

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO**  
**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**  
**PROGRAMA DE ESTUDIO DE MEDICINA HUMANA**



**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO  
CIRUJANO**

---

Índice Inmunidad-Inflamación Sistémica elevado como Predictor de  
Mortalidad por COVID-19 severo.

---

**Área de Investigación:**  
Enfermedades infecciosas y tropicales

**Autor:**  
Jara Aquino, Enrique Wilfredo

**Asesor:**  
Chávez Rimarachín Manuel Bertoni

**Código Orcid:** <https://orcid.org/0000-0003-1229-0036>

**Jurado Evaluador:**  
**Presidente:** Gustavo Adolfo Vásquez Tirado  
**Secretario:** Niler Manuel Segura Plasencia  
**Vocal:** Edward Valdemar Chávez Cruzado

**Trujillo – Perú**  
**2023**

**Fecha de sustentación:** 08/03/23

## **DEDICATORIA**

A mis padres, hermanos y amigos por el apoyo incondicional en todo este largo y difícil proceso, sin ellos como soporte no hubiese sido posible todo esto.

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradecer en primer lugar a Dios por todo lo que me ha brindado, a mi padre que fue mi ejemplo a seguir desde pequeño y me inculco la virtud de la resiliencia, a mi madre por darme ese cariño y comprensión en mis momentos más declives y por último a mi mejor amigo Eduar por también ser como un hermano mayor aconsejándome y guiándome en todo este tiempo de amistad incondicional.

A mis hermanos por darme palabras de aliento y motivación que me ayudaron a seguir con ahínco en todo este proceso.

## ÍNDICE

DEDICATORIA.....	2
AGRADECIMIENTOS .....	3
RESUMEN.....	5
ABSTRACT .....	6
I. INTRODUCCIÓN.....	7
II. MATERIAL Y MÉTODOS.....	14
III. RESULTADOS:.....	22
IV. DISCUSIÓN: .....	27
V. CONCLUSIONES.....	36
VI. RECOMENDACIONES.....	38
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	38
VIII.ANEXOS .....	43

## RESUMEN

**Objetivo:** Analizar si el índice de inmunidad-inflamación sistémica (IIS) elevado es predictor de mortalidad por COVID-19 severo.

**Metodología:** Se realizó un estudio tipo cohorte histórica con inclusión de pacientes con COVID-19 severo en el centro de atención y aislamiento temporal de Bagua entre marzo de 2020 y diciembre del 2021

**Resultados:** No hubo diferencia significativas entre la edad y el sexo, tanto para los valores de IIS y la mortalidad por COVID-19 severo. El 49.1% de los fallecidos tuvo afectación pulmonar mayor al 75%, y en los sobrevivientes sucedió en el 19.6% (RR: 1.54,  $p=0.001$ ). Finalmente, la hipoalbuminemia fue más frecuente en los fallecidos que en los vivos (45.6% y 25.5%, respectivamente) siendo un factor de riesgo (RR:1.48,  $p=0.030$ ). Se encontró que el IIS mayor a 1835 es factor de riesgo independiente de mortalidad por COVID-19 severo (RRa: 1.726, IC95%: 1.067-2.792), así como la obesidad (RRa: 1.578, IC95%: 1.06-2.58) y afectación pulmonar (RRa: 1.83, IC95%: 1.0445-3.205).

**Conclusiones:** El IIS mayor a 1835 es un factor predictor de mortalidad para pacientes con cuadros severos de COVID-19.

**Palabras clave:** COVID-19, inmunidad-inflamación sistémica, mortalidad

## **ABSTRACT**

**Objective:** To analyze whether a high systemic immunity-inflammation index is a predictor of mortality from severe COVID-19.

**Methodology:** A historical cohort study was carried out with the inclusion of patients with severe COVID-19 in the care and temporary isolation center of Bagua between March 2020 and December 2021.

**Results:** There were no significant differences between age and sex, both for the IIS values and mortality from severe COVID-19. 49.1% of the deceased had lung involvement greater than 75%, and in the survivors it happened in 19.6% (RR: 1.54,  $p=0.001$ ). Finally, hypoalbuminemia was more frequent in the deceased than in the living (45.6% and 25.5%, respectively), being a risk factor (RR:1.48,  $p=0.030$ ). It was found that an IIS greater than 1835 is an independent risk factor for mortality from severe COVID-19 (RRa: 1.726, 95%CI: 1.067-2.792), as well as obesity (RRa: 1.578, 95%CI: 1.06-2.58) and lung involvement (RRa: 1.83, 95% CI: 1.0445-3.205).

**Conclusions:** The IIS greater than 1835 is a predictor of mortality for patients with severe symptoms of COVID-19.

**Keywords:** COVID-19, systemic immunity-inflammation index, mortality.

## I. INTRODUCCIÓN

La COVID-19 o enfermedad por coronavirus, es una enfermedad infecciosa causada por el virus SARS-CoV-2, culpable de la actual pandemia (1). Actualmente, se reporta a nivel mundial más de 440 millones de casos confirmados y más de 5 millones de fallecidos (2). América que supera los 150 millones (3). En Perú, la estadística supera los 3 millones de casos confirmados con una tasa de letalidad que redondea el 5% (4). La transmisión principal se da por vía respiratoria, a través de micro gotitas que pueden tener un alcance de hasta metro y medio luego de toser o estornudar y al entrar en contacto con las mucosas de ojos, boca o nariz, invaden esta e inician su proceso replicativo (5), el periodo de incubación es de 2 a 14 días, aunque durante este periodo puede ser transmitido a otras personas (6).

Cerca del 80% de los infectados son asintomáticos, y del porcentaje restante el 80% son casos leves de sintomatología no específica como malestar general, fiebre, mialgias, cefalea, rinorrea, tos seca y deposiciones líquidas (7). Los casos moderados denotan la presencia de neumonía con estabilidad respiratoria. Posteriormente, el paciente puede progresar hacia la hipoxemia por el daño pulmonar y presentar distrés respiratorio, catalogado como COVID-19 severo y en donde ya es necesario el uso de oxígeno suplementario (8). Si no se actúa rápido, la hipoxemia y el cuadro inflamatorio sistémico pueden desencadenar un cuadro crítico (ingreso a

unidad de cuidados intensivos), incrementando el riesgo de mortalidad, por lo tanto, su detección debe ser oportuna, y para ello se han revisado diferentes marcadores de laboratorio y clínicos que pueden ayudar en predecir el pronóstico de muerte de dichos pacientes (9).

Además, se han determinado algunos factores asociados a mayor mortalidad como el sexo masculino, mayor de 60 años, presentar comorbilidades como diabetes mellitus, hipertensión arterial, alteraciones metabólicas como la obesidad, enfermedades respiratorias como asma o EPOC, enfermedades cardiovasculares, enfermedades renales o estados de inmunosupresión como cáncer, VIH/SIDA o consumo crónico de corticoides (10).

El uso de marcadores inflamatorios radica en la patología de la COVID-19, cuando el virus ingresa a la célula, la inmunidad innata inicia la respuesta, en la fase aguda se produce aumento de linfocitos y monocitos, que son la primera línea de defensa y propician la liberación de citocinas proinflamatorias como interleucina-6 o 10 (IL-6 o IL-10), pudiendo desencadenar una respuesta no controlada conocida como “tormenta de citocinas” (11,12).

En la actualidad el índice de inmunidad-inflamación sistémica (IIIS) es el conjunto de tres líneas celulares que son plaquetas, neutrófilos y linfocitos en el cual esto se integra mediante la división del resultado obtenido luego de multiplicar plaquetas y neutrófilos sobre el total de linfocitos (13). Su mecanismo fisiopatológico se da cuando el índice está aumentado debido



al incremento conjunto de neutrófilos y plaquetas, pero no así en los linfocitos que están reducidos, lo que refleja una intensa inflamación celular pero una nula respuesta inmunitaria reflejando un desbalance entre la respuesta inmune humoral y celular (14).

El IIS evalúa el grado crítico de inflamación y ha sido utilizado como marcador pronóstico en las diversas enfermedades como sepsis, tumores malignos como el carcinoma de células pequeñas en pulmón, cáncer de páncreas, próstata, colorrectal, gástrico, hepatocelular, nasofaríngeo, entre otros (15,16). Otros autores han indicado que el IIS sería un indicador de disfunción endotelial, riesgo cardiovascular, además de ayuda como seguimiento de la respuesta de un tratamiento y recurrencia en cáncer (17).

Los pacientes con COVID-19 pasan por procesos exacerbados de inflamación y alteración de la respuesta inmunitaria normal, que se reflejan en el incremento desmedido de los reactantes de fase de aguda ya conocidos (18). Específicamente en la sepsis por COVID-19, los valores de proteína-C reactiva, procalcitonina, interleucina-6, dímero-D y marcadores ya conocidos como el índice neutrófilo/linfocito (INL) (19). Por lo tanto, se ha estipulado que el IIS que se eleva en la sepsis, puede también estar elevado en la sepsis por COVID-19, superando al INL como marcador pronóstico (20).

Del Carpio L, et al, en este estudio los investigadores analizaron el INL, índice plaqueta/linfocito (IPL) y el IIS en los pacientes con COVID-19, según grupos de mortalidad en un estudio analítico transversal, incluyendo

a 100 pacientes con cuadro severo de COVID-19 (confirmados por prueba molecular), de los que fallecieron 25 de ellos. Los resultados indican que tanto el INL, IPL e IIS son significativamente mayores en los pacientes que fallecen por COVID-19, específicamente el grupo de fallecidos obtuvo un IIS de  $4.8 \times 10^9$ , mientras que el grupo de sobrevivientes solo obtuvo un  $1.9 \times 10^9$  ( $p=0.030$ ). concluyen que, dentro de los marcadores analizados, el IIS se eleva en los pacientes fallecidos, pudiendo servir como indicador de mortalidad (21).

Sarabia A, et al, pudo relacionar los valores elevados del IIS con la mortalidad en pacientes con neumonía por COVID-19, presentando un estudio de cohorte retrospectiva, en donde fallecieron 66 pacientes y mejoraron 117 luego de COVID-19 severo, determinando que los pacientes fallecidos tenían promedio significativamente superior al de los vivos (2649 y 1638, respectivamente,  $p=0.016$ ), el punto de corte fue de 3245, con área bajo la curva de 0.607, que significó sensibilidad y especificidad del 42.4 y 79.5%, respectivamente. Concluyendo que el IIS es un nuevo y sencillo marcador que, aunque se incrementa en pacientes fallecidos por COVID-19, su exactitud diagnóstica es baja (22).

Akboga A, et al, se propusieron evaluar diferentes marcadores inflamatorios y la mortalidad de pacientes con COVID-19 complicados con neumotórax mediante la aplicación de un estudio analítico retrospectivo que involucró a 107 pacientes fallecidos y 17 pacientes sobrevivientes. En todos los casos se determinó el IIS del hemograma de la admisión en emergencia. El

promedio del IIS en los fallecidos fue de 4105.6 y de los sobrevivientes de 3174.2, aunque no encontraron diferencia significativa ( $p=0.100$ ). Concluyeron que el IIS no demostró ser significativamente más alto en los pacientes fallecidos por COVID-19 complicado con neumotórax (23).

Fois A, et al, compararon la capacidad del INL, IPL e IIS en la predicción de la mortalidad hospitalaria por COVID-19, por lo cual siguieron una cohorte de 119 pacientes, de los cuales 29 de ellos fallecieron dentro de los 30 días de hospitalización. La mediana del IIS fue de 1022 en los vivos y 1854 en los fallecidos ( $p=0.039$ ), el área bajo la curva del IIS con punto de corte de 1835 fue de 0.628. El riesgo de muerte en pacientes con IIS elevado fue de 42.1% y de 16% en quienes no tuvieron IIS elevado ( $p=0.02$ ) Concluyendo que, aunque el IIS es un marcador independiente de mortalidad hospitalaria por COVID-19, es inferior a sus predecesores) (24).

Como se observa, el IIS es un nuevo marcador, que ha cobrado campo en diferentes enfermedades con base en la inflamación e inmunidad, pese a ello, aún los resultados no muestran una tendencia clara, pues los puntos de corte son heterogéneos, o los estudios se diferencian por los criterios de selección de los pacientes. Sin embargo, aún no se ha determinado su papel en población peruana, por lo que clasificar al paciente con IIS elevado podría ayudar con la estratificación temprana del riesgo de muerte en este grupo.

## **1.1 Formulación del Problema**

¿Es el índice de inmunidad-inflamación sistémica elevado predictor de mortalidad por COVID-19 severo en pacientes del centro de atención y aislamiento temporal del Hospital de Apoyo II Gustavo Lanatta Luján-Bagua; en el periodo comprendido desde marzo del 2020 y diciembre del 2021?

## **1.2 Objetivos**

### **1.2.1 Objetivo general:**

Analizar si el índice de inmunidad-inflamación sistémica elevado es predictor de mortalidad por COVID-19 severo.

### **1.2.2 Objetivos específicos:**

- Determinar la proporción de pacientes fallecidos por COVID-19 severo con índice de inmunidad-inflamación sistémica elevado
- Identificar la proporción de pacientes fallecidos por COVID-19 severo con índice de inmunidad-inflamación sistémica no elevado.
- Comparar las proporciones de pacientes fallecidos por COVID-19 severo con índice de inmunidad-inflamación sistémica elevada y no elevada.
- Determinar los factores asociados independientes para mortalidad por COVID-19 severo mediante análisis multivariado.

## **1.3 Hipótesis**

### **1.3.1 Hipótesis nula (H<sub>0</sub>):**

El índice de inmunidad-inflamación sistémica elevado no es un predictor de mortalidad por COVID-19 severo en pacientes del centro de atención y aislamiento temporal de Bagua.

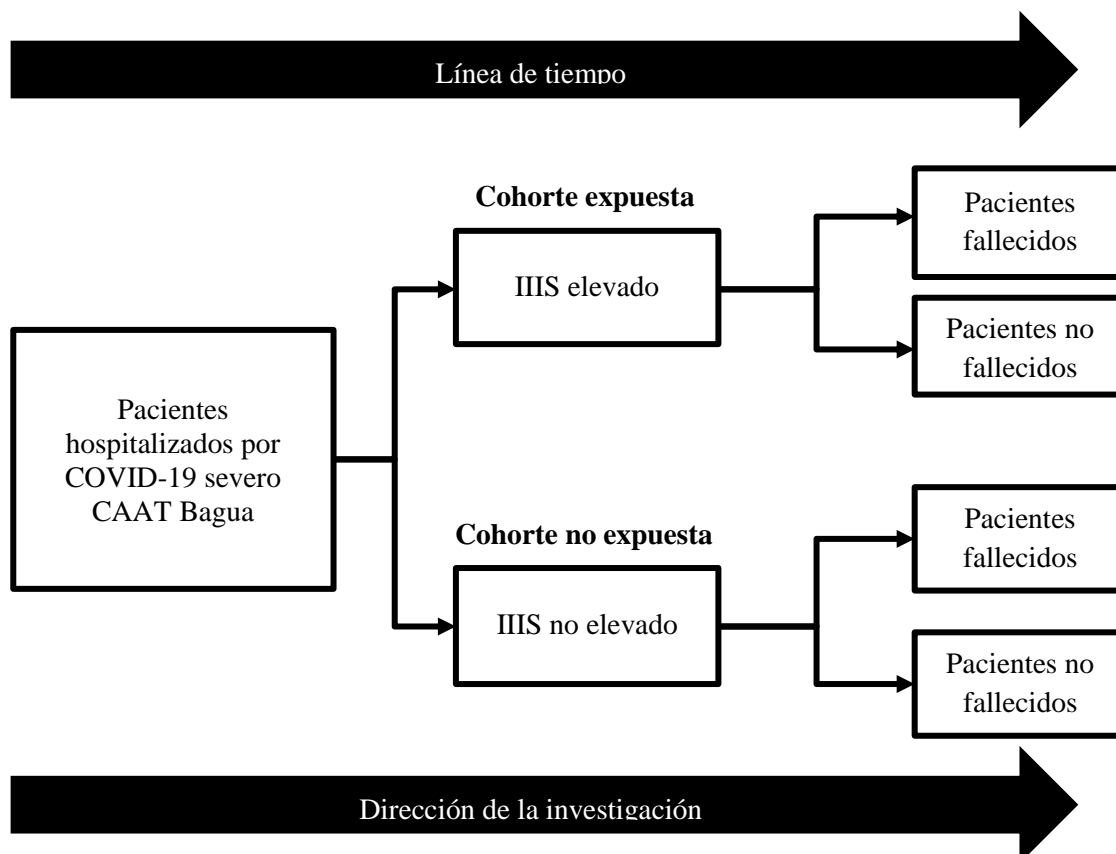
### **1.3.2 Hipótesis alterna (H<sub>a</sub>):**

El índice de inmunidad-inflamación sistémica elevado es un predictor de mortalidad por COVID-19 severo en pacientes del centro de atención y aislamiento temporal de Bagua.

## II. MATERIAL Y MÉTODOS

### 2.1 Diseño del estudio

Es un diseño observacional, analítico, longitudinal de cohorte histórica.



**IIS:** índice de inmunidad-inflamación sistémica.

**CAAT:** centro de atención y aislamiento temporal de Bagua

### 2.2 Población

**Población diana o universo:** Pacientes atendidos en el centro de atención y aislamiento temporal de Bagua entre marzo de 2020 y diciembre del 2021, con diagnóstico de COVID-19 severo.

**Población de estudio:** La población de estudio estará conformada por pacientes mayores de 18 años, atendidos en el centro de atención y aislamiento temporal de Bagua entre marzo de 2020 y diciembre del 2021, con diagnóstico de COVID-19 y que cumplan con los criterios de selección:

### **2.2.1 Criterios de inclusión**

#### **Cohorte expuesta**

- Pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, con diagnóstico de COVID-19 severo (frecuencia respiratoria más de 30 por minuto con saturación de oxígeno menor de 93%), con confirmación de COVID-19 mediante prueba molecular, antigénica o compatible por tomografía axial computarizada pulmonar dentro de los 7 días de haber sido admitidos y con IIS elevado calculado del hemograma inicial dentro de las 48 horas de ingreso.

#### **Cohorte no expuesta**

- Pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, con diagnóstico de COVID-19 severo (frecuencia respiratoria más de 30 por minuto con saturación de oxígeno menor de 93%), con confirmación de COVID-19 mediante prueba molecular, antigénica o compatible por tomografía axial computarizada pulmonar dentro de los 7 días de haber sido admitidos y con IIS no elevado calculado del hemograma inicial dentro de las 48 horas de ingreso.

### **2.2.2 Criterios de exclusión**

- Pacientes con fibrosis pulmonar avanzada (usuarios de oxígeno suplementario en casa).
- Pacientes con cirugía pulmonar, alguna neoplasia o con VIH/SIDA.
- Pacientes que salieron por alta voluntaria.

## **2.3 Muestra, Muestreo**

### **2.3.1 Unidad de análisis**

Pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 severo en el centro de atención y aislamiento temporal de Bagua entre marzo de 2020 y diciembre de 2021.

### **2.3.2 Unidad de muestreo**

La historia clínica de los pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 severo en el centro de atención y aislamiento temporal de Bagua entre marzo de 2020 y diciembre de 2021.

### **2.3.3 Tamaño muestral**

Utilizando datos de un estudio previo (24), en donde el riesgo en expuestos y no expuestos fue de 42.1 y 16%, respectivamente, se ingresaron dichos datos en el programa Epidat 4.2, para el cálculo del tamaño muestral en estudios de cohorte, como se muestra a continuación:



## Tamaños de muestra. Estudios de cohorte:

### Datos:

Riesgo en expuestos:	42,100%
Riesgo en no expuestos:	16,000%
Riesgo relativo a detectar:	2,631
Razón no expuestos/expuestos:	1,00
Nivel de confianza:	95,0%

### Resultados:

Potencia (%)	Tamaño de la muestra*		
	Expuestos	No expuestos	Total
80,0	54	54	108

\*Tamaños de muestra para aplicar el test  $\chi^2$  con la corrección por continuidad de Yates ( $\chi^2$ ).

Añadiendo una potencia del 80%, razón de no expuestos/expuestos de 1, y un nivel de confianza del 95%, se obtiene un total de 108 pacientes, los que serán divididos en 54 expuestos a IIS elevado y IIS no elevado.

### Tamaño de muestra

Por lo tanto, se hizo una revisión de 108 historias clínicas, divididos en dos grupos de 54 entre cohorte expuesta y no expuesta.

### Marco Muestral:

Todas las historias clínicas de los pacientes con COVID-19 severo atendidos en el CAAT Bagua entre marzo de 2020 y diciembre de 2021, que cumplan con los criterios de selección.

## 2.4 Operacionalización de variables

Variable	Definición operacional	Tipo y Escala	Registro
<b>VARIABLE INDEPENDIENTE</b>			
<b>Índice de inmunidad-inflamación sistémica</b>	Cociente de la división del producto de neutrófilos por plaquetas ( $10^3$ cel/mm <sup>3</sup> ) sobre el total de linfocitos ( $10^3$ cel/mm <sup>3</sup> ), del primer hemograma dentro de las 48 horas del ingreso hospitalario.	Cualitativa Nominal Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt;1835</li> <li>• ≤1835</li> </ul>
<b>VARIABLES DEPENDIENTES</b>			
<b>Mortalidad por COVID-19</b>	Deceso del paciente hospitalizado por COVID-19 severo dentro de los 30 días de haber sido admitido al hospital.	Cualitativa Nominal dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SI</li> <li>• NO</li> </ul>
<b>VARIABLES INTERVINIENTES</b>			
<b>Sexo</b>	Género del paciente, consignado en la historia clínica.	Cualitativa Nominal dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Masculino</li> <li>• Femenino</li> </ul>
<b>Edad</b>	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la hospitalización según documento de identidad.	Cuantitativa de razón	años
<b>Obesidad</b>	Índice de masa corporal mayor a 30 kg/m <sup>2</sup> , consignado en historia clínica.	Cualitativa Nominal Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SI</li> <li>• NO</li> </ul>
<b>Afectación pulmonar</b>	Porcentaje de afectación pulmonar indicado en informe tomográfico.	Cualitativa ordinal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 25%</li> <li>• 25-49%</li> <li>• 50-75%</li> <li>• &gt;75%</li> </ul>
<b>Hipertensión arterial</b>	Diagnosticado de hipertensión arterial, reportado en la historia clínica.	Cualitativa Nominal Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SI</li> <li>• NO</li> </ul>
<b>Diabetes mellitus tipo 2</b>	Diagnosticado de Diabetes Mellitus tipo 2, reportado en la historia clínica.	Cualitativa Nominal Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SI</li> <li>• NO</li> </ul>
<b>Enfermedad renal crónica</b>	Diagnosticado de enfermedad renal crónica, estadio 3 o superior, en historia clínica.	Cualitativa Nominal Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SI</li> <li>• NO</li> </ul>
<b>Leucocitosis</b>	Recuento total de leucocitos mayor o igual a 10 000 cel/mm <sup>3</sup> .	Cualitativa Nominal Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SI</li> <li>• NO</li> </ul>
<b>Hipoalbuminemia</b>	Albumina sérica < 3,5mg/dl registrado en la historia clínica.	Cualitativa Nominal Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SI</li> <li>• NO</li> </ul>

## **2.5 Procedimientos y Técnicas**

La ejecución del proyecto se realizó de la siguiente manera:

1. El proyecto de investigación fue aprobado por el comité de investigación y el comité de ética de UPAO antes de iniciar con la recolección de datos.
2. Se contó con la aprobación del CAAT de Bagua para el acceso al área de archivos.
3. Se procedió a revisar todas las historias clínicas, separando a los pacientes que fueron admitidos por COVID-19 severo (frecuencia respiratoria más de 30 por minuto con saturación de oxígeno menor de 93%), en quienes se procedió a extraer la información necesaria.
4. Se verificó que los análisis de laboratorio y de imagen se hayan realizado en el tiempo establecido, de la muestra obtenida se determinó dos grupos según hayan o no fallecido al alta.
5. En primer lugar, se determinó los grupos de exposición, para ello se procedió a calcular el IIS del primer hemograma de ingreso al hospital, usando el punto de corte de 1835 para dicha división.
6. Se realizó pareamiento mediante la edad y el sexo para los grupos con IIS elevado y no elevado.
7. En todos se contempló las variables edad, sexo, obesidad, HTA, DM 2, ERC, afectación pulmonar, leucocitosis e hipoalbuminemia como parte de la caracterización, luego se calculó el IIS.
8. Se verificó la mortalidad o supervivencia de todos los pacientes, hasta 30 días de haber sido admitidos en el hospital, considerando solo aquellos en donde la causa básica de fallecimiento sea por COVID-19.

9. Todos los datos fueron ordenados en una hoja de cálculo de Excel, que fue analizada con el programa estadístico SPSS 27.

## 2.6 Procesamiento y análisis de datos:

- **Estadística Descriptiva:** Para las variables cualitativas se usó el cálculo de frecuencias y porcentajes de los datos, y serán presentados en tablas según los objetivos.
- **Estadística Inferencial:** Para la comparación de dos variables categóricas se usó la prueba de Chi-cuadrado de Pearson. Se aceptó la hipótesis alterna si el valor de p obtenido era menor de 0.05 ( $p < 0.05$ ). La comparación de las medias de las variables cuantitativas se realizó mediante T de student, e igualmente se consideró significativo cuando  $p < 0.05$ . Finalmente, el análisis multivariado se realizó incluyendo a los factores significativos en el análisis bivariado y fueron analizados por regresión logística.

### Estadígrafo:

Al tratarse de estudio de cohortes histórica se planteó la medida de asociación estadística denominada: Riesgo Relativo (RR), la cual indica la probabilidad de desarrollar la enfermedad, es decir, la incidencia la incidencia de los expuestos sobre los no expuestos.

	FALLECEN	NO FALLECEN	TOTAL
IIIS ELEVADO	A	B	A + B
IIIS NO ELEVADO	C	D	C + D
TOTAL	A + C	B + D	A+B+C+D

- Incidencia de expuestos:  $A/A+B$
- Incidencia de no expuestos:  $C/C+D$
- $RR = (A/A+B) / (C/C+D)$

## **2.7 Consideraciones Éticas**

Los datos de los pacientes no serán revelados y se garantizará la veracidad de la información, tal y como se estipula en la declaración de Helsinki (25) y la ley general de salud peruana (26), donde toda información recabada no será divulgada más que con fines de la investigación. Además, no se influenció sobre los pacientes, ni se alteraron los datos recolectados, cumpliendo con los estatutos referentes al manejo de información confidencial, plasmados en los textos anteriores.

### III. RESULTADOS:

En la tabla 1 se resumen las características generales según los grupos de exposición, no se evidenció diferencia significativa entre la edad (62.8 y 61.3 años,  $p=0.560$ ) o el sexo ( $p=0.693$ ). El 40.7% de los pacientes con IIS alto eran obesos, hecho que se suscitó en el 18.5% del otro grupo. La comorbilidad se presentó en el 37% de los pacientes expuestos y en el 38.9% de los no expuestos ( $p=0.843$ ), no hubo diferencias con respecto a la hipertensión arterial (HTA) ( $p=0.653$ ), enfermedad renal ( $p=0.340$ ) o diabetes mellitus. La hipoalbuminemia se presentó en el 38.9 y 33.3% de los pacientes expuestos y no expuestos ( $p=0.548$ ); con respecto a la leucocitosis, la presentaron el 100% de los pacientes expuestos ( $p=0.001$ ).

La tabla 2 muestra que la edad promedio de los fallecidos no fue superior a la de los sobrevivientes (62.6 y 61.5 años, respectivamente); el sexo femenino fue más frecuente en ambos grupos (59.6% en fallecidos y 62.7% en los vivos). La obesidad la presentó el 38.6% de los fallecidos y el 19.6% de los sobrevivientes, siendo un factor de riesgo (RR: 1.49,  $p=0.031$ ); de igual forma la comorbilidad, fue más frecuente en los pacientes fallecidos (47.7%), siendo también un factor de riesgo ( $p=0.033$ ), y de todas las comorbilidades, la HTA fue más frecuente en los fallecidos que en los vivos (33.2 y 13.7%,  $p=0.017$ ). El 49.1% de los fallecidos tuvo afectación pulmonar mayor al 75%, y en los sobrevivientes sucedió en el 19.6% (RR: 1.54,  $p=0.001$ ). Finalmente, la hipoalbuminemia fue más frecuente en los fallecidos que en los vivos (45.6% y 25.5%, respectivamente) siendo un factor de riesgo (RR:1.48,  $p=0.030$ ).

La tabla 3 muestra que en los fallecidos el promedio de IIS es de 2266.8 mientras que en el grupo de sobrevivientes es significativamente inferior (1569.9,  $p=0.001$ ), el 68.4% de los fallecidos y el 29.4% de los vivos, presentó IIS superior a 1835, siendo así un factor de riesgo (RR: 2.17.  $p<0.001$ ).

Finalmente, en análisis de regresión mostró que el IIS mayor a 1835 es factor de riesgo independiente de mortalidad por COVID-19 severo (RRa: 1.726, IC95%: 1.067-2.792), así como la obesidad (RRa: 1.578, IC95%: 1.06-2.58) y afectación pulmonar (RRa: 1.83, IC95%: 1.0445-3.205)

**Tabla 1.** Evaluación de las variables intervinientes según la exposición a índice de inmunidad-inflamación sistémica mayor a 1835.

	Índice de inmunidad-inflamación sistémica		Valor p
	>1835 N= 54 (%)	≤1835 N= 54 (%)	
<b>Edad (años)</b>	62.8 ± 11.4	61.3 ± 14.5	0.560*
<b>Sexo</b>			
Masculino	22 (40.7%)	20 (37%)	0.693
Femenino	32 (59.3%)	34 (63%)	
<b>Obesidad</b>			
Si	22 (40.7%)	10 (18.5%)	<b>0.011</b>
No	32 (59.3%)	44 (81.5%)	
<b>Comorbilidad</b>			
Si	20 (37%)	21 (38.9%)	0.843
No	34 (63%)	33 (61.1%)	
<b>Tipo comorbilidad</b>			
HTA	14 (25.9%)	12 (22.2%)	0.653
DM-2	12 (22.2%)	12 (22.2%)	1.000
ERC	7 (13%)	4 (7.4%)	0.340
<b>Hipoalbuminemia</b>			
Si	21 (38.9%)	18 (33.3%)	0.548
No	33 (61.1%)	36 (66.7%)	
<b>Leucocitosis</b>			
Si	54 (100%)	44 (81.5%)	<b>0.001</b>
No	0 (0%)	10 (18.5%)	

La edad se expresa en promedio  $\pm$  desviación estándar.

\*T de student para muestras independientes.

**Fuente:** Datos recolectados de historias clínicas de pacientes atendidos en el centro de atención y aislamiento temporal de Bagua entre marzo de 2020 y diciembre de 2021.

**Tabla 2.** Análisis de los factores de riesgo intervinientes de mortalidad por COVID-19 severo

	MORTALIDAD POR COVID-19		RR (IC95%)	Valor p
	SI N= 57 (%)	NO N= 51 (%)		
<b>Edad (años)</b>	62.6 $\pm$ 12.9	61.5 $\pm$ 13.1	No aplica	0.665*
<b>Sexo</b>				
Masculino	23 (40.4%)	19 (37.3)	1.06 (0.74-1.53)	0.742
Femenino	34 (59.6%)	32 (62.7%)		
<b>Obesidad</b>				
Si	22 (38.6%)	10 (19.6%)	1.49 (1.06-2.09)	<b>0.031</b>
No	35 (61.4%)	41 (80.4%)		
<b>Comorbilidad</b>				
<b>(Si/T)</b>	27 (47.4%)	14 (27.5%)	1.47 (1.04-2.08)	<b>0.033</b>
HTA (Si/T)	19 (33.2%)	7 (13.7%)	1.58 (1.13-2.19)	<b>0.017</b>
DM-2 (Si/T)	15 (26.3%)	9 (17.6%)	1.25 (0.86-1.82)	0.279
ERC (Si/T)	8 (14%)	3 (5.9%)	1.44 (0.95-2.17)	0.162
<b>Afectación pulmonar</b>				
<25%	3 (5.3%)	4 (7.8%)	0.80 (0.33-1.92)	0.587
25-49%	7 (12.3%)	24 (47.1%)	0.49 (0.29-0.84)	<0.001
50-75%	19 (33.2%)	13 (25.5%)	1.19 (0.83-1.71)	0.373
>75%	28 (49.1%)	10 (19.6%)	1.54 (1.10-2.15)	<b>0.001</b>
<b>Hipoalbuminemia</b>				
Si	26 (45.6%)	13 (25.5%)	1.48 (1.05-2.09)	<b>0.030</b>
No	31 (54.4%)	38 (74.5%)		



### Leucocitosis

Si	54 (94.7%)	44 (86.3%)	1.84 (0.70-4.81)	0.130
No	3 (5.3%)	7 (13.7%)		

La edad y tiempo de enfermedad (TE) se expresan en promedio  $\pm$  desviación estándar. HTA: hipertensión arterial; DM-2: diabetes mellitus tipo 2; ERC: enfermedad renal crónica.

\*T de student para muestras independientes.

**Fuente:** Datos recolectados de historias clínicas de pacientes atendidos en el centro de atención y aislamiento temporal de Bagua entre marzo de 2020 y diciembre de 2021.

**Tabla 3.** Análisis del IIS como predictor de mortalidad por COVID-19 severo.

	MORTALIDAD POR COVID-19		RR (IC95%)	Valor p
	SI N= 57 (%)	NO N= 51 (%)		
IIS, $\square \pm$ DE	2266.8 $\pm$ 1198.8	1569.9 $\pm$ 962.1	No aplica	<b>0.001*</b>
<b>IIS</b>				
>1835	39 (68.4%)	15 (29.4%)	2.17 (1.43-3.27)	<b>&lt;0.001</b>
$\leq$ 1835	18 (31.6%)	36 (70.6%)		

**IIS:** Índice de inmunidad-inflamación sistémica.

$\square$ : promedio, **DE:** desviación estándar.

\*T de student para muestras independientes.

**Fuente:** Datos recolectados de historias clínicas de pacientes atendidos en el centro de atención y aislamiento temporal de Bagua entre marzo de 2020 y diciembre de 2021.

**Tabla 4.** Análisis multivariado de los factores de riesgo de mortalidad por COVID-19 severo de pacientes atendidos en el centro de atención y aislamiento temporal de Bagua.

	<b>RRa</b>	<b>IC95%</b>	<b>Valor p</b>
<b>IIIS&gt;1835</b>	1.726	1.067 – 2.792	<b>0.026</b>
<b>Obesidad</b>	1.578	1.06 – 2.58	<b>0.040</b>
<b>Afectación pulmonar &gt;75%</b>	1.830	1.045 – 3.205	<b>0.035</b>
<b>Hipertensión arterial</b>	1.707	0.981 – 2.970	0.058
<b>Hipoalbuminemia</b>	1.53	0.963 – 2.431	0.072

**RRa (riesgo relativo ajustado):** obtenido por regresión logística construido con las variables: IIIS (índice de inmunidad-inflamación sistémica) mayor a 1835, obesidad (si), afectación pulmonar (mayor a 75%), comorbilidad (hipertensión arterial) e hipoalbuminemia (si).

**Fuente:** Datos recolectados de historias clínicas de pacientes atendidos en el centro de atención y aislamiento temporal de Bagua entre marzo de 2020 y diciembre de 2021.

#### **IV. DISCUSIÓN:**

En el contexto de la pandemia por COVID-19, la necesidad de encontrar marcadores que puedan facilitar el diagnóstico y pronóstico de esta enfermedad se volvió imperiosa, especialmente en los casos severos debido a que se sobrepasó la capacidad resolutoria de los sistemas de salud; ante ello, es que biomarcadores como el IIS se volvieron puntos de estudio clave para lograr estos fines. Perú fue uno de los países más afectados y con un gran porcentaje de fallecidos por COVID-19 severo (4), el presente estudio pretende analizar si el índice de inmunidad-inflamación sistémica elevado es predictor de mortalidad por COVID-19 severo en el CAAT Bagua, por lo que se tomó como punto de corte de IIS: 1835.

El promedio de edad encontrado en los pacientes con IIS elevado no difirió de manera significativa de quienes su IIS fue bajo (62.8 vs 61.3 años,  $p=0.560$ ); relación que se mantuvo al evaluar los pacientes que fallecieron o no por COVID-19, en donde la edad media fue 62.6 y 61.5 años, respectivamente ( $p=0.665$ ). aunque la edad ha sido probada como factor de riesgo en la mortalidad de COVID-19, siendo los pacientes ancianos los más afectados, debido a la alteración del sistema inmune (22), en esta investigación era esperable que la edad no muestre diferencia significativa ya que fue un factor pareado, es decir se eligieron pacientes casi de la misma edad para ambos grupos de IIS.

El género predominante en los grupos de IIS elevado y bajo fue el femenino para ambos casos (59.3% vs 63%,  $p=0.693$ ). Y al igual que con la edad, este predominio se mantuvo cuando se analizó a los pacientes de acuerdo con su mortalidad o supervivencia por COVID-19 (59.6% vs 62.7%,  $p=0.742$ ), tampoco se encontró relación entre sexo y mortalidad.

Akboga S (23), demuestra que el mayor porcentaje de afectados por COVID-19 eran varones, lo que explica la mayor frecuencia de fallecimientos de estos con respecto a las mujeres (66.4% vs 33.6%, respectivamente). Del Carpio(21), indica que la mortalidad es mayor en las mujeres (64 vs 36%,  $p=0.06$ ). Este último, además, establece una relación entre el sexo femenino y mortalidad por COVID-19 severo ( $r=0.209$ ,  $p=0.037$ ). En torno a los varones la principal hipótesis es que ellos presentan mayor cantidad de receptores de angiotensina que las mujeres (22).

Estadísticamente, para evitar la influencia de factores como la edad y el sexo en los resultados, se filtran mediante el pareamiento, eligiendo pacientes con la misma edad y sexo, por lo cual en el presente estudio era esperado el hallazgo de diferencias no significativas para ambas variables (27).

De los pacientes con IIS alto, el 37% refirió presentar alguna comorbilidad, siendo un porcentaje no significativo, ya que el 38.9% de los que tenían IIS bajo también refirieron la presencia de comorbilidades ( $p=0.033$ ); por ello, se encontró que el tener una

comorbilidad refleja un riesgo de 1.47 veces más de morir por COVID-19 severo (IC95%:1.04-2.08). Yilmaz A (28), registró que no había diferencias notables entre los muertos con los sobrevivientes (73.2% vs 73.8%,  $p=0.296$ ), situación que comparte Eissa M, quién tampoco demostró diferencias importantes (29.3 vs 14.8%,  $p=0.06$ ); lo cual podría explicarse, que aunque la presencia de una enfermedad previa influye sobre el pronóstico del paciente, existen otros factores que se deben considerar (29).

Con los resultados anteriores, se procedió a registrar el tipo de comorbilidad entre los grupos de IIS alto y bajo, encontrándose que la hipertensión arterial se mostraba con frecuencias de 25.9% vs 22.2% ( $p=0.653$ ), respectivamente; la frecuencia de diabetes mellitus fue igual en los dos grupos (22.2%,  $p=1.000$ ) y en relación con la enfermedad renal crónica se halló un 13% y 7.4% correspondientes a un IIS alto y bajo ( $p=0.340$ ).

De estas enfermedades, el 33.2% de los difuntos tenían hipertensión arterial (HTA) en comparación con el 13.7% de los sobrevivientes ( $p=0.017$ ), definiéndose como la única comorbilidad con significancia estadística y asociación con la mortalidad por COVID-19 severo (OR=1.58, IC95%: 1.13-2.19). No obstante, en la regresión logística no se demostró que la hipertensión arterial sea un factor independiente de mortalidad por COVID-19 severo.

López A (30), encontró valores similares de frecuencia de HTA entre los pacientes fallecidos por COVID-19 (33.3%), no difiriendo mucho de

lo encontrado por Yilmaz (38.9%) (28), quién tampoco encontró diferencias significativas ( $p=0.143$ ); no obstante, Nalbant A, reporta que del 60% de pacientes con COVID-19 severo que fallecieron, 57.5% registraba HTA y además presentaban un IIS alto (31). Si bien la HTA generaba un mayor número de receptores ACE2, que servían como diana para el SARS-CoV-2, y que con ello se generaba una mayor concentración del virus y una peor respuesta inmune, en esta investigación luego de ajustar a otros factores intervinientes, la HTA no se mantuvo como un factor predictor independiente.

No hubo diferencias significativas entre los pacientes con IIS alto y bajo que registraron hipoalbuminemia (38.9% y 33.3%,  $p=0.548$ ). En cambio, entre los pacientes que fallecieron y sobrevivieron la hipoalbuminemia fue de 45.6% y 25.5%, respectivamente ( $p=0.030$ ), por lo que se buscó la asociación entre hipoalbuminemia y mortalidad por COVID-19 severo ( $OR=1.48$ ,  $IC95\%:1.05-2.09$ ). Sin embargo, en la regresión logística no llegó a demostrarse como factor independiente asociado a mortalidad. Nalbant A, expone que los pacientes con COVID-19 severo muestran un menor valor de albúmina con respecto a los no severos (3 vs 3.5 g/dl,  $p<0.001$ ), y que esta relación también se mantiene entre quienes tienen un IIS alto en comparación con los que poseen valores bajos ( $p<0.001$ ), debido a los niveles elevado de neutrófilos y la menor cantidad de linfocitos y plaquetas (31).

La hipoalbuminemia es una condición comúnmente observada en pacientes críticos, en la COVID representa un riesgo de mortalidad de 3.97 veces más ( $IC95\%:1.24-12.74$ )(30). La hipoalbuminemia resulta

de la reducción de la síntesis de albúmina debido al daño hepatocelular en la COVID-19 grave (32), así mismo, se la considera un factor pronóstico de enfermedades inflamatorias dado que refleja algunas circunstancias que rodean a dichas patologías, como: el empeoramiento del estado nutricional, mayor producción de interleucinas pro inflamatorias y factor de necrosis, daño renal, entre otros(33). Dado que sus valores no dependen exclusivamente del proceso inflamatorio, se explicaría la no significancia entre los pacientes con IIS alto y bajo, ya que en los dos grupos se presentan diferentes condiciones que pueden mermar sus valores.

Con respecto a la leucocitosis, los pacientes con IIS alto la presentaban al 100%, mientras que en IIS bajo solo el 81.5% tenía leucocitosis ( $p=0.001$ ); aunque en el análisis de la mortalidad, los pacientes fallecidos y sobrevivientes se halló un 94.7% y 86.3% de leucocitosis, respectivamente ( $p=0.130$ ).

Por su lado, Yilmaz A (28), señala que entre sobrevivientes ( $9.83 \times 10^9/L$ ) y difuntos ( $10.84 \times 10^9/L$ ) la leucocitosis tuvo un valor relevante ( $p=0.013$ ), donde predominaban los neutrófilos y que por ello el IIS muestra también valores elevados (3582.91 vs 2950.89, respectivamente en supervivientes y muertos,  $p=0.047$ ). Hamad (34), también coincide con Yilmaz, al registrar que los pacientes con COVID-19 severo tenían un mayor número de leucocitos que los controles ( $10.79 \times 10^9/L$  vs  $5.31 \times 10^9/L$ ,  $p<0.001$ ), coincidiendo esta diferencia con los valores encontrados para IIS (2016.29 vs 492.29,  $p<0.001$ ), demostrándose así la influencia del recuento de estas células con los

valores del índice y con el posible resultado de muerte o no en los pacientes con COVID-19 severo.

El 49.1% de los pacientes que murieron tenían más del 75% de afectación pulmonar en comparación con el 19.6% de los pacientes con la misma afectación pero que lograron sobrevivir ( $p=0.001$ ). Incluso es notable como la frecuencia de una afectación entre el 25 al 49% de pacientes fallecidos (12.3%) fue inferior a los pacientes supervivientes (47.1%) ( $p<0.001$ ), actuando como factor protector. Además, se confirmó que la afectación pulmonar mayor a 75% representa un riesgo de 1.830 veces más de muerte por COVID-19 severo (IC95%: 1.045-3.205,  $p=0.035$ ).

Hamad D, concuerda con los resultados señalando que el 100% de los pacientes con una afectación bilateral o unilateral mayor al 50% tuvieron cuadros más severos y de ellos el 38% fallecieron, mientras que los demás requirieron apoyo ventilatorio en UCI (34); en otro estudio, se señala que pacientes con IIS elevado tuvieron un mayor compromiso pulmonar que quienes tenían IIS bajo (55.6% vs 11.1%,  $p<0.001$ ) (24). Demostrándose que la mayor respuesta inmunitaria ante una enfermedad por COVID avanzada altera los parámetros de neutrófilos, plaquetas y linfocitos, lo que se refleja en la elevación de IIS(35).

El 40.7% de pacientes con IIS alto era obeso en comparación con el 18.5% de quienes tenían IIS bajo que también lo era ( $p=0.011$ ), se observó el mismo con la mortalidad por COVID-19 severo, donde hubo



un mayor porcentaje de pacientes fallecidos con obesidad de los que sobrevivieron (38.6% vs 19.6%,  $p=0.031$ ). Así mismo, se encontró que pacientes con obesidad tenían 1.49 más riesgo de fallecer por COVID-19 severo (IC95%: 1.06-2.09) e incluso, en la regresión logística, la obesidad se presentaba como un factor independiente de mortalidad por COVID-19 severo (RRa=1.58, IC95%:1.06-2.58,  $p=0.040$ ).

Fois A (24), refiere que el 17% y 24% de los pacientes que con COVID-19 que fallecieron y sobrevivieron, respectivamente, tenían obesidad; por lo cual no hubo una diferencia significativa ( $p=0.42$ ); sin embargo, es de conocimiento mundial que la obesidad representa un factor de riesgo para COVID-19, la gravedad de la enfermedad y su posterior mortalidad (36).

EL proceso de inflamación crónica, la disbiosis intestinal, la mayor expresión de la proteína ACE2 (sirve como diana para el virus) y la disfunción metabólica que se da en los obesos serían los causales de los cambios en la respuesta inmune de estos pacientes ante la enfermedad causada por el SARS-CoV-2, así como empeorar el estado protrombótico y un mayor consumo de las células involucradas en ello (37,38); por otro lado, la mayor liberación de citoquinas proinflamatorias genera una mayor activación y migración de neutrófilos, lo que al ser traducido en el IIS da como resultado un valor elevado (39).

Finalmente, al analizar el IIS como predictor de mortalidad por COVID-19 severo se exhibió que el valor medio de de IIS en los pacientes que fallecieron fue significativamente mayor que en los pacientes que

vivieron (2266.8 vs 1569.9,  $p=0.001$ ). Consecuentemente, el 68.4% de difuntos había presentado IIS mayor a 1835 duplicando la frecuencia de los pacientes con un IIS alto que lograron sobrevivir (29.4%) ( $p<0.001$ ); mostrando, además, una asociación positiva como factor de riesgo entre IIS alto y muerte (RR=2.17, IC95%: 1.43-3.27), el análisis multivariado mostró que poseer un IIS mayor a 1835 significa un riesgo de 1.73 veces más de mortalidad en pacientes con COVID-19 severo (IC95%: 1.067-2.792,  $p=0.026$ ).

Del Carpio L, coincide vehementemente con los resultados al encontrar que el IIS entre los pacientes fallecidos y los que mejoraron tenían diferencias estadísticas (4800 vs 1900,  $p=0.030$ ), mas no demostró una asociación entre la elevación de este biomarcador con la mortalidad por COVID-19 severo (21). Contrariamente, Fois (24), encontró un IIS superior en fallecidos que en los que vivieron ( $p=0.039$ ), siendo un factor asociado a mortalidad por COVID-19 (RR: 3.29, IC95%: 1.48-7.23,  $p=0.034$ ); del mismo modo, Işık Ş(40), encuentra diferencias significativas ( $p<0.001$ ), y estableciendo como punto de corte óptimo de IIS un valor de 2285.85, como predictor de mortalidad.

Estas asociaciones son esperadas debido a la intensa actividad de los leucocitos en esta enfermedad y que reflejan el grado de respuesta que el organismo da mientras más grave se encuentre el paciente. El IIS incluye tres parámetros de sangre periférica, a saber, el recuento de neutrófilos, plaquetas y linfocitos, que resume de manera integral el equilibrio del estado inmunitario e inflamatorio del huésped, es por ello que en pacientes con COVID-19 se aprecian valores elevados (41).

Las personas con COVID-19 pueden tener una linfopenia profunda cuando el SARS-CoV-2 infecta y mata las células de linfocitos T, además de alterar la linfopoyesis. A su vez, el virus infecta a las células endoteliales de los capilares pulmonares, lo que acentúa la respuesta inflamatoria y desencadena una afluencia de monocitos y neutrófilos. Por otro lado, también, se provoca un gran consumo de plaquetas y otros factores de la coagulación por sus características protrombóticas (42,43), por lo que cuanto más grave sea la situación del paciente, los neutrófilos dominarán la relación entre estas células y favorecerán a valores más altos de IIS, demostrando su utilidad diagnóstica no solo como predictor de severidad, sino también de mortalidad en esta enfermedad (24).

## **V. CONCLUSIONES**

- El IIS superior a 1835 es un factor predictor de mortalidad por COVID-19 severo.
- La obesidad y afectación pulmonar mayor al 75% son factores de riesgo independientes de muerte por COVID-19 severo.
- Hipoalbuminemia e hipertensión arterial son factores asociados independientes asociación a muerte en los pacientes, pero no se presentaron como factores independientes.

## **VI. RECOMENDACIONES**

- Es recomendable utilizar el IIS como predictor de mortalidad en pacientes con COVID-19 severo.
- Se debe tener en cuenta los factores asociados a mortalidad por COVID-19 como obesidad y afectación pulmonar al momento de realizar el pronóstico de la enfermedad y como también influyen en los valores altos de IIS.
- Se recomienda ampliar los estudios para asociar el IIS no sólo a mortalidad en pacientes con COVID-19, sino también a los grados de severidad, requerimientos de internamiento en UCI y respuesta a los tratamientos.

## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kai K, Sridhar S, Hei K. Lessons learned 1 year after SARS-CoV-2 emergence leading to COVID-19 pandemic. *Emerg Microbes Infect.* 2021;10(1): 507-535.
2. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395: 497-506.
3. Carlos W, Dela Cruz C, Cao B, Pasnick S, Jamil S. Novel Wuhan (2019-nCoV) coronavirus. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201:7-8.
4. Organización Mundial de la Salud (Internet). WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard (accesado el 4 de marzo del 2022). Disponible en: <https://covid19.who.int/>
5. Lauer S, Grantz K, Bi Q, Jones F, Zheng Q, Meredith H. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med.* 2020: 1-7.
6. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C. Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. *N Engl J Med.* 2020; 382: 970–971.
7. Zhou R, To KK, Wong YC. Acute SARS-CoV-2 infection impairs dendritic cell and T cell responses. *Immunity.* 2020;53:864–877
8. Richardson S, Hirsch J, Narasimhan M. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA.* 2020; 323: 2052–2059
9. Tu H, Tu S, Gao S, Shao A, Sheng J. Current Epidemiological and Clinical Features of COVID-19; A Global Perspective From China. *J Infect.* 2020; S0163-4453.

10. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of Comorbidities and Its Effects in Patients Infected With SARS-CoV-2: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Infect Dis.* 2020; 94: 91-5.
11. Conti P, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga CE, Ross R, Frydas I, et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2020; 34(2): 327-31.
12. Ciceri F, Beretta L, Scandroglio AM, Colombo S, Landoni G, Ruggeri A, et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit Care Resusc.* 2020; 22(2): 95-7.
13. Furuncuoglu Y, Tulgar S, Dogan AN, Cakar S, et al. How obesity affects the neutrophil/lymphocyte and platelet/ lymphocyte ratio, systemic immune-inflammatory index and platelet indices: a retrospective study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016;20:1300-130
14. Lu H, Ouyang W, Huang C. Inflammation, a key event in cancer development. *Mol Cancer Res* 219; 4(1): 221-233.
15. Lolli C, Caffo O, Scarpi E. Systemic immune-inflammation index predicts the clinical outcome in patients with mCRPC treated with abiraterone. *Front. Pharmacol.* 7, 376 (2018).
16. Proctor MJ, Morrison DS, Talwar D, Balmer SM. A comparison of inflammation-based prognostic scores in patients with cancer. A Glasgow Inflammation Outcome Study. *Eur J Cancer* 2017; 47:2633-2641.
17. Lee S, Oh SY, Kim SH, Lee JH. Prognostic significance of neutrophil lymphocyte ratio and platelet lymphocyte ratio in advanced gastric cancer patients treated with FOLFOX chemotherapy. *BMC Cancer* 2013;22:350

18. Sun S, Cai X, Wang H, He G, Lin Y, Lu B, et al. Abnormalities of peripheral blood system in patients with COVID-19 in Wenzhou, China. *Clin Chim Acta*. 2020;507:174-180
19. Ahmeidi AA, Musa A, Ahmed HS, Elahmar AA, Goota RB, Ahmed IA, et al. Inflammatory markers as predictors of mortality in COVID-19 infection. *Afr J Lab Med*. 2021;9(1) : 1-2
20. Lagunas M, Mijangos FJ, Terán JO, Lagunas MG, Martínez N, Reyes I, et al. Índice de inmunidad-inflamación sistémica en sepsis. *Med Int Mex*. 2018; 33: 303-30
21. Del Carpio L, García S, Hernández S. Índices neutrófilo/linfocito, plaqueta/linfocito e inmunidad/ inflamación sistémica en pacientes con neumonía por COVID-19. *Gaceta Médica*. 2020; 156(6): 537-541.
22. Sarabia S. Índice de inmunidad-inflamación sistémica como predictor independiente de morbimortalidad en neumonía por COVID-19. (Tesis para optar el grado de especialidad en Medicina del Enfermo en Estado Crítico). México: Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey; 2021.
23. Akboga S, Gokce A, Hatipoglu M, Beyoglu M, Inan K, Sezen A, et al. The relationship between mortality and inflammatory markers and the systemic immune inflammatory index in patients in the intensive care unit with a pneumothorax as a complication of COVID-19 disease. *Ir J Med Sci*. 2021; 18(1): 1-6.
24. Fois A, Paliogiannis P, Scano V, Cau S, Babudien S, Perra R, et al. The Systemic Inflammation Index on Admission Predicts In-Hospital Mortality in COVID-19 Patients. *Molecules*. 2020; 25(23): 5725.
25. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Ginebra, 2008.



26. Ley que establece los Derechos de las personas usuarias de los servicios de la salud Ley N° 29414. Perú 2009.
27. Lazcano E, Salazar E, Hernández M, Estudios epidemiológicos de casos y controles. Fundamento teórico, variantes y aplicaciones. *Sal Públ Méx.* 2018;43(2):135-150.
28. Yılmaz A, Taşkın Ö, Demir U, Soylu V. Predictive Role of Biomarkers in COVID-19 Mortality. *Cureus.* 2023;15(1): e34173.
29. Eissa M, Shaarawy S, Abdellateif M. The Role of Different Inflammatory Indices in the Diagnosis of COVID-19. 2021; 14:7843-7853
30. López A, Aguilar G, Muñoz A, Goicochea E. Hipoalbuminemia como predictor de mortalidad de sepsis por COVID-19. *Hospital II CHOCOPE,* 2020. *Rev. Fac. Med. Hum.* 2021; 21(1):1-18
31. Nalbant A, Demirci T, Kaya T, Aydın A, Altındış M, Güçlü E. Can prognostic nutritional index and systemic immune-inflammatory index predict disease severity in COVID-19? *Int J Clin Pract.* 2021;75(10):e14544.
32. Henry B, de Oliveira M, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7):1021-1028.
33. Akirov A, Masri H, Atamna A, Shimon L. Low Albumin Levels Are Associated with Mortality Risk in Hospitalized Patients. *The American Journal of Medicine.* 2017; 130 (12):1-17
34. Hamad D, Mostafa M, Ahmed M, Abdalla S, Salah A, Abdel A, et al. Combined Blood Indexes of Systemic Inflammation as a Mirror to Admission to Intensive Care Unit in COVID-19 Patients: A Multicentric Study. *J Epidemiol Glob Health.* 2022;12(1):64-73

35. Li H, Huang J-b, Pan W, Zhang C-t, Chang X-y, Yang B. Systemic Immune-Inflammatory Index predicts prognosis of patients with COVID-19: a retrospective study. 2020.
36. World Obesity Federation. Coronavirus (COVID-19) and obesity; 2020
37. Li M., Li L., Zhang Y., Wang X. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty*. 2020;9:45
38. Furuncuoğlu Y, Tulgar S, Dogan A, Cakar S, Tulgar Y, Cakiroglu B. How obesity affects the neutrophil/lymphocyte and platelet/ lymphocyte ratio, systemic immune-inflammatory index and platelet indices: a retrospective study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(7):1300–6
39. Luzi L., Radaelli M.G. Influenza and obesity: Its odd relationship and the lessons for COVID-19 pandemic. *Acta Diabetol*. 2020; 57:759–776
40. Işık Ş. Systemic inflammation indices predict mortality in patients with COVID-19. *J Health Sci Med* 2022; 5(4): 1086-1091.
41. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-733.
42. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):844-847.
43. Ghahramani S, Tabrizi R, Lankarani KB, et al. Laboratory features of severe vs. non-severe COVID-19 patients in Asian populations: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res* 2020; 25: 30.

## VIII.ANEXOS

### Anexo I

#### HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

**Índice de inmunidad-inflamación sistémica elevado como predictor de mortalidad por COVID-19 severo en pacientes del CAAT Bagua**

<b>Mortalidad por COVID-19</b>	SI ( ) NO ( )
<b>Índice Inmunidad-Inflamación sistémica (IIS):</b>	IIS >1835 ( ) IIS ≤1835 ( )
<b>Edad: ____ años</b>	
<b>Sexo:</b>	Masculino ( ) Femenino ( )
<b>Obesidad ____ kg/m<sup>2</sup></b>	SI ( ) NO ( )
<b>Afectación pulmonar</b>	< 25% ( ) 25-49% ( ) 50-75% ( ) >75% ( )
<b>Hipertensión Arterial</b>	SI ( ) NO ( )
<b>DM tipo 2</b>	SI ( ) NO ( )
<b>ERC</b>	SI ( ) NO ( )
<b>Leucocitosis</b>	SI ( ) NO ( )
<b>Hipoalbuminemia</b>	SI ( ) NO ( )