres, ni a las comorbilidades metabólicas estudiadas diabetes mellitus ($p:0,41$), hipertensión arterial ($p:0,68$), enfermedad renal crónica ($p:0,68$), lo cual nos indica que la mortalidad o supervivencia de los pacientes no se ve influida por las comorbilidades evaluadas.

Se encontraron diferencias estadísticas marcadas en cuanto a los marcadores de disfunción endotelial, evidenciándose que el índice neutrofílico leucocitario mayor a 6 puntos se presentó en el 66,7% de los pacientes fallecidos ($p:0,000$) y el índice inflamatorio sistémico mayor a 1446 puntos se presentó en el 56,1% de los pacientes fallecidos ($p:0,007$) ver tabla 01.

Tabla 01. Comorbilidades metabólicas y marcadores de disfunción endotelial en pacientes sobrevivientes y fallecidos por SARSCOV-2.

		Mortalidad		X ² *	p ^{**}
		Sobrevivientes (n:68)	Fallecidos (n:57)		
Sexo	Femenino	32 (47,8)	24 (42,1)	0,398a	0,528
	Masculino	35 (52,2)	33 (57,9)		
Diabetes Mellitus	NO	38 (55,9)	36 (63,2)	0,680a	0,410
	SI	30 (44,1)	30 (44,1)		
Hipertension arterial	NO	25 (36,8)	19 (33,3)	0,160a	0,689
	SI	43 (63,2)	38 (66,7)		
Enfermedad Renal Cronica	NO	36 (52,9)	38 (66,7)	2,419a	0,120
	SI	32 (47,1)	19 (33,3)		
Indice Neutrofílico Linfocítico	INL < 6 puntos	47 (69,1)	19 (33,3)	15,932a	0,000
	INL > igual 6 puntos	21 (30,9)	38 (66,7)		
Indice inflamatorio Sistemico	IIS < 1445,9	46 (67,6)	25 (43,9)	7,150a	0,007
	IIS > 1446	22 (32,4)	32 (56,1)		

*Chi-cuadrado de Pearson

**Significación asintótica (bilateral)

En cuanto a la distribución de los marcadores inflamatorios en ambos grupos, se evidenció que el nivel de linfocitos fue menor en los pacientes fallecidos (mediana: 10; p: 0,000), los niveles de proteína c reactiva (mediana: 34; p: 0,000) y neutrófilos (mediana: 84%; p: 0,000) fueron mayores en los pacientes fallecidos; así como los niveles de índice inflamatorio sistémico (mediana: 1487; p: 0,028) y del índice neutrofílico – linfocítico (mediana: 8,4; p: 0,000), ver tabla 02.

Tabla 02. Edad y Marcadores inflamatorios en pacientes sobrevivientes y fallecidos por SARSCOV-2.

	Mortalidad		U*	p ^{**}
	Sobrevivientes (68)	Fallecidos (57)		
	Medianas	Medianas		
Edad	59	62	1742.500	0.332
Neutrofilos	77	84	1257.000	0.001
Plaquetas	243.5	211	1546.500	0.052
Linfocitos	16.5	10	1197.000	0.000
Proteina C reactiva	21	34	1235.500	0.000
Indice Inflamatorio Sistemico	1256.4	1487.5	1493.500	0.028
Presion arterial media	96	96	1867.000	0.724
Glucosa	92	101	1708.500	0.255
Indice Netrofilico - Linfocitico	4.3	8.4	1156.500	0.000

**Sig. asintótica(bilateral)

3.1. Análisis de curvas ROC.

- **Punto de corte del índice inflamatorio sistémico.**

Se realizó análisis de curva ROC para estimar un punto de corte de predicción del Índice inflamatorio sistémico (IIS), obteniéndose una buena área bajo la curva (AUC: 0,615; IC 0,52 – 0,70; p: 0,026) y un punto de Youden index J: 0,25 (IC: 0,11 – 0,33), mostrando asociación estadística un punto de corte de IIS mayor a 1446,2 puntos, este punto muestra una sensibilidad diagnóstica de 56,14% y especificidad diagnóstica de 68,12% (ver gráficos 01 y 02)

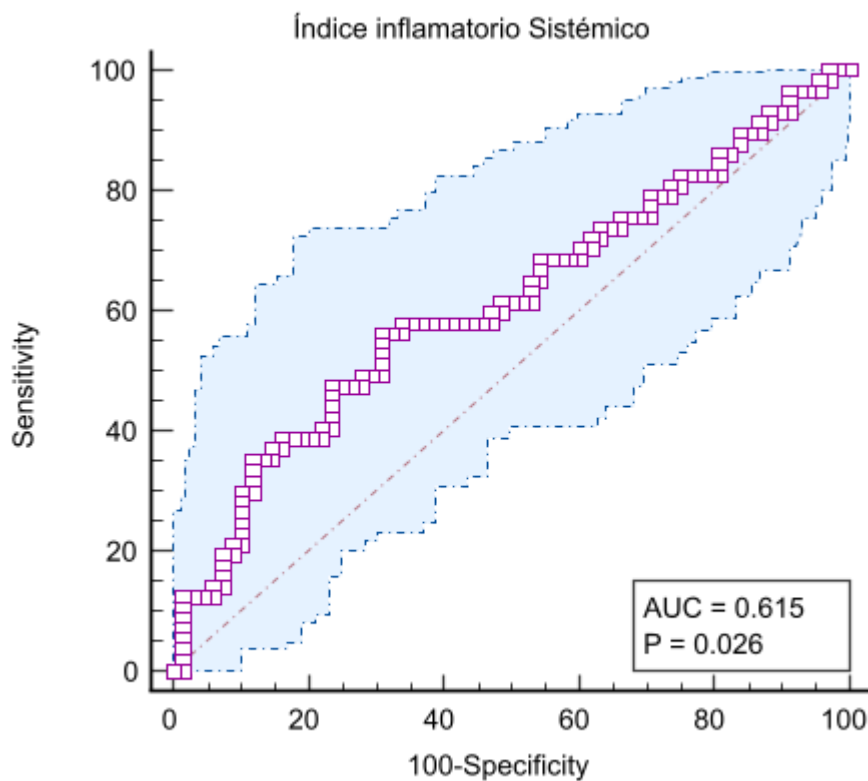
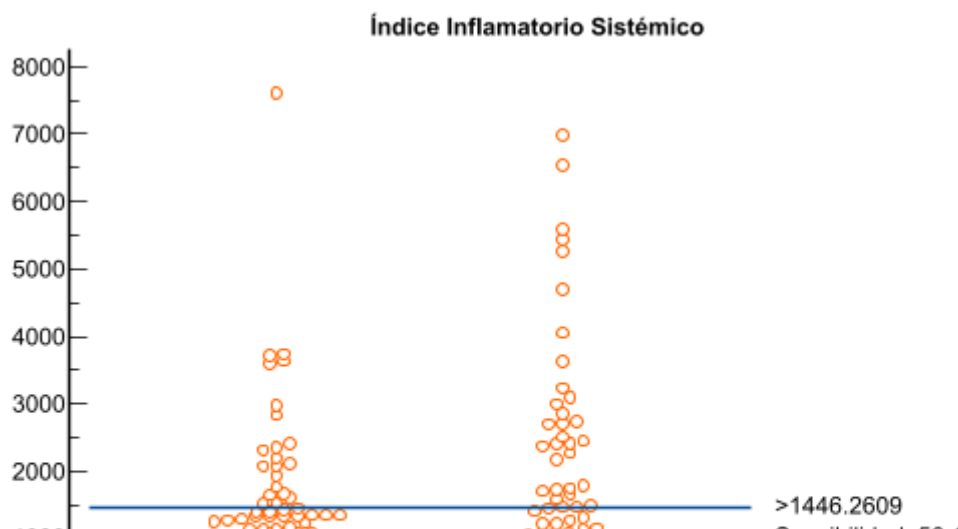


Gráfico 01. Curva ROC para determinar punto de corte del Índice inflamatorio sistémico



- **Punto de corte del índice neutrofilico – linfocítico**

Se realizó análisis de curva ROC para estimar un punto de corte de predicción del Índice neutrofilico - linfocítico (INL), obteniéndose una buena área bajo la curva (AUC: 0,702; IC 0,61 – 0,78; p: 0,001) y un punto de Youden index J: 0,38 (IC: 0,21 – 0,51), mostrando asociación estadística un punto de corte de INL mayor a 6 puntos, este punto muestra una sensibilidad diagnóstica de 66,67% y especificidad diagnóstica de 72,06% (ver gráficos 03 y 04).

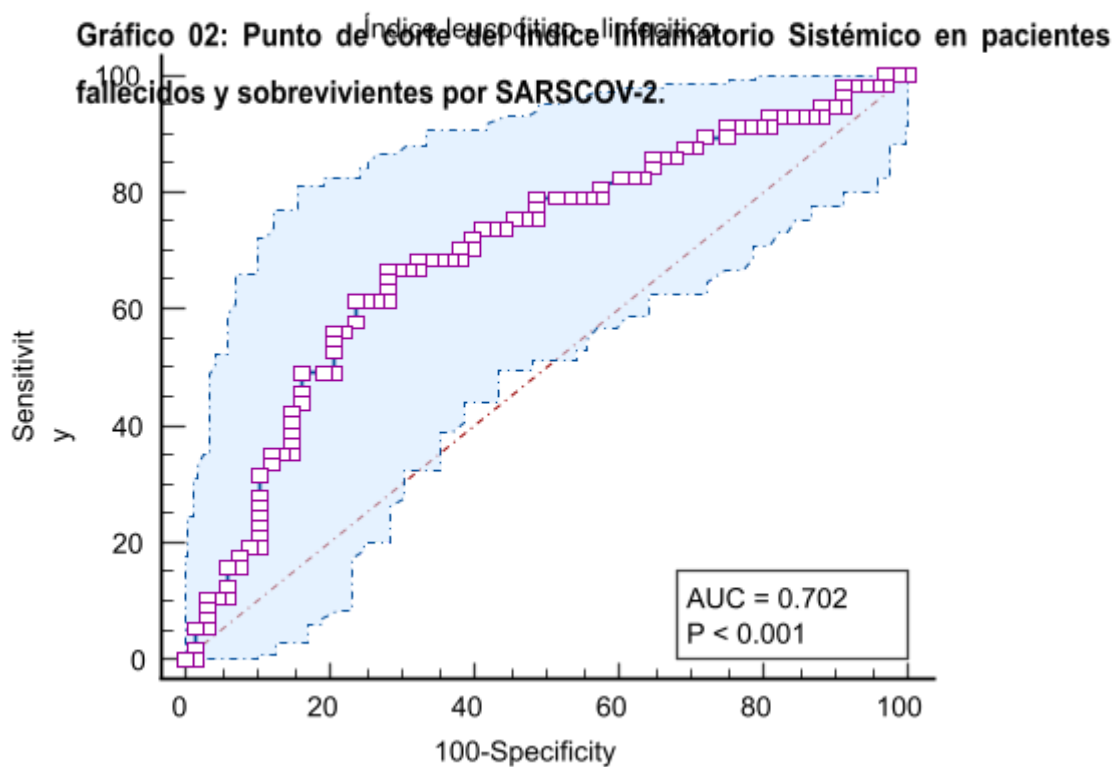


Gráfico 03. Curva ROC para determinar punto de corte del Índice leucocítico - linfocítico

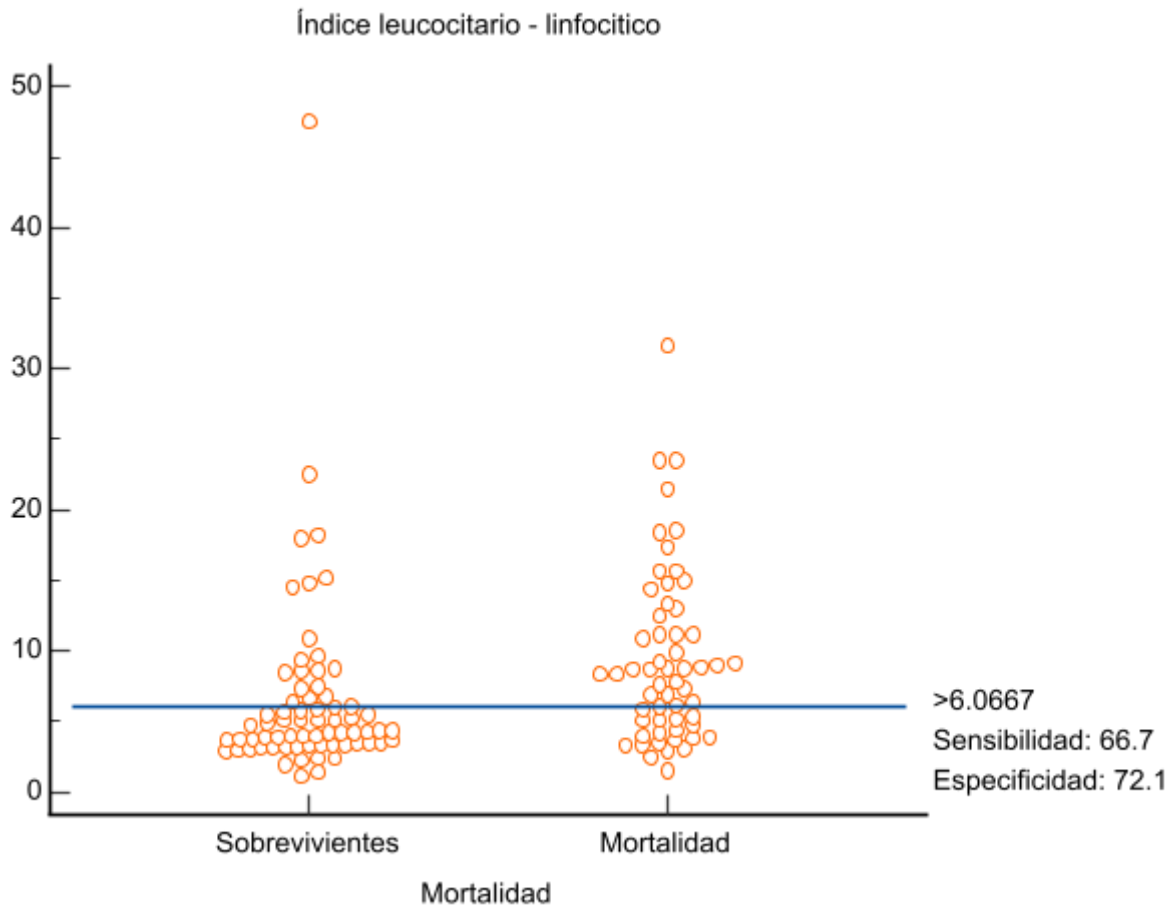


Gráfico 04: Punto de corte del Índice Inflamatorio Sistémico en pacientes fallecidos y sobrevivientes por SARSCOV-2.

Se calculó el riesgo de mortalidad por sepsis según los puntos de corte obtenidos mediante curvas ROC, evidenciándose que Índice leucocitario – linfocítico mayor de 6 puntos incrementa en cuatro veces el riesgo de mortalidad en pacientes con infección por SARSCOV-2 en comparación a aquellos pacientes que tienen un índice leucocitario linfocítico menor a 6 puntos (OR: 4,4 ; IC: 2,1 – 9,5 ; p:0,000), asimismo el índice inflamatorio sistémico mayor a 1446 puntos incrementa en dos veces el riesgo de mortalidad en pacientes con infección por SARSCOV-2 en comparación a aquellos pacientes que tienen un índice inflamatorio menor a 1442 puntos (OR: 2,6 ; IC: 1,2 – 5,5 ; p:0,008), ver tabla 04.

Tabla 04. Riesgo de Mortalidad por SARSCOV-2 según puntos de corte obtenidos por curva ROC de los IIS y INL.

	Sig.	OR*	95% C.I. para EXP(B)	
			Inferior	Superior
INL > 6 PUNTOS(1)	0.000	4.476	2.107	9.510
IIS > 1446	0.008	2.676	1.291	5.550

* Odds Ratio crudo obtenido por Regresión logística bivariada

Se realizó análisis multivariado de la mortalidad por SARSCOV-2 teniendo como predictor al índice inflamatorio sistémico ajustado por proteína c reactiva, obteniendo un modelo estadísticamente significativo (Pruebas ómnibus de coeficientes de modelo: p: 0,012), donde un paciente séptico con IIS > 1446 puntos presentan dos veces mayor probabilidad de fallecer, ello ajustado a la proteína c reactiva (ver tabla 05).

Tabla 05. Análisis multivariado de la mortalidad por SARSCOV-2 teniendo como predictor al índice inflamatorio sistémico ajustado por PCR.

	B	Sig.	OR*	95% C.I. para OR	
				Inferior	Superior
IIS > 1446(1)	0.941	0.012	2.562	1.228	5.347
PCR	0.006	0.218	1.006	0.996	1.016
Constante	-0.823	0.007	0.439		

*OR: Odds Ratio ajustado Regresión logística binaria.

IV. DISCUSIÓN

Durante el tiempo en el que se desarrolló el auge de la pandemia de SARS COV 2 no se sabía por completo como actuaba fisiopatológicamente la enfermedad y mucho más aún no se sabía con exactitud el pronóstico o desenlace que tendrían los pacientes que presentaban infección por SARSCOV-2, es por esto que, el actual estudio permitirá establecer la asociación entre la mortalidad de los pacientes con infección por SARS COV-2 y el índice inflamatorio inmunitario sistémico (IIS).

Se ha demostrado que el índice inflamatorio inmunitario sistémico (IIS) es un excelente indicador potencial de supervivencia en COVID 19, y esto va a de acuerdo a lo que se pretende demostrar si en el curso de los inicios de la pandemia por coronavirus hubiese tenido mucha implicancia para poder determinar predicción de mortalidad por COVID-19.(25).

El índice inflamatorio inmunitario sistémico, es un índice que fue propuesto desde el año 2014, en el cual se utiliza las tres líneas celulares que se obtienen en el hemograma completo de todo paciente, tales como las plaquetas, linfocitos y neutrófilos, de manera tal que refleja el desequilibrio de la inflamación-inmunidad de los pacientes oncológicos, sepsis, enfermedad coronaria e incluso patologías reumáticas como la artritis reumatoide. Las distintas evidencias han demostrado que la elevación de IIS y el mal pronóstico de las distintas enfermedades han influido en la supervivencia y el tiempo libre de la enfermedad. (26)

Se sabe que el organismo hace frente a la infección mediante los linfocitos quienes son responsables de expeler a las células que están infectadas por el virus (20). El papel que desempeñan los neutrófilos ha sido observado en muchos pacientes con SDRA y neumonía, proporcionando defensa del epitelio respiratorio en infecciones virales severas como la de SARS-COV 2. (14) Las plaquetas contribuyen a la hemostasia y también participan en la inflamación y defensa del huésped. Se estima que durante el curso de la infección por SARS-COV2 ocurre daño alveolar difuso y debido a ello causan trombocitopenia (28).

Las comorbilidades fueron una de las interrogantes principales que se tenían debido a que estas podrían influir en el curso de la enfermedad. Tanto la diabetes mellitus y la enfermedad renal crónica tienen un común denominador y es que influyen mucho en el sistema inmune a la hora de hacer frente a las infecciones. Pero en este estudio quedó demostrado que tanto la diabetes mellitus, enfermedad renal crónica e hipertensión no se tuvo asociación para ninguno de los grupos estudiados, fallecidos o sobrevivientes. Al no encontrarse diferencias significativas nos indica que la mortalidad no se ve influenciada por estas.

Dado que los parámetros de laboratorio se observaron diferencias significativas, analizamos en primer lugar el punto de corte del índice inflamatorio inmunitario sistémico encontrándose que es un índice que pudo utilizarse como predictor de mortalidad para los pacientes que eran ingresados al nosocomio. Se obtuvo un área bajo la curva con buenos parámetros (AUC: 0,615; IC 0,52 – 0,70; p: 0,026) y un punto de Youden index J: 0,25 (IC: 0,11 – 0,33), obteniéndose como punto de corte 1446,2.

En distintos tipos de estudios se han evaluado los puntos de corte realizados mediante el análisis Roc e Índice de Youden obteniéndose un valor de 1180,5 como promedio, valor que se puede asemejar al del presente estudio. De igual manera podemos evidenciar que el análisis ROC obtenido para el índice neutrófilo linfocito se obtuvo como punto de corte 5,1 en promedio siendo un valor similar al presente estudio.(29) En ese sentido podemos determinar que los pacientes infectados por SARS-COV 2 tienen ambos índices elevados que nos podrían ayudar a determinar gravedad y mortalidad al ingreso hospitalario. Con esto se pudo haber establecido grupos de riesgo y establecer mejoras en la atención de dichos pacientes.

En el presente estudio se encontró una mayor mortalidad en los pacientes con infección por SARS- COV 2 que al ingreso presentaban un índice inflamatorio inmunitario sistémico (IIS) elevado, ya que este incrementa dos veces el riesgo de mortalidad (OR: 2.676) con respecto a los pacientes que presentaban un valor menor al punto de corte de este estudio. De manera similar observamos que existe una elevación del índice Neutrófilo-linfocito, pero se observó que

este incrementará en cuatro veces más el riesgo de mortalidad (OR: 4.476) a comparación del IIS. Si bien es cierto, ambos índices se pueden usar como predictores de mortalidad, queda en claro que el INL es mucho más específico y sensible.

La fisiopatología de la enfermedad explicaría la mayor vulnerabilidad que tienen los pacientes con infección por SARSCOV-2. La primera línea de defensa contra las infecciones es la respuesta innata que tiene como característica que actúa de inmediato y de forma coordinada. Pero esta respuesta se enfatiza aún más cuando no existe una regulación por parte de esta, que conduce a una inflamación sistémica severa y conlleva a la muerte del paciente. (31) En diversos estudios se ha determinado que existe una correlación importante en pacientes que han cursado con COVID 19 el nivel de recuento elevado de leucocitos y neutrófilos, así como un recuento bajo de la serie linfocítica, de manera similar se encontró en este estudio.

Hasta el momento, hay estudios que han evaluado los índices de inflamación que derivan de las líneas celulares que se obtienen del hemograma de pacientes que ingresan al ambiente hospitalario. En un estudio se evaluó que el IIS no fue inferior que el NLR y que esta última se asoció con una forma más grave de la infección por SARS COV 2. En contraste con este estudio se determinó que el índice inflamatorio inmunitario sistémico fue inferior al índice de neutrófilos-linfocitos, pero que ambos pueden predecir mortalidad. (32)

En un estudio descrito por Ethem A. et al en Turquía en el 2021 quienes llevaron a cabo un estudio para determinar el papel de los parámetros del hemograma y de PCR en la predicción de la mortalidad de los pacientes en la infección por COVID-19; en donde se incluyeron a 148 pacientes adultos que fueron admitidos en el servicio de urgencias del hospital universitario con sospecha y diagnóstico de COVID-19, en donde se evaluó los parámetros hematológicos obtenidos del hemograma al ingreso, obteniéndose así un punto de corte para el índice inflamatorio inmunitario sistémico de 2699. Además, se propuso hacer un análisis de regresión logística multivariada con el fin de determinar la mortalidad de los pacientes ingresados, en donde se ajustaba por PCR, días de estancia hospitalaria, edad, IIS, comorbilidades y se determinó

que el índice inflamatorio inmunitario sistémico por encima del punto de corte (>2699) aumentaba por 7 veces más el riesgo de mortalidad de los pacientes ingresados a dicho hospital con diagnóstico de COVID-19. De igual manera en el presente estudio se hizo un análisis de regresión logística multivariante para IIS ajustado por PCR y se determinó que un resultado de IIS > de 1446,2 aumentaba dos veces el riesgo de mortalidad en los pacientes infectados por SARS-COV 2. En este caso el estudio que se usó como referencia se ejecutó en poblaciones que en cuanto a las características poblaciones son totalmente diferentes ya que se trata de una etnia oriental, pero que en cuanto al tamaño de la muestra concuerda con el presente estudio, pero de igual forma se determina que el índice estudiado es buen predictor de mortalidad y que se pudo utilizar para tener una buena estratificación de riesgos de enfermedad. (33)

V. LIMITACIONES

En cuanto a las limitaciones que encontramos en nuestro estudio y que debemos considerar es que siempre es posible que haya un sesgo de información, esto es posible debido a que en nuestro medio no contamos con un software que nos permita tener historias clínica digitalizadas en donde toda la información sea guardada y no permita que sea extraviada, hasta incluso por el mismo personal de salud, ya que al ser un estudio de casos y controles nos conlleva a que las historias clínicas sean revisadas y nos permita recabar información para la realización del presente estudio. Por lo tanto, se asumirá que los datos que han sido registrados manualmente y detallados en la historia clínica en físico sean datos fidedignos.

Por otra parte, existe la posibilidad que al tratarse de una pandemia mundial y al haber una gran cantidad de pacientes afluentes al centro hospitalario, exista el error de digitalización de los exámenes de laboratorio. De manera que se ha contrastado la información con los exámenes de laboratorios que se han obtenido de manera particular y determinando así que los datos sean fidedignos y no tengamos problemas en la obtención de la información.

VI. CONCLUSIONES

1. No se encontró asociación estadística entre las comorbilidades metabólicas (Diabetes mellitus tipo 2, Enfermedad Renal Crónica, Hipertensión arterial) con respecto a los pacientes fallecidos y sobrevivientes por infección por SARSCOV-2; sin embargo, si se presentó asociación entre los marcadores de disfunción endotelial en pacientes sobrevivientes y fallecidos por infección por SARSCOV-2. El índice neutrofilico leucocitario mayor a 6 puntos se presentó en el 66,7% de los pacientes fallecidos ($p:0,000$) y el índice inflamatorio sistémico mayor a 1446 puntos se presentó en el 56,1% de los pacientes fallecidos ($p:0,007$).
2. Los marcadores inflamatorios que se presentaron en mayor porcentaje en los pacientes fallecidos por COVID 19 fueron la proteína c reactiva, el nivel de neutrófilos en sangre periférica, así como los niveles de índice inflamatorio sistémico y del índice neutrofilico – linfocítico.
3. Los puntos de corte del Índice inflamatorio sistémico (IIS) $> 1446,2$, y del índice neutrofilico – linfocítico > 6 puntos mostraron adecuada sensibilidad y especificidad de mortalidad por infección por SARSCOV-2.
4. Un Índice leucocitario – linfocítico mayor de 6 puntos incrementó en cuatro veces el riesgo de mortalidad en pacientes COVID en comparación a aquellos pacientes que presentaron un índice leucocitario linfocítico menor a 6 puntos asimismo el índice inflamatorio sistémico mayor a 1446 puntos incrementó en dos veces el riesgo de mortalidad en pacientes COVID en comparación a aquellos pacientes que presentaron un índice inflamatorio menor a 1442 puntos.
5. Mediante análisis multivariado se obtuvo que la mortalidad por infección por SARSCOV-2 se incrementa en dos veces cuando el Índice inflamatorio inmunitario sistémico es mayor de 1442 puntos ajustado por la proteína c reactiva.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ronco, C., Reis, T., & Husain-Syed, F. (2020). Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. *The Lancet. Respiratory medicine*, 8(7), 738–742. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30229-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30229-0)
2. Ozturk, S., Turgutalp, K., Arici, M., Odabas, A. R., Altiparmak, M. R., Aydin, Z., Cebeci, E., Basturk, T., Soypacaci, Z., Sahin, G., Elif Ozler, T., Kara, E., Dheir, H., Eren, N., Suleymanlar, G., Islam, M., Ogutmen, M. B., Sengul, E., Ayar, Y., Dolarslan, M. E., ... Ates, K. (2020). Mortality analysis of COVID-19 infection in chronic kidney disease, haemodialysis and renal transplant patients compared with patients without kidney disease: a nationwide analysis from Turkey. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 35(12), 2083–2095. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa271>
3. Sato, R., Matsuzawa, Y., Ogawa, H., Kimura, K., Tsuboi, N., Yokoo, T., Okada, H., Konishi, M., Kirigaya, J., Fukui, K., Tsukahara, K., Shimizu, H., Iwabuchi, K., Yamada, Y., Saka, K., Takeuchi, I., Kashihara, N., & Tamura, K. (2022). Chronic kidney disease and clinical outcomes in patients with COVID-19 in Japan. *Clinical and experimental nephrology*, 26(10), 974–981. <https://doi.org/10.1007/s10157-022-02240-x><https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106110>.
4. Branco, C. G., Duarte, I., Gameiro, J., Costa, C., Marques, F., Oliveira, J., Bernardo, J., Fonseca, J. N., Carreiro, C., Braz, S., & Lopes, J. A. (2022). Presentation and outcomes of chronic kidney disease patients with COVID-19. *Jornal brasileiro de nefrologia : 'orgao oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia*, 44(3), 321–328. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2021-0071>
5. Zahid, U., Ramachandran, P., Spitalewitz, S., Alasadi, L., Chakraborti, A., Azhar, M., Mikhalina, G., Sherazi, A., Narh, J. T., Khattar, P., & Bedi, P. (2020). Acute Kidney Injury in COVID-19 Patients: An Inner City

- Hospital Experience and Policy Implications. *American journal of nephrology*, 51(10), 786–796. <https://doi.org/10.1159/000511160>
6. Kolhe, N. V., Fluck, R. J., Selby, N. M., & Taal, M. W. (2020). Acute kidney injury associated with COVID-19: A retrospective cohort study. *PLoS medicine*, 17(10), e1003406. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003406>
 7. ERA-EDTA Council, & ERACODA Working Group (2021). Chronic kidney disease is a key risk factor for severe COVID-19: a call to action by the ERA-EDTA. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 36(1), 87–94. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa314>
 8. Ozturk, S., Turgutalp, K., Arici, M., Odabas, A. R., Altiparmak, M. R., Aydin, Z., Cebeci, E., Basturk, T., Soypacaci, Z., Sahin, G., Elif Ozler, T., Kara, E., Dheir, H., Eren, N., Suleymanlar, G., Islam, M., Ogutmen, M. B., Sengul, E., Ayar, Y., Dolarslan, M. E., ... Ates, K. (2020). Mortality analysis of COVID-19 infection in chronic kidney disease, haemodialysis and renal transplant patients compared with patients without kidney disease: a nationwide analysis from Turkey. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 35(12), 2083–2095. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa271>
 9. Flythe, J. E., Assimon, M. M., Tugman, M. J., Chang, E. H., Gupta, S., Shah, J., Sosa, M. A., Renaghan, A. D., Melamed, M. L., Wilson, F. P., Neyra, J. A., Rashidi, A., Boyle, S. M., Anand, S., Christov, M., Thomas, L. F., Edmonston, D., Leaf, D. E., & STOP-COVID Investigators (2021). Characteristics and Outcomes of Individuals With Pre-existing Kidney Disease and COVID-19 Admitted to Intensive Care Units in the United States. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 77(2), 190–203.e1. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.09.003>
 10. Ng, J. H., Hirsch, J. S., Hazzan, A., Wanchoo, R., Shah, H. H., Malieckal, D. A., Ross, D. W., Sharma, P., Sakhiya, V., Fishbane, S., Jhaveri, K. D., & Northwell Nephrology COVID-19 Research Consortium

- (2021). Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19 and Acute Kidney Injury. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 77(2), 204–215.e1. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.09.002>
11. Kang, S. H., Kim, S. W., Kim, A. Y., Cho, K. H., Park, J. W., & Do, J. Y. (2020). Association between Chronic Kidney Disease or Acute Kidney Injury and Clinical Outcomes in COVID-19 Patients. *Journal of Korean medical science*, 35(50), e434. <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e434>
12. Hamilton, P., Hanumapura, P., Castelino, L., Henney, R., Parker, K., Kumar, M., Murphy, M., Al-Sayed, T., Pinnington, S., Felton, T., Challiner, R., & Ebah, L. (2020). Characteristics and outcomes of hospitalised patients with acute kidney injury and COVID-19. *PloS one*, 15(11), e0241544. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241544>
13. Sang, L., Chen, S., Zheng, X., Guan, W., Zhang, Z., Liang, W., Zhong, M., Jiang, L., Pan, C., Zhang, W., Xia, J., Chen, N., Wu, W., Wu, H., Xu, Y., Liu, X., Liu, X., He, J., Li, S., Zhang, D., ... Li, Y. (2020). The incidence, risk factors and prognosis of acute kidney injury in severe and critically ill patients with COVID-19 in mainland China: a retrospective study. *BMC pulmonary medicine*, 20(1), 290. <https://doi.org/10.1186/s12890-020-01305-5>
14. Camp, J. V., & Jonsson, C. B. (2017). A Role for Neutrophils in Viral Respiratory Disease. *Frontiers in Immunology*, 8, 550. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00550>
15. Li, Q., Zhang, T., Li, F., Mao, Z., Kang, H., Tao, L., Zhou, F., & Cai, Y. (2020). Acute Kidney Injury Can Predict In-Hospital Mortality in Elderly Patients with COVID-19 in the ICU: A Single-Center Study. *Clinical interventions in aging*, 15, 2095–2107. <https://doi.org/10.2147/CIA.S273720>
16. Lv, W., Wu, M., Ren, Y., Zeng, N., Deng, P., Zeng, H., Zhang, Q., & Wu, Y. (2020). Coronavirus Disease 2019: Coronaviruses and Kidney Injury. *The Journal of urology*, 204(5), 918–925. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000001289>

17. Cheng, Y., Luo, R., Wang, K., Zhang, M., Wang, Z., Dong, L., Li, J., Yao, Y., Ge, S., & Xu, G. (2020). Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney international*, 97(5), 829–838. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.005>
18. Zheng, X., Yang, H., Li, X., Li, H., Xu, L., Yu, Q., Dong, Y., Zhao, Y., Wang, J., Hou, W., Zhang, X., Li, Y., Hu, F., Gao, H., Lv, J., & Yang, L. (2020). Prevalence of Kidney Injury and Associations with Critical Illness and Death in Patients with COVID-19. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 15(11), 1549–1556. <https://doi.org/10.2215/CJN.04780420>
19. Chaudhri, I., Moffitt, R., Taub, E., Annadi, R. R., Hoai, M., Bolotova, O., Yoo, J., Dhaliwal, S., Sahib, H., Daccueil, F., Hajagos, J., Saltz, M., Saltz, J., Mallipattu, S. K., & Korashy, F. M. (2020). Association of Proteinuria and Hematuria with Acute Kidney Injury and Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19. *Kidney & blood pressure research*, 45(6), 1018–1032. <https://doi.org/10.1159/000511946>
20. Henry, B. M., Oliveira, M. H. S. de, Benoit, S., Plebani, M., & Lippi, G. (2020). Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 58(7), 1021-1028. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0369>
21. Na, K. R., Kim, H. R., Ham, Y., Choi, D. E., Lee, K. W., Moon, J. Y., Kim, Y. S., Cheon, S., Sohn, K. M., Kim, J., Kim, S., Jeong, H., & Jeon, J. W. (2020). Acute Kidney Injury and Kidney Damage in COVID-19 Patients. *Journal of Korean medical science*, 35(28), e257. <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e257>
22. Wang, L., Li, X., Chen, H., Yan, S., Li, D., Li, Y., & Gong, Z. (2020). Coronavirus Disease 19 Infection Does Not Result in Acute Kidney Injury: An Analysis of 116 Hospitalized Patients from Wuhan, China. *American journal of nephrology*, 51(5), 343–348. <https://doi.org/10.1159/000507471>
23. Hansrivijit, P., Qian, C., Boonpheng, B., Thongprayoon, C., Vallabhajosyula, S., Cheungpasitporn, W., & Ghahramani, N. (2020).

- Incidence of acute kidney injury and its association with mortality in patients with COVID-19: a meta-analysis. *Journal of investigative medicine : the official publication of the American Federation for Clinical Research*, 68(7), 1261–1270. <https://doi.org/10.1136/jim-2020-001407>
24. Lin, L., Wang, X., Ren, J., Sun, Y., Yu, R., Li, K., Zheng, L., & Yang, J. (2020). Risk factors and prognosis for COVID-19-induced acute kidney injury: a meta-analysis. *BMJ open*, 10(11), e042573. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-042573>
25. Kunutsor, S. K., & Laukkanen, J. A. (2020). Renal complications in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Annals of medicine*, 52(7), 345–353. <https://doi.org/10.1080/07853890.2020.1790643>
26. Li, H., Huang, J., Pan, W., Zhang, C., Chang, X., & Yang, B. (2020). Systemic Immune-Inflammatory Index predicts prognosis of patients with COVID-19: A retrospective study [Preprint]. In Review. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-30701/v1>
27. Lagunas-Alvarado, M., Mijangos-Huesca, F. J., Terán-González, J. O., Lagunas-Alvarado, M. G., Martínez-Zavala, N., Reyes-Franco, I., Hernández-Mendiola, R., Santillán-Fragoso, W. J., Copca-Nieto, D. V., López y López, L. R., Ramírez-Del Pilar, R., López-González, D. S., Vázquez-Arteaga, S., Reyes-Jiménez, A. E., Alba-Rangel, D. L., Lagunas-Alvarado, M., Mijangos-Huesca, F. J., Terán-González, J. O., Lagunas-Alvarado, M. G., ... Alba-Rangel, D. L. (2017). Índice de inmunidad-inflamación sistémica en sepsis. *Medicina interna de México*, 33(3), 303-309.
28. Yang, M., Ng, M. H., & Li, C. K. (2005). Thrombocytopenia in patients with severe acute respiratory syndrome (review). *Hematology*, 10(2), 101-105. <https://doi.org/10.1080/10245330400026170>
29. Ozdemir, A., Kocak, S. Y., Karabela, S. N., & Yilmaz, M. (2022). Can systemic immune inflammation index at admission predict in-hospital mortality in chronic kidney disease patients with SARS-CoV-2 infection? *Nefrologia*, 42(5), 549-558. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2021.09.001>

30. Williamson, E. J., Walker, A. J., Bhaskaran, K., Bacon, S., Bates, C., Morton, C. E., Curtis, H. J., Mehrkar, A., Evans, D., Inglesby, P., Cockburn, J., McDonald, H. I., MacKenna, B., Tomlinson, L., Douglas, I. J., Rentsch, C. T., Mathur, R., Wong, A. Y., Grieve, R., ... Goldacre, B. (2020). OpenSAFELY: Factors associated with COVID-19 death in 17 million patients. *Nature*, *584*(7821), 430-436. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2521-4>
31. Xu, Z., Shi, L., Wang, Y., Zhang, J., Huang, L., Zhang, C., Liu, S., Zhao, P., Liu, H., Zhu, L., Tai, Y., Bai, C., Gao, T., Song, J., Xia, P., Dong, J., Zhao, J., & Wang, F.-S. (2020). Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory Medicine*, *8*(4), 420-422. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)
32. Mutinelli-Szymanski, P., Hude, I., Merle, E., Lombardi, Y., Seris, P., Abtahi, M., Azeroual, L., Bourgain, C., Ensergueix, G., Katerinis, I., Kolko, A., Kolta, A., Maheas, C., Mehrbanian, S., Morel, P., Ossman, R., de Préneuf, H., Roux, A., Saltiel, C., ... Touzot, M. (2020). Neutrophil:lymphocyte ratio predicts short-term outcome of COVID-19 in haemodialysis patients. *Clinical Kidney Journal*, *14*(1), 124-131. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfaa194>
33. Acar, E., Demir, A., Yıldırım, B., Kaya, M. G., & Gökçek, K. (2021). The role of hemogram parameters and C-reactive protein in predicting mortality in COVID-19 infection. *International Journal of Clinical Practice*, *75*(7), e14256. <https://doi.org/10.1111/ijcp.14256>
34. Fu, H., Zheng, J., Cai, J., Zeng, K., Yao, J., Chen, L., Li, H., Zhang, J., Zhang, Y., Zhao, H., & Yang, Y. (2018). Systemic Immune-Inflammation Index (SII) is Useful to Predict Survival Outcomes in Patients After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma within Hangzhou Criteria. *Cellular Physiology and Biochemistry: International Journal of Experimental Cellular Physiology, Biochemistry, and Pharmacology*, *47*(1), 293-301. <https://doi.org/10.1159/000489807>

CONSTANCIA DE ASESOR ESTADÍSTICO

Yo, **CARLOS ALFONSO RISCO DÁVILA**, identificado con DNI N° 18825064, con código COESPE N° 45, Estadístico de profesión, egresado de la Facultad de Ciencias Físicas y Matemáticas de la Universidad Nacional de Trujillo, hago constar mi participación como asesor estadístico en el cálculo del tamaño de la muestra y propuesta del plan de análisis de datos del proyecto de investigación titulado “ÍNDICE DE INFLAMACIÓN INMUNITARIA SISTÉMICA COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD EN PACIENTES INFECTADOS CON SARS-COV2”. Manifiesto haber mantenido la confidencialidad de los datos brindados por la tesista y para ello se utilizó el Programa Epidat 4.2, firmo la presente constancia para los fines que estime conveniente el interesado.



Mg. Carlos Alfonso Risco Dávila
COESPT: 015
COLEGIO DE ESTADÍSTICOS DEL PERÚ
R. LA LIBERTAD

Trujillo, 13 de marzo del 2021.

ANEXO 01

ÍNDICE DE INFLAMACIÓN INMUNITARIA SISTÉMICA COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD EN PACIENTES ERC INFECTADOS CON SARS-COV-2

1. Fecha de ingreso: _____ / Fecha de egreso: _____

2. Fallecido: Sí No

3. Sobreviviente: Sí No

4. Sexo: Masculino Femenino

5. Servicio: _____

6. Hemograma de ingreso: Sí No Fecha: _____

7. Neutrófilos: _____ / Plaquetas: _____ / Linfocitos: _____

8. IIS: _____

9. Estadio ERC: _____

10. Tratamiento: _____

11. Diálisis: Sí No

12. Comorbilidades: Sí No

- DM2: Sí No

- HTA: Sí No

- ERC: Sí No

13. Laboratorio:

- Glucosa: _____

- PCR: _____

ANEXO 02

Se calculó la distribución normal de las variables cuantitativas evidenciándose que todas las variables cuantitativas a excepción de la edad y la presión arterial media presentan distribución no normal mediante la técnica de Kolmogorov Smirnov (ver tabla 06).

Tabla 06. Prueba de normalidad de las variables cuantitativas.

	Parámetros normales ^{a,b}		Estadístico de prueba	p
	Media	Desv. Desviación		
Edad	60.35	14.735	0.047	,200 ^{c,d}
Neutrofilos	79.34	10.123	0.094	,009 ^c
Plaquetas	245.50	103.075	0.096	,007 ^c
Linfocitos	14.70	7.466	0.089	,017 ^c
Proteina C reactiva	37.814	38.6230	0.183	,000 ^c
Indice Inflamatorio Sistemico	1752.30	1356.20	0.196	,000 ^c
Presion arterial media	97.59	17.986	0.079	,055 ^c
Glucosa	110.327	78.5306	0.257	,000 ^c
Indice Netrofilico - Linfocitico	7.87	6.51	0.179	,000 ^c

Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra

Sig. asintótica(bilateral)