



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

“VARIACIÓN DEL ÍNDICE NEUTRÓFILO
LINFOCITO Y VOLUMEN MEDIO
PLAQUETARIO EN UN ESTUDIO
MULTICENTRICO EN PACIENTES CON
COVID-19 CRÍTICO QUE HABITAN A
DIFERENTES ALTITUDES”

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA
OPTAR EL GRADO DE MAESTRO EN
INMUNOLOGÍA

PAULINA CIFUENTES LOPEZ

PABLO ANDRES VELEZ PAEZ

LIMA – PERÚ

2024

ASESOR

PhD. Iván Karlos Best Cuba

JURADO DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

MG. LEANDRO HUAYANAY FALCONI

PRESIDENTE

PhD. JHONY PONCE CANCHIHUAMAN

VOCAL

PhD. VÍCTOR NEYRA CHAGUA

SECRETARIO

DEDICATORIA.

A mi esposa Fernanda por ser mi apoyo incondicional, a mi hijo Pablo por llenar mi vida de amor y felicidad y a mi futuro hijo que llegará y complementará mi existir.

Pablo V.

A mi familia que siempre está ahí, que siempre creen en mí y me recuerdan que el mejor lugar al que uno puede volver es a sus brazos, a su calor, a su cariño, son “my safe place”.

Paulina C.

AGRADECIMIENTOS.

A mi familia por siempre estar presentes.

Pablo V.

A todos los que están a mi lado, que me conocen y no me dejan caer, a los que me impulsaron a seguir con mi crecimiento profesional y saben hasta donde puedo llegar, mi gratitud por siempre.

Paulina C.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO.

Trabajo de investigación autofinanciado.

DECLARACIÓN DE AUTOR			
FECHA	13	NOVIEMBRE	2024
APELLIDOS Y NOMBRES DEL EGRESADO	CIFUENTES LÓPEZ PAULINA		
PROGRAMA DE POSGRADO	MAESTRÍA EN INMUNOLOGÍA		
AÑO DE INICIO DE LOS ESTUDIOS	2020		
TITULO DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN DE GRADO	“VARIACIÓN DEL ÍNDICE NEUTRÓFILO LINFOCITO Y VOLUMEN MEDIO PLAQUETARIO EN UN ESTUDIO MULTICENTRICO EN PACIENTES CON COVID-19 CRÍTICO QUE HABITAN A DIFERENTES ALTITUDES”		
MODALIDAD DE TRABAJO DE GRADO	Trabajo de Investigación		
Declaración del Autor			
<p>El presente Trabajo de Grado es original y no es el resultado de un trabajo en colaboración con otros, excepto cuando así está citado explícitamente en el texto. No ha sido ni enviado ni sometido a evaluación para la obtención de otro grado o diploma que no sea el presente.</p>			
Teléfono de contacto (fijo / móvil)	593984943183		
E-mail	paulina.cifuentes@upch.pe		



Firma del Egresado

CI 1803498482

DECLARACIÓN DE AUTOR			
FECHA	13	NOVIEMBRE	2024
APELLIDOS Y NOMBRES DEL EGRESADO	VÉLEZ PÁEZ PABLO ANDRÉS		
PROGRAMA DE POSGRADO	MAESTRÍA EN INMUNOLOGÍA		
AÑO DE INICIO DE LOS ESTUDIOS	2020		
TITULO DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN DE GRADO	“VARIACIÓN DEL ÍNDICE NEUTRÓFILO LINFOCITO Y VOLUMEN MEDIO PLAQUETARIO EN UN ESTUDIO MULTICENTRICO EN PACIENTES CON COVID-19 CRÍTICO QUE HABITAN A DIFERENTES ALTITUDES”		
MODALIDAD DE TRABAJO DE GRADO	Trabajo de Investigación		
Declaración del Autor			
<p>El presente Trabajo de Grado es original y no es el resultado de un trabajo en colaboración con otros, excepto cuando así está citado explícitamente en el texto. No ha sido ni enviado ni sometido a evaluación para la obtención de otro grado o diploma que no sea el presente.</p>			
Teléfono de contacto (fijo / móvil)	593998042024		
E-mail	pablo.velez@upch.pe		



Firma del Egresado

CI 1714860242

Tabla de contenido

INTRODUCCION	1
I. PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN.....	4
1.1. Planteamiento del problema.	4
1.2. Justificación.....	4
II. MARCO TEÓRICO	5
2.1. Cambios hematológicos en altura	5
2.2. Marcadores hematológicos en covid-19.....	6
III. OBJETIVOS	9
3.1. OBJETIVO GENERAL:.....	9
3.2. OBJETIVO ESPECÍFICO:	10
IV. HIPÓTESIS	10
V. MATERIALES Y MÉTODOS.....	10
5.1. Lugar.....	10
5.2. Diseño del estudio	10
5.3. Población y tamaño de la muestra	11
5.4. Criterios de selección.....	12
5.5. Variables y Medidas.....	13
5.6. Operacionalización de las Variables.....	13
VI. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	15
VII. ASPECTOS ÉTICOS	15
VIII. RESULTADOS:	16
IX. DISCUSIÓN:.....	23
X. CONCLUSIONES	28
XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	29

RESUMEN

Antecedentes: Existe limitada evidencia sobre la utilidad pronóstica de diferentes marcadores biológicos en pacientes con COVID-19 crítico que viven en diferentes altitudes geográficas. El objetivo de este estudio fue determinar el valor pronóstico de marcadores inflamatorios y hematológicos como el índice neutrófilo-linfocito (INL) y el volumen medio plaquetario (VMP) para el riesgo de mortalidad en pacientes con COVID-19 crítico, bajo ventilación mecánica invasiva y que habitan en altitudes geográficas distintas. **Métodos:** Estudio multicéntrico, retrospectivo, con análisis de datos secundarios tomados de una base de datos clínica. Se incluyeron 362 pacientes con COVID-19 crítico, atendidos en la unidad de cuidados intensivos (UCI) en el periodo abril 2020 - marzo 2022 en tres hospitales de Ecuador ubicados en zonas con altitudes distintas (4, 2200 y 2850 msnm). **Resultados:** Mediana de edad 54.44 años, 71,27 % varones. Para el nivel del mar: se observó que el $\text{INL} \geq 12,50$ y el $\text{VMP} \geq 8,80$ fentolitros (fL), implicó 2,52 y 8,58 veces más probabilidad de morir, respectivamente. Para moderada altitud: el $\text{INL} \geq 11,50$ y el $\text{VMP} \geq 9,80$ fL, representó 2,15 y 3,11 veces más probabilidad de morir, respectivamente. Para elevada altitud el $\text{INL} \geq 16,30$ y el $\text{VMP} \geq 9,00$ fL, significó 2,28 y 3,10 veces más probabilidad de morir, respectivamente. **Conclusiones:** Para pacientes ventilados mecánicamente con COVID-19 crítico, el INL y el VMP con valores por encima del punto de corte obtenido para cada altitud geográfica, se relacionaron directamente con mayor mortalidad.

Palabras clave: SARS-CoV-2; COVID-19; biomarcadores; infección por coronavirus; mortalidad.

ABSTRACT

Background: There is limited evidence on the prognostic utility of different biological markers in critically ill COVID-19 patients living at various geographic altitudes. The objective of this study was to determine the prognostic value of inflammatory and hematologic markers such as the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) and mean platelet volume (MPV) for mortality risk in critically ill COVID-19 patients on invasive mechanical ventilation residing at different altitudes.

Methods: A multicenter, retrospective study was conducted, analyzing secondary data from a clinical database. A total of 362 critically ill COVID-19 patients were included, who were treated in intensive care units (ICU) from April 2020 to March 2022 in three hospitals in Ecuador located at different altitudes (4, 2200, and 2850 meters above sea level). **Results:** Median age was 54.44 years, with 71.27% of the patients being male. For sea-level locations, an $\text{NLR} \geq 12.50$ and $\text{MPV} \geq 8.80$ femtoliters (fL) were associated with a 2.52 and 8.58 times higher likelihood of mortality, respectively. At moderate altitude, an $\text{NLR} \geq 11.50$ and $\text{MPV} \geq 9.80$ fL were associated with a 2.15 and 3.11 times higher likelihood of mortality, respectively. At high altitude, an $\text{NLR} \geq 16.30$ and $\text{MPV} \geq 9.00$ fL were associated with a 2.28 and 3.10 times higher likelihood of mortality, respectively.

Conclusions: In mechanically ventilated critically ill COVID-19 patients, NLR and MPV values above the cutoff determined for each geographic altitude were directly associated with increased mortality.

Keywords: SARS-CoV-2; COVID-19; biomarkers; coronavirus infection; mortality

INTRODUCCION

La pandemia del COVID-19 evidenció las deficiencias en los sistemas de salud de la mayoría de países a nivel mundial. Conforme avanzó la pandemia, surgieron muchas necesidades, entre ellas, el contar con biomarcadores diagnósticos y pronósticos de fácil acceso y bajo coste que permitan predecir el riesgo de complicaciones, incluso mortalidad, en pacientes con COVID-19 crítico. (1,2)

Se considera que un individuo o una población en general se encuentran en altitud cuando habitan sobre los 1500 msnm, ya que se conoce que a esta altitud geográfica comienzan los procesos de adaptación que son secundarios al descenso de la presión barométrica y a la disminución de la presión inspirada de oxígeno (PIO₂)(3)

Se ha podido clasificar a la altitud en a) Media altitud que comprende los 1500 a 2500 msnm b) Elevada altitud entre 2500 a 3500 msnm c) Gran altitud comprendida entre 3500 a 5800 msnm y d) Altitud extrema por encima de los 5800 msnm. Usualmente, se ha observado que los síntomas asociados a la altitud, se presentan pasado los 2500 msnm, mientras que, síntomas graves como edema agudo de pulmón y edema cerebral, se presentan pasado los 3500 msnm. (4,5)

Los biomarcadores de uso frecuente, muchas veces son de difícil acceso e inaccesibles económicamente para la mayor parte de la población mundial, limitando su uso y aplicabilidad. En este contexto, se han tomado en cuenta a aquellos biomarcadores que son derivados de análisis sanguíneos de rutina como el hemograma, entre ellos tenemos a los marcadores hematológicos como el índice neutrófilo-linfocito (INL) y el volumen medio plaquetario (VMP), que han

evidenciado un adecuado rol pronóstico de severidad y mortalidad para esta noxa viral. (6–9)

Morocho P. y col. (2022) realizaron un estudio de cohorte prospectivo que evaluó el vínculo entre la exposición crónica a una elevada altitud y nivel del mar sobre las características clínicas de los pacientes diagnosticados con COVID-19. En dicho estudio, se evaluó las diferencias de los parámetros clínicos, ventilatorios y de soporte respiratorio; concluyéndose que una elevada altitud se asoció con una mejor supervivencia, especialmente en pacientes sin comorbilidades. Además, se reportaron mejores perfiles respiratorios y ventilatorios que en el grupo de baja altitud. No se evaluó pacientes similares con exposición a mediana altitud que se encontraban gravemente enfermos. (1)

Campos A. y col., realizaron un estudio ecológico donde exploraron mediante estadísticas de correlación y un modelo lineal multivariado, la relación entre las diferentes altitudes geográficas en el Ecuador frente a las tasas de incidencia, mortalidad y letalidad en pacientes con COVID-19. Dicho estudio concluyó que la altitud fue un factor protector contra la mortalidad por COVID-19, sin embargo, el análisis sugiere una relación no lineal entre las covariables y la mortalidad por COVID-19. (10)

De acuerdo con lo señalado, se han identificado pocos estudios sobre estos marcadores hematológicos que van dirigidos a poblaciones específicas como los pacientes críticos en ventilación mecánica, así como su diferencia entre aquellos que habitan a nivel del mar con los habitantes de moderada y elevada altitud geográfica. Por esta razón, la presente investigación es de gran utilidad y complementará los estudios previamente realizados. (11,12)

El objetivo de esta investigación será determinar el valor pronóstico del INL y VMP, para pacientes con COVID-19 crítico que habitan a diferentes altitudes (4, 2200 y 2850 msnm).

I. PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN.

1.1. Planteamiento del problema.

Pregunta clínica: ¿En pacientes críticos bajo ventilación mecánica invasiva, diagnosticados de COVID-19, el VMP y el INL pueden predecir mortalidad?

P: Pacientes con diagnóstico de COVID-19 (PCR + o patrón ca tomográfico).ingresados a la unidad de terapia intensiva en ventilación mecánica invasiva.

I: Medición del VMP e INL

C: Nivel del mar comparado con mediana y elevada altitud geográfica.

O: Mortalidad en la unidad de cuidados intensivos.

1.2. Justificación.

La pandemia del COVID-19, marcó un impacto global alrededor del mundo, colapsó los sistemas sanitarios tanto de países desarrollados como del tercer mundo, saturando las unidades hospitalarias y en especial las unidades de terapia intensiva. En países subdesarrollados, con escasos recursos, la investigación y el análisis de herramientas tanto diagnósticas como pronósticas, se vuelve interesante y de vital importancia, es por ello que índices hematológicos poco estudiados a nivel local como INL y el VMP podrían trascender y convertirse en medidas de fácil determinación y de coste accesible para estas economías determinando valores significativos relacionados a mal pronóstico y mortalidad.

El estudio es novedoso ya que determina las diferencias de estos índices hematológicos en pacientes con COVID-19 críticos, bajo ventilación mecánica invasiva que habitan a nivel del mar en contraste con aquellos que habitan en mediana y elevada altitud, en busca de establecer y sobretodo individualizar su riesgo de complicaciones y de mortalidad.

II. MARCO TEÓRICO

2.1. Cambios hematológicos en altura

Hoy en día existen pocas definiciones unificadas para las enfermedades de los habitantes de altitud, podemos definir “Altura” a la distancia vertical de un cuerpo desde su base hasta su punto mas elevado, término utilizado mas para referirse a la talla de un individuo, mientras que “altitud” comprende a la distancia vertical que existe entre cualquier punto de la tierra con relación al nivel del mar, distancia expresada en metros sobre el nivel del mar (msnm), es por ello que el término referido y que debe ser unificado es el de medicina de altitud.(5)

Se considera que un individuo o una población en general se encuentran en altitud cuando habitan sobre los 1500 msnm, ya que se conoce que a esta altitud geográfica comienzan los procesos de adaptación que son secundarios al descenso de la presión barométrica y a la disminución de la presión inspirada de oxígeno (PIO₂). (3)

Se ha podido clasificar a la altitud en a) Media altitud que comprende los 1500 a 2500 msnm b) Elevada altitud entre 2500 a 3500 msnm c) Gran altitud comprendida entre 3500 a 5800 msnm y d) Altitud extrema por encima de los 5800 msnm.

Usualmente se ha observado que los síntomas asociados a la altitud, se presentan pasado los 2500 msnm, mientras que, síntomas graves como edema agudo de pulmón y edema cerebral, se presentan pasado los 3500 msnm. (4,5)

Es menester definir a los distintos tipos de pobladores como: a) Nativo: persona gestada y nacida en la altitud. b) Inmigrante: persona no nacida en la altitud que asciende a la misma. c) Residente permanente: persona que vive como mínimo un año en forma constante en la altitud y d) Residente intermitente: persona que vive en forma intermitente en la altitud, mínimo dos semanas en un mes durante un año continuo. (5,13)

2.2. Marcadores hematológicos en covid-19

- Índice Neutrófilos-Linfocitos

El INL es un biomarcador descrito ya hace dos décadas como predictor de severidad en pacientes oncológicos, además, se evidenció que su variación seriada representa cambios inmunológicos a nivel de neutrófilos y linfocitos en respuesta a la inflamación durante procesos infecciosos como la sepsis. (14,15)

El INL se obtiene del cociente entre el número absoluto de neutrófilos y el número absoluto de linfocitos. En pacientes con COVID-19, un estudio realizado por Jingyuan y colaboradores, incluyó prospectivamente a 61 pacientes con infección confirmada, tratados en el Hospital Ditan de Beijing desde el 13 de enero de 2020 hasta el 31 de enero de 2020, concluyó que el 81% (18/21) de los pacientes graves presentaron $INL \geq 3.13$ (OR = 8.74. IC del 95%: 2.74-27.86; $p < 0.001$). En 7 de los 9 pacientes fallecidos se observó un $INL \geq 3$ ($p = 0.03$), estos resultados indican que los pacientes con edad ≥ 50 e $INL \geq 3,13$ facilitaron la enfermedad grave con

necesidad de ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI). (6) Otro estudio de cohorte retrospectivo del curso clínico y la mortalidad por COVID-19, realizado con 89 pacientes adultos hospitalizados e ingresados en la UCI en la ciudad de Quito-Ecuador (2850 msnm), determinó al INL con un nivel predictivo para mortalidad a las 24 horas $\geq 16,33$, S: 73% - E: 64%, 48 horas $\geq 16,96$, S: 76% - E: 67% y 72 horas $\geq 17,12$, S: 64% - E: 74%, (11) punto de corte que contrasta con lo obtenido por Jingyuan, lo que lleva a la interrogante del porqué de esta diferencia, siendo un interesante tema a investigarse.

Asimismo, Ma A y colaboradores determinaron al INL como un marcador de severidad y progresión al Síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) en pacientes con COVID-19, marcaron un valor de 11 con un AUC 0.74. (16) Basbus L y colaboradores en un metanálisis concluyeron que el INL se comporta como predictor de mortalidad aumentando un 8 % el riesgo de muerte por cada punto de elevación sobre su valor basal, además concluyeron que valores superiores a 3.39 predicen severidad de la enfermedad con ingreso a la UCI. (7)

Otro estudio de cohorte retrospectiva realizado en Mexico, analizó registros clínicos de 125 pacientes con COVID-19 que requirieron atención hospitalaria, determinó mediante curva ROC que el $INL > 13$ (logrank = 0.004) se asoció significativamente a menor supervivencia. (17)

- **Volumen Medio Plaquetario (VMP)**

Diversos estudios sobre el VMP, lo han reconocido como un biomarcador predictor de severidad clínica y mortalidad en pacientes con sepsis bacteriana, (18–20) sin embargo, su utilidad en el COVID-19 no está definida del todo. Partiendo de la

premisa que este virus puede generar estados protrombóticos y endotelitis, se ha planteado la hipótesis que el incremento de tamaño plaquetario y su activación, pueden relacionarse con aumento de la severidad y mortalidad.

En COVID-19, la plaqueta experimenta cambios en su morfología al incrementar su volumen y emitir seudópodos. El estudio de Fu y colaboradores, afirmó que en las primeras etapas del COVID-19, una rápida replicación viral produce la liberación de potentes citocinas proinflamatorias, (12) igualmente, se conoce que los pacientes que requirieron ingreso a la UCI tuvieron niveles más altos de estas interleucinas, (21) incrementando el efecto inflamatorio. se ha demostrado que el COVID-19 tiene efectos sobre el sistema hematopoyético y la hemostasia. (22) En este contexto, se deduce que las citocinas inflamatorias podrían estimular la trombopoyesis que resulta en una liberación de plaquetas grandes y activadas que podrían inducir la aparición de tromboembolismo, lo que explicaría el aumento de los valores del VMP durante el período de hospitalización.

Doghish A. y colaboradores, demostraron que en enfermos diagnosticados de COVID-19, el VMP se correlacionó con otros marcadores inflamatorios como el PCR, LDH y ferritina para determinar gravedad y progresión a SDRA. (8)

Pese a lo evidenciado, los resultados no habían sido contundentes en el estudio de este biomarcador como predictor de mortalidad en covid-19, sin embargo, Sertbas et al, (9) realizaron un estudio multicéntrico con casi 10000 pacientes que cambió esta realidad; los resultados demostraron con un valor de VMP > 10,05, predice adecuadamente la mortalidad en pacientes con COVID-19 (OR 5,15 IC del 95%: 4,374-6,067).

- **Trampas extracelulares de neutrófilos (NETs)**

Las plaquetas al momento de activarse, modifican su estructura pasando de ser discoidea a esféricas, característica que favorece el reclutamiento de neutrófilos para la formación de NETs para el atrapamiento de patógenos y su lisis correspondiente. (16,23,24) Trabajos de Fuchs y colaboradores estudiaron la estructura de las NETs, observaron que su composición principal son histonas y proteínas antimicrobianas de neutrófilos formadas a nivel del endotelio sobre todo en el curso de enfermedades infecciosas donde cursan con trombocitopenias marcadas en el contexto del paciente crítico. (25,26) En conclusión, las NETs proporcionan un gran estímulo para la formación de trombos estimulando la activación y adhesión plaquetaria. En este sentido, a los fenómenos caracterizados por la adhesión y agregación plaquetaria a células endoteliales y leucocitos, se los conoce como trombocitopenia inmune.

Se cree que en el COVID-19 grave, las NETs coadyuvan a la posibilidad de adquirir estados tromboticos sistémicos, todo bajo un escenario de daño endotelial (endotelitis) y destrucción del glicocálix.

III. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GENERAL:

Determinar el valor pronóstico mediante puntos de corte para predecir mortalidad del INL y del VMP en pacientes con COVID 19 crítico sometidos a ventilación

mecánica que habitan a nivel del mar comparado con pacientes que habitan a mediana y elevada altitud geográfica.

3.2. OBJETIVO ESPECÍFICO:

Determinar si el incremento del VMP interviene directamente en la mortalidad de los pacientes con obesidad y COVID 19 crítico sometidos a ventilación mecánica, que habitan a nivel del mar, mediana y elevada altitud geográfica.

IV. HIPÓTESIS

Existe diferencia en el punto de corte para predecir mortalidad para el INL y para el VMP en pacientes con COVID 19 crítico sometidos a ventilación mecánica que habitan a nivel del mar comparado con pacientes que habitan a mediana y elevada altitud geográfica.

V. MATERIALES Y MÉTODOS

5.1. Lugar

El estudio se realizó con pacientes con COVID-19 crítico, atendidos en la unidad de cuidados intensivos (UCI) en el periodo abril 2020 - marzo 2022 en tres hospitales ubicados en zonas con altitudes distintas: Hospital Los Ceibos de la ciudad de Guayaquil (Ecuador) ubicado a nivel del mar (4 msnm), Hospital General de la ciudad de Ibarra (Ecuador) ubicada a 2200 msnm y Hospital Pablo Arturo Suárez de la ciudad de Quito (Ecuador) ubicado a 2850 msnm.

5.2. Diseño del estudio

Se realizó un estudio multicéntrico, de cohorte retrospectiva, con análisis de datos secundarios tomados de una base de datos clínica. Se revisó los registros electrónicos de todos los pacientes ingresados en la UCI que cumplían con los criterios de inclusión.

5.3. Población y tamaño de la muestra

Se empleó el cálculo de tamaños muestrales en estudios de supervivencia, el cual, permite obtener una muestra para detectar un efecto (mortalidad) ante la presencia de una característica o exposición determinada. La fórmula utilizada fue la siguiente:

$$n = \frac{1}{p_A p_B p_E} \frac{\left(Z_{1-\frac{\alpha}{2}} + z_{1-\beta} \right)^2}{(\ln(\theta))^2}$$

Parámetro	Descripción	Valor
θ	Hazard ratio	2
$\ln(\theta)$	Logaritmo natural del hazard ratio, or the log-hazard ratio	0,6931
p_E	Probabilidad del evento en el periodo de estudio	0.4
p_A	Proporciones de tamaño muestral grupo A	0.5
p_B	Proporciones de tamaño muestral grupo B	0.5
Φ	Distribución normal estándar	
Φ^{-1}	Función cuantil de la normal estándar	
α	Error de tipo I	0.05
β	Error de tipo II	0.20

n	Tamaño muestral	164
---	-----------------	-----

La muestra estuvo conformada por 362 pacientes con COVID-19 crítico, atendidos en la unidad de cuidados intensivos (UCI) en el periodo abril 2020 - marzo 2022.

5.4. Criterios de selección

Criterios de inclusión

Se incluirán las historias clínicas (HC) de los pacientes mayores de 18 años, ingresados en la UCI con resultado confirmado de COVID-19 por RT-PCR, test de antígeno o patrón tomográfico sugestivo (CO-RADS 4 o 5), que recibieron ventilación mecánica invasiva.

Criterios de exclusión

Serán excluidos los pacientes con:

- Pacientes con COVID-19 que no requirieron manejo en la unidad de cuidados intensivos para recibir ventilación mecánica invasiva
- Pacientes con enfermedades crónicas de origen tumoral y viral como el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), ya que alteran los valores de los índices hematológicos.
- Pacientes con diagnóstico previo de enfermedades autoinmunes.

- Pacientes con comorbilidad referente a enfermedades hematológicas congénitas o adquiridas que modifiquen la morfología de las células hematológicas o su contaje.
- Pacientes que reciban de manera crónica, fármacos que modifiquen el contaje o acción de las células hematológicas como inmunosupresores, inmunomoduladores, antiparasitarios, etc.

5.5. Variables y Medidas

Se recopiló la información sobre variables de datos epidemiológicos, clínicos, inmunológicos e inflamatorios, hematológicos y de mortalidad en UCI desde el ingreso del paciente para determinar supervivencia o no supervivencia.

Los datos fueron codificados e ingresados a una base de datos, a la cual solo tuvo acceso el investigador principal.

5.6. Operacionalización de las Variables

VARIABLE	DEFINICIÓN	DIMENSIÓN	INDICADOR	ESCALA	TIPO
Sexo	Características biológicas que diferencian a los individuos en masculino y femenino.	Fenotipo	Masculino Femenino	Nominal	Cualitativo
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento actual.	Fenotipo	Años	Numérica	Cuantitativa

Comorbilidades	Enfermedades preexistentes	DM, HTA, obesidad	Si o No	Nominal	Cualitativa
Altitud	Distancia vertical medida desde el nivel del mar al lugar donde habitan los pacientes.	Altitud en la que habitan los pacientes	Baja, moderada, elevada	msnm	Cuantitativa
IMC	Valor que se calcula tomando en cuenta el peso y la estatura.	Proporción de peso sobre estatura	Kg/m ²	Continua, numerica	Cuantitativa
SOFA	Escala para medir disfunción orgánica.	Fallo multiorgánico	0 – 24 puntos	numérica	Cuantitativa
APACHE II	Escala para evaluar la condición fisiológica del paciente.	Impacto fisiológico	Severidad: mayor a 20 puntos	numérica	Cuantitativa
Índice Neutrófilo / Linfocito	Cociente entre el número absoluto de neutrófilos vs linfocitos.	Indica la actividad inflamatoria	Severidad mayor 3	numérica	Cuantitativa
Volumen Medio Plaquetario VMP	Medida del tamaño promedio de las plaquetas.	Indica la actividad inflamatoria	Severidd mayor 10	numérica	Cuantitativa
Mortalidad	Condición de fallecimiento del paciente en un período de tiempo definido.	Resultado.	Vivo o fallecido	Nominal	Cualitativa

VI. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis de datos se realizó con el paquete estadístico R, para lo cual se empleó estadísticas descriptivas, utilizando tablas y gráficos representando los valores absolutos y relativos de las variables cualitativas, así como medidas de posición y de variabilidad para las variables cuantitativas.

Se verificó el supuesto de normalidad de las variables cuantitativas mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov, para comparar los niveles de altitud de las variables con distribución normal se utilizó ANOVA de un factor, mientras para variables no normales, la prueba de Kruskal Wallis fue empleada.

Para variables cualitativas se relacionaron con los niveles de altitud mediante la prueba Chi-cuadrado o el estadístico exacto de Fisher.

A nivel multivalente se realizó análisis de regresión logística para determinar la relación con la mortalidad. La significancia estadística se estableció para p-valor $<0,05$.

Se instauró un punto de corte para mortalidad asociada al INL y VMP, respectivamente.

VII. ASPECTOS ÉTICOS

El proyecto de investigación fue presentado al comité de ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, el mismo que fue aprobado con la categoría de EXENTO (CONSTANCIA-CIEI-378-31-24), al cumplir las normas éticas exigidas internacionalmente, respetándose la confidencialidad de los pacientes.

VIII. RESULTADOS:

Al relacionar las características clínicas de los pacientes por nivel de altitud se observó lo siguiente: La edad promedio fue de 54,44 años; los pacientes que habitaron a nivel del mar y mediana altitud presentaron una edad significativamente mayor que los pacientes con elevada altitud ($p < 0,001$).

Entre las comorbilidades, se observó para la HTA y obesidad fue significativamente mayor en pacientes que habitan a nivel del mar comparado con pacientes que habitan a una mediana y elevada altitud ($p < 0,001$).

El APACHE fue significativamente mayor en pacientes que habitan a una mediana altitud comparado con pacientes que habitan a nivel del mar o elevada altitud ($p < 0,001$).

Los días de hospitalización y mortalidad fue significativamente menor en pacientes que habitan a elevada altitud comparado con pacientes que habitan a nivel del mar y mediana altitud ($p < 0,001$).

Tabla 1. Relación características clínicas y nivel de altitud.

Características clínicas	Total	Nivel de altitud			p-valor
		Nivel del mar	Moderada	Elevada	
Edad (media (DE)) años ^{1/}	54,44 (12,68)	57,95 (13,62) ^a	54,85 (10,66) ^a	50,55 (12,58) ^b	<0,001*
Sexo (n (%)) ^{2/}					
Masculino	258 (71,27)	77 (64,17)	94 (77,69)	87 (71,9)	
Femenino	104 (28,73)	43 (35,83)	27 (22,31)	34 (28,1)	0,067
DM (%) ^{2/}					

Sí	72 (20,06)	29 (24,17)	25 (21,01)	18 (15)	
No	287 (79,94)	91 (75,83)	94 (78,99)	102 (85)	0,197
HTA (n (%)) ^{2/}					
Sí	105 (29,09)	55 (45,83)	31 (25,83)	19 (15,7)	
No	256 (70,91)	65 (54,17)	89 (74,17)	102 (84,3)	<0,001*
Obesidad (n (%)) ^{2/}					
Sí	94 (25,97)	3 (2,5)	53 (43,8)	38 (31,4)	
No	268 (74,03)	117 (97,5)	68 (56,2)	83 (68,6)	<0,001*
Apache II ingreso (mediana (IQR)) ^{3/}					
	13 (8-18)	15 (11-19) ^a	8 (6-12) ^b	16 (12-20) ^a	<0,001*
Mortalidad (n (%)) ^{2/}					
	163 (45,53)	70 (59,32)	57 (47,5)	36 (30)	<0,001*
Días hospitalización (mediana (IQR)) ^{3/}					
	14 (8-21)	15 (8-22) ^a	18 (12-24) ^b	10 (7-16) ^c	<0,001*

Nota: DE=Desviación Estándar, IQR =Rango Intercuartílico; * diferencias significativas, 1/prueba ANOVA, 2/prueba Chi-cuadrado, 3/prueba Kruskal Wallis

Fuente: Elaboración propia

El Vt a las 24 horas fue significativamente menor en pacientes que habitan a nivel del mar respecto a pacientes que habitan a mediana y elevada altitud ($p < 0,001$).

La distensibilidad pulmonar y días en VM fue significativamente menor en pacientes que habitan a elevada a altitud comparado con pacientes que habitan a nivel del mar y mediana altitud ($p < 0,001$).

Tabla 2. Relación parámetros de ventilación mecánica y nivel de altitud.

Parámetros de ventilación mecánica	Altitud			p-valor
	Nivel del mar	Moderada	Elevada	
Vt 24 horas (mediana (IQR)) ^{2/} ml/kg	380 (360-400) ^a	450 (400-500) ^b	410 (390-460) ^c	<0,001*

PEEP 24 horas (mediana (IQR)) ^{2/} cmH20	11 (8,75-12,25) ^a	10 (9-12) ^b	10 (8-12) ^b	<0,040*
Presión meseta 24 horas (mediana (IQR)) ^{2/} cmH20	26 (24-29) ^a	24 (20,52-26,21) ^b	23 (22-25) ^b	<0,001*
Driving pressure 24 horas (mediana (IQR)) ^{2/} cmH20	14 (11-18)	13 (10,88-15,31)	14 (12-15)	0,268
PaFiO ₂ 24 horas (mediana (IQR)) ^{2/} mmHg	115 (87,81-166,17)	133 (97,25-172)	151 (117-167)	0,168
Compliance 24 horas (media (DE)) ^{1/} ml/cmH2O	26,78 (13,01) ^a	35,67 (9,02) ^b	33,49 (10,22) ^b	<0,001*
Días en VM (mediana (IQR)) ^{2/}	11 (6-18,5) ^a	12 (10-19) ^a	7 (4-12) ^b	<0,001*

Nota: DE=Desviación Estándar, IQR =Rango Intercuartílico; * diferencias significativas , 1/prueba ANOVA, 2/prueba Kruskal Wallis

Fuente: Elaboración propia

Los niveles de ferritina fueron significativamente menores en pacientes que viven a una elevada altitud comparado con pacientes que habitan a nivel del mar ($p < 0,05$).

Los niveles de INL y VMP fueron significativamente mayores en pacientes que viven a una elevada altitud comparado con pacientes que habitan a nivel del mar ($p < 0,05$).

Los niveles de IL-6 fueron significativamente mayores en pacientes que viven a una elevada altitud comparado con pacientes que habitan a una mediana altitud ($p < 0,03$).

Tabla 3. Relación parámetros analítica y citometría con nivel de altitud.

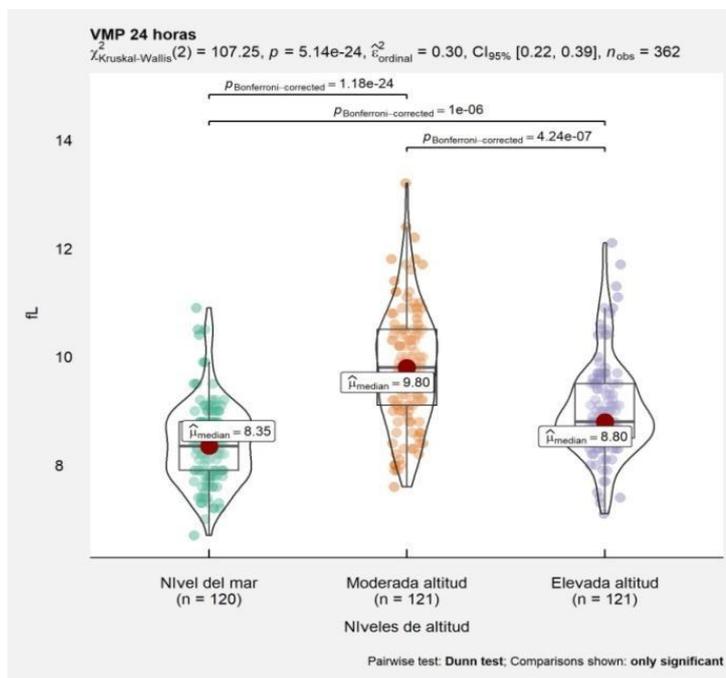
Parámetros de analítica y citometría	Altitud		p-valor
	Nivel del mar	Moderada Elevada	

Dímero D 24 horas (mediana (IQR)) ng/ml ^{1/}	2000 (400-6500)	930 (390-1510)	1059 (747-1901)	0,114
Ferritina 24 horas (mediana (IQR)) ng/ml ^{1/}	1500 (1008-2000) ^a	1478 (617,4-2000) ^{a,b}	1158 (664-1545) ^b	0,003*
INL 24 horas (mediana (IQR)) ^{1/}	12 (7,17-17,8) ^b	13 (11,35-13,7) ^b	15 (9,71-23,72) ^a	0,011*
VMP 24 horas (mediana (IQR)) fL ^{1/}	8,35 (7,9-8,8) ^a	9,80 (9,1-10,5) ^a	8,80 (8,5-9,5) ^b	<0,001*
IL-6 (media (DE)) pg/mL ^{2/}		93 (27,3-176,5)	25 (11,2-78,2)	0,003*

Nota: IQR = Rango Intercuartílico; * diferencias significativas ,1/prueba Kruskal Wallis , 2/ prueba de Mann Whitney

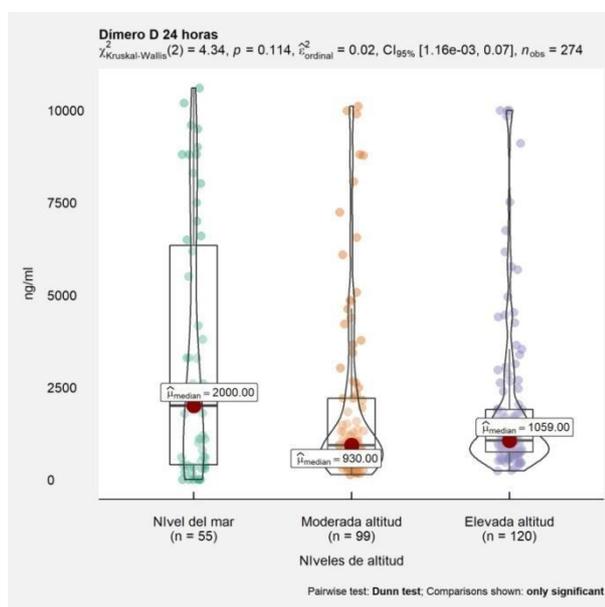
Fuente: Elaboración propia

Gráfico 2. Comparación VMP 24 horas por nivel de altitud.



Fuente: Elaboración propia

Gráfico 3. Comparación Dímero D 24 horas por nivel de altitud.



Fuente: Elaboración propia

Se realizó análisis multivariante para relacionar la mortalidad de pacientes COVID-19, basada en los niveles de altitud, edad y sexo, observándose lo siguiente:

La altitud a nivel de mar y moderada se relacionaron con la mortalidad, pacientes al nivel de mar presentaron 3,25 veces más probabilidad de morir comparado con los de elevada altitud ($p < 0,001$); mientras para moderada altitud se tuvo 1,89 veces más probabilidad de morir respecto a los de elevada altitud ($p < 0,022$).

La edad >55 años presentó relación con la mortalidad, pacientes mayores a 55 años presentaron 2,18 veces más probabilidad de morir en relación con los <55 años (p<0,001).

El sexo masculino se relacionó con la mortalidad, los hombres presentaron 1,86 veces más probabilidad de morir que las mujeres (p<0,015).

Tabla 4. Relación multivariante con la mortalidad de pacientes COVID-19.

Variables	β	p-valor	OR	IC-OR 95%	
				LI	Ls
Altitud					
Nivel de mar	1,18	<0,001*	3,25**	1,86	5,67
Moderada altitud	0,64	0,022*	1,89**	1,10	3,26
Edad>55 años	0,78	0,001*	2,18**	1,40	3,41
Sexo masculino	0,62	0,015*	1,86**	1,13	3,07

Nota: OR=Odds Ratio, * Variable predictora de ansiedad, ** factor de riesgo

Fuente: Elaboración propia

Se utilizó la mediana y los rangos intercuartílicos para determinar los puntos de corte del INL y VMP, ajustados con la mortalidad y las altitudes bajo estudio.

Para el nivel del mar

Se observó que el INL $\geq 12,50$ presentó una mortalidad de 70,91%, siendo significativamente mayor al INL <12,50 cuya mortalidad fue de 49,21% (p<0,017), es decir, se espera que pacientes con INL $\geq 12,50$ tengan 2,52 veces más probabilidad de morir con relación a los que presenten INL <12,50.

El VMP $\geq 8,80$ fL presentó una mortalidad de 90%, siendo significativamente mayor al VMP $< 8,80$ fL cuya mortalidad fue de 51,19% ($p < 0,001$), es decir, se espera que pacientes con VMP $\geq 8,80$ fL tengan 8,58 veces más probabilidad de morir con relación a los que presenten VMP $< 8,80$ fL.

Para moderada altitud

Se observó que el INL $\geq 11,50$ presentó una mortalidad de 60,71%, siendo significativamente mayor al INL $< 11,50$ cuya mortalidad fue de 41,82% ($p < 0,046$), es decir, se espera que pacientes con INL $\geq 11,50$ tengan 2,15 veces más probabilidad de morir con relación a los que presenten INL $< 11,50$.

El VMP $\geq 9,80$ fL presentó una mortalidad de 62,5%, siendo significativamente mayor al VMP $< 9,80$ fL cuya mortalidad fue de 34,92% ($p < 0,003$), es decir, se espera que pacientes con VMP $\geq 9,80$ fL tengan 3,11 veces más probabilidad de morir con relación a los que presenten VMP $< 9,80$ fL.

Para elevada altitud

Se observó que el INL $\geq 16,30$ presentó una mortalidad de 40,82%, siendo significativamente mayor al INL $< 16,30$ cuya mortalidad fue de 13,19%, ($p < 0,040$), es decir, se espera que pacientes con INL $\geq 16,30$ tengan 2,28 veces más probabilidad de morir con relación a los que presenten INL $< 16,30$.

El VMP $\geq 9,00$ fL presentó una mortalidad de 50,00%, siendo significativamente mayor al VMP $< 9,00$ fL cuya mortalidad fue de 24,39% ($p < 0,010$), es decir, se espera que pacientes con VMP $\geq 9,00$ fL tengan 3,10 veces más probabilidad de morir con relación a los que presenten VMP $< 9,00$ fL.

Tabla 5. Relación puntos de corte y mortalidad según tipo de altitud.

Altitud/ Puntos corte	Condición de egreso		p-valor	OR (IC-95%)
	No sobreviviente n (%)	Sobreviviente n (%)		
Nivel del mar				
INL 24 horas				
≥12,50	39 (70,91)	16 (29,09)	0,017*	2,52** (1,17-5,40)
<12,50	31 (49,21)	32 (50,79)		
VMP 24 horas				
≥8,80 fL	27 (90,00)	3 (10)	<0,001*	8,58** (2,42-30,47)
<8,80 fL	43 (51,19)	41 (48,81)		
Moderada altitud				
INL 24 horas				
≥11,50	34 (60,71)	22 (39,29)	0,046*	2,15** (1,01-4,59)
<11,50	23 (41,82)	32 (58,18)		
VMP 24 horas				
≥9,80 fL	35 (62,5)	21 (37,5)	0,003*	3,11** (1,47-6,60)
<9,80 fL	22 (34,92)	41 (65,08)		
Elevada altitud				
INL 24 horas				
≥16,30	20 (40,82)	29 (59,18)	0,040*	2,28** (1,03-5,08)
<16,30	16 (23,19)	53 (76,81)		
VMP 24 horas				
≥9,00 fL	15 (50)	15 (50)	0,010*	3,10** (1,29-7,44)
<9,00 fL	20 (24,39)	62 (75,61)		

Nota: * diferencias significativas en la mortalidad; ** punto de corte factor de riesgo; basada en prueba Chi-cuadrada

Fuente: Elaboración propia

IX. DISCUSIÓN:

El resultado principal de este estudio validó la capacidad pronóstica de mortalidad en UCI de dos biomarcadores citométricos, obteniendo puntos de corte tanto para el VMP como para el INL en pacientes críticos con COVID-19 sometidos a VMI, que habitan en alturas geográficas distintas de Ecuador (nivel del mar, mediana altitud y elevada altitud).

En el presente estudio, se observó que los pacientes que habitan a nivel del mar tuvieron mayor edad y mayor número de comorbilidades, siendo la HTA la más prevalente; y se correlacionaron con mayor mortalidad, resultado que concuerda con lo descrito en la literatura a nivel mundial. El sexo masculino, alcanzó nivel predictivo en el análisis bivariado, convirtiéndose en un predictor independiente de mortalidad, resultado que replica otras investigaciones. (27)

La obesidad, un estado proinflamatorio ya conocido, fue mayor a mediana altitud, seguida por la elevada altitud, mientras que, la población a nivel del mar fue la menos obesa pero la que más fallece. Este dato es relevante y podría plantear que la obesidad asociada a hipoxia hipobárica, permitiría una mayor supervivencia de pacientes con COVID-19 crítico en la altitud, lo cual resultaría en una “paradoja de la obesidad”, (28) hallazgos similares se publicaron a 2850 msnm por investigadores ecuatorianos. (29)

La severidad clínica al ingreso de los pacientes a la UCI, se la midió con el APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System II), se encontró que la elevada altitud condicionó mayor gravedad, seguido de nivel del mar y mediana altitud respectivamente, resultados que no coinciden con los reportes mundiales, en donde, se ha demostrado que la elevada altitud condiciona menor severidad y mortalidad. (30)

En COVID-19, el aumento en los niveles de IL-6 se ha asociado con la progresión a lesión pulmonar e hipoxemia, convirtiéndolo en un buen biomarcador pronóstico de gravedad. (29,31,32) En nuestro estudio, el valor de la IL-6 como predictor de severidad en pacientes críticos con COVID-19, fue significativo, incrementándose

a mayor altitud geográfica, sin embargo, se lo puede catalogar como controversial, ya que no se pudo obtener información de esta variable en pacientes a nivel del mar, lo que sesga la posibilidad de tomarlo como un biomarcador extrapolable.

Con respecto a la ferritina, su síntesis responde a una alteración del estado de citocinas, tanto a nivel transcripcional como traduccional.(33) Esta proteína, modula las respuestas de los macrófagos a los estímulos inmunitarios y promueve la polarización hacia el estado M1 o M2 que gobierna aún más el estado inflamatorio del organismo. Se tiene evidencia fuerte que en la COVID-19, un nivel alto de ferritina sérica está asociado con enfermedad más grave y resultados negativos. (34) Nuestro estudio evidenció una elevación mayor de la ferritina en pacientes a nivel del mar comparado con mediana y elevada altitud, dato que marca un mayor estado proinflamatorio en ese grupo de pacientes que pudo haber contribuido a su mayor mortalidad.

En cuanto a las variables de VMI, los pacientes a nivel del mar fueron ventilados con volúmenes corrientes más bajos y presentaron pulmones menos distensibles, con mayor requerimiento de presión positiva al final de la espiración y mayores presiones meseta, con respecto a las otras altitudes estudiadas. Pese a las diferencias medidas en la mecánica pulmonar, mantuvieron esquemas protectivos en la ventilación, inferidos en presiones mesetas similares y en todos los casos inferiores a 14 cm de agua. Estos resultados coinciden, pero también difieren con estudios similares en diferentes altitudes geográficas. (35)

La COVID-19 se caracteriza por un severo estado de inflamación en especial en su presentación más grave, el protagonismo de células inflamatorias como neutrófilos

y linfocitos de manera independiente han demostrado contribuir a la alta mortalidad de este virus en pacientes en estado crítico.(36,37) Los factores inflamatorios relacionados con la infección viral, como la interleucina-6, la interleucina-8 y el factor estimulante de colonias de granulocitos, podrían estimular la producción de neutrófilos.(38,39) Por el contrario, la inflamación sistémica acelera la apoptosis de los linfocitos, deprime la inmunidad celular, disminuye las células T CD4+ y aumenta los linfocitos T supresores de células T CD8+.(39,40) Con base en esta razón, últimamente diversos estudios han amalgamado a estas células inflamatorias en un solo índice, que se obtiene del cociente entre el número absoluto de neutrófilos y el número absoluto de linfocitos (INL), cuyo comportamiento ha destacado de forma más acertada su relación con la gravedad y la mortalidad de este virus. Un metanálisis demostró que el INL al ingreso hospitalario, predice la gravedad y la mortalidad en pacientes con COVID-19, donde los niveles más altos de INL se asocian con malos resultados, este y otros metanálisis no han logrado validar ningún punto de corte óptimo en diferentes poblaciones.(25,41,42) Un estudio realizado por Jingyuan y col., incluyó prospectivamente a 61 pacientes con COVID-19 confirmado, tratados en el Hospital Ditan de Beijing, concluyó que el 81% de los pacientes graves presentaron $INL \geq 3.13$ (OR = 8.74), en 7 de los 9 pacientes fallecidos se observó un $INL \geq 3$, estos resultados indican que los pacientes con edad ≥ 50 e $INL \geq 3,13$ facilitaron la enfermedad grave con necesidad de ingreso a la UCI.(6) Otro estudio de cohorte retrospectivo del curso clínico y la mortalidad por COVID-19, realizado con 240 pacientes adultos ingresados en la UCI y que recibieron ventilación mecánica invasiva, en la ciudad de Quito-Ecuador (2850 msnm), determinó al INL con un nivel predictivo para mortalidad a las 24

horas ≥ 22 ,⁽²⁷⁾ punto de corte que contrasta con lo obtenido por Jingyuan, lo que lleva a la interrogante para entender esta diferencia, quizá el distinto nivel de altura geográfica de las poblaciones estudiadas que difiere en ambas investigaciones, fue la causante de esta notoria desigualdad. Los resultados de nuestro estudio replican de manera positiva el punto de corte del INL para predecir mortalidad en poblaciones de elevada altitud, sin embargo, difieren con el estudio de Jingyuan ya que se obtuvo un punto de corte a nivel del mar superior, hallazgo que podría relacionarse a la diferencia étnica entre la población estudiada, dato a tomarse en cuenta para investigaciones futuras.

La condición proinflamatoria del COVID-19, genera estados protrombóticos y endotelitis, por esta razón, se ha planteado que el incremento de tamaño plaquetario y su activación, pueden relacionarse con aumento de la severidad y mortalidad.^(8,12,21) La plaqueta activada tiene la característica de agregarse y experimentar cambios en su morfología al incrementar su volumen y emitir pseudópodos, lo que conlleva a posibles aumentos en su volumen medio y un recuento absoluto plaquetario deficiente. ⁽²⁵⁾ Sertbas y col, realizaron un estudio multicéntrico con casi 10000 pacientes, cuyos resultados demostraron que un valor de VMP $> 10,05$ fentolitros (fL), predice adecuadamente la mortalidad en pacientes con COVID-19 (OR 5,15), resultados con validez externa débil ya que se limitó solo a una población a nivel del mar. ⁽⁹⁾

En nuestro estudio, a diferencia de otros informes, el VMP se asoció directamente con la mortalidad, obteniendo puntos de corte diferentes para cada altitud

geográfica estudiada, lo que le permite ser considerado como un buen biomarcador para el pronóstico de esta enfermedad.

Las limitaciones de este estudio se basan en su naturaleza retrospectiva y en que sus resultados se limitan solo a pacientes con COVID-19 en estado crítico, ingresados en una UCI y que requirieron VMI, lo que dificulta extrapolar estos hallazgos a poblaciones con diferente estado patológico de la enfermedad.

Finalmente, las fortalezas de esta investigación radican en que se logró demostrar que tanto el INL como el VMP son buenos predictores de mortalidad en pacientes con COVID-19 crítico, logrando establecer diferentes puntos de corte para cada altitud geográfica estudiada, además que, son marcadores de laboratorio de fácil acceso ya que se obtienen de los exámenes de rutina como una biometría hemática, de disponibilidad inmediata y bajo costo.

X. CONCLUSIONES

Para pacientes ventilados mecánicamente con COVID-19 crítico, el INL y el VMP con valores por encima del punto de corte obtenido para cada altitud geográfica, se relacionaron directamente con mayor mortalidad.

XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Katherine Simbaña-Rivera, Pablo R. Morocho Jaramillo, Javier V. Velastegui Silva, Lenin Gómez-Barreno, Ana B. Ventimilla Campoverde, Juan F. Novillo Cevallos, et al. High-altitude is associated with better short-term survival in critically ill COVID-19 patients admitted to the ICU. *PLoS One* [Internet]. 2022 Mar 31 [cited 2024 Aug 9]; Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262423>
2. Francisco Javier Díaz-Castrillón, Ana Isabel Toro-Montoya. SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia. 2020;27. Available from: <file:///C:/Users/57316/Desktop/SALUD COVID 19.pdf>
3. Tinoco Solórzano A, Román Santamaría A, Charri Victorio J. Gasometría arterial en diferentes niveles de altitud en residentes adultos sanos en el Perú. *Horizonte Médico (Lima)* [Internet]. 2017 Jun 30;17(3):6 – 10. Available from: <http://www.horizontemedico.usmp.edu.pe/index.php/horizontemed/article/view/662>
4. Jibaja M, Ortiz-Ruiz G, García F, Garay-Fernández M, de Jesús Montelongo F, Martínez J, et al. Hospital Mortality and Effect of Adjusting PaO₂/FiO₂ According to Altitude Above the Sea Level in Acclimatized Patients Undergoing Invasive Mechanical Ventilation. A Multicenter Study. *Arch Bronconeumol*. 2020 Apr 1;56(4):218–24.
5. Tinoco-Solórzano A. MEDICINA INTENSIVA EN LA ALTITUD. REVISIÓN DE ALCANCE. *REVISTA DE MEDICINA INTENSIVA Y CUIDADOS CRÍTICOS* [Internet]. 2021 Jan 5 [cited 2024 Aug 9]; Available from: <http://dx.doi.org/10.37463/intens-samay/0024>
6. Liu J, Liu Y, Xiang P, Pu L, Xiong H, Li C, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *J Transl Med*. 2020 May 20;18(1).
7. Basbus L, Lapidus MI, Martingano I, Puga MC, Pollán J. ARTÍCULO ORIGINAL ÍNDICE NEUTRÓFILO-LINFOCITO COMO FACTOR PRONÓSTICO DE COVID-19 Resultados Materiales y métodos. *Medicina (B Aires)* [Internet]. 2020 Jun 16 [cited 2024 Aug 9];80(3):31–6. Available from: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802020000500005
8. Doghish AS, Elkhatib WF, Hassan EA, Elkhateeb AF, Mahmoud EE, Ahmed MI, et al. Clinical characteristics of Egyptian male patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *PLoS One*. 2021 Apr 1;16(4 April).
9. Sertbas Y. Mean Platelet Volume as an early predictor for the complication of COVID-19. *Haydarpasa Numune Training and Research Hospital Medical Journal*. 2021;

10. Campos A, Scheveck B, Parikh J, Hernandez-Bojorge S, Terán E, Izurieta R. Effect of altitude on COVID-19 mortality in Ecuador: an ecological study. *BMC Public Health* [Internet]. 2021 Dec 12;21(1):2079. Available from: <https://bmcpublikealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-021-12162-0>
11. Vélez-Paez J, Arturo P, Hospital S, Montalvo M, Suárez PA, Fernando H, et al. Predicting Mortality in Critically Ill COVID-19 Patients in A Low-Resources Setting. 2021; Available from: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-147689/v1>
12. Fu Y, Cheng Y, Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools. Vol. 35, *Virologica Sinica*. Science Press; 2020. p. 266–71.
13. Christensen RD. Platelet transfusion in the neonatal intensive care unit: Benefits, risks, alternatives. Vol. 100, *Neonatology*. 2011. p. 311–8.
14. Faria SS, Fernandes PC, Silva MJB, Lima VC, Fontes W, Freitas R, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio: A narrative review. Vol. 10, *ecancermedicalsecience*. Cancer Intelligence; 2016.
15. Akilli NB, Yortanlı M, Mutlu H, Günaydin YK, Koylu R, Akca HS, et al. Prognostic importance of neutrophil-lymphocyte ratio in critically ill patients: Short- and long-term outcomes. *American Journal of Emergency Medicine*. 2014 Dec 1;32(12):1476–80.
16. Ma A, Cheng J, Yang J, Dong M, Liao X, Kang Y. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictive biomarker for moderate-severe ARDS in severe COVID-19 patients. Vol. 24, *Critical Care*. BioMed Central; 2020.
17. Ramos-Peñafiel CO, Santos-González B, Flores-López EN, Galván-Flores F, Hernández-Vázquez L, Santoyo-Sánchez A, et al. Utilidad de los índices neutrófilo/linfocito, monocito/linfocito y linfocito/plaqueta para el pronóstico de complicaciones asociadas a COVID-19. *Gac Med Mex*. 2020;156(5):405–11.
18. Luis Vélez-Paez J, Velarde-Montero C, Irigoyen-Mogro E, Vélez-Páez P, Cifuentes-López P, Vélez JW, et al. Volumen plaquetario medio como predictor de la mortalidad en pacientes con sepsis: revisión sistemática y metanálisis. *Infectio* [Internet]. 2020 Jan 17; Available from: <http://www.scielo.org.co/pdf/inf/v24n3/0123-9392-inf-24-03-162.pdf>
19. Tajarerntmuang P, Phrommintikul A, Limsukon A, Pothirat C, Chittawatanarat K. The Role of Mean Platelet Volume as a Predictor of Mortality in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 2016, *Critical Care Research and Practice*. Hindawi Limited; 2016.
20. Oh GH, Chung SP, Park YS, Hong JH, Lee HS, Chung HS, et al. Mean platelet volume to platelet count ratio as a promising predictor of early mortality in severe sepsis. *Shock*. 2017 Mar 1;47(3):323–30.
21. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497–506.
22. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Translational Research*. 2020 Jun 1;220:1–13.
23. Grommes J, Alard JE, Drechsler M, Wantha S, Mörgelin M, Kuebler WM, et al. Disruption of platelet-derived chemokine heteromers prevents neutrophil

- extravasation in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Mar 15;185(6):628–36.
24. Alhamdi Y, Toh CH. The role of extracellular histones in haematological disorders. *Br J Haematol*. 2016 Jun 1;173(5):805–11.
 25. Fuchs TA, Brill A, Duerschmied D, Schatzberg D, Monestier M, Myers DD, et al. Extracellular DNA traps promote thrombosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Sep 7;107(36):15880–5.
 26. Zhong Q, Peng J. Mean platelet volume/platelet count ratio predicts severe pneumonia of COVID-19. *J Clin Lab Anal*. 2021 Jan 1;35(1).
 27. Vélez-Páez JL, Pelosi P, Battaglini D, Best I. Biological Markers to Predict Outcome in Mechanically Ventilated Patients with Severe COVID-19 Living at High Altitude. *J Clin Med*. 2023 Jan 1;12(2).
 28. Guo Z, Wang X, Wang Y, Xing G, Liu S. “Obesity paradox” in acute respiratory distress syndrome: Asystematic review and meta-analysis. Vol. 11, *PLoS ONE*. Public Library of Science; 2016.
 29. Vélez-Páez JL, Aguayo-Moscoso SX, Castro-Bustamante C, Montalvo-Villagómez M, Jara-González F, Baldeón-Rojas L, et al. Biomarkers as predictors of mortality in critically ill obese patients with COVID-19 at high altitude. *BMC Pulm Med*. 2023 Dec 1;23(1).
 30. Jibaja M, Roldan-Vasquez E, Rello J, Shen H, Maldonado N, Grunauer M, et al. Effect of High Altitude on the Survival of COVID-19 Patients in Intensive Care Unit: A Cohort Study. *J Intensive Care Med*. 2022 Sep 1;37(9):1265–73.
 31. Rocchetti NS, Bagilet DH, Settecase CJ, Quaglino M, Rocchetti N. O R I G I N A L E S Desempeño de los puntajes APACHE II y SAPS II para calcular la razón de mortalidad estandarizada en una Unidad de Cuidados Intensivos polivalente de la Argentina. *Revista Argentina de Terapia Intensiva* [Internet]. 2016 [cited 2024 Aug 9]; Available from: file:///C:/Users/hospital/Downloads/amelia,+APACHE-ORI.pdf
 32. Herold T, Jurinovic V, Arnreich C, Lipworth BJ, Hellmuth JC, von Bergwelt-Baildon M, et al. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020 Jul 1;146(1):128-136.e4.
 33. Aziz M, Fatima R, Assaly R. Elevated interleukin-6 and severe COVID-19: A meta-analysis. Vol. 92, *Journal of Medical Virology*. John Wiley and Sons Inc; 2020. p. 2283–5.
 34. Kernan KF, Carcillo JA. Hyperferritinemia and inflammation. *Int Immunol*. 2017 Nov 1;29(9):401–9.
 35. Kaushal K, Kaur H, Sarma P, Bhattacharyya A, Sharma DJ, Prajapat M, et al. Serum ferritin as a predictive biomarker in COVID-19. A systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *J Crit Care*. 2022 Feb 1;67:172–81.
 36. Zahorec R, Hulin I, Zahorec P. Rationale use of neutrophil-to-lymphocyte ratio for early diagnosis and stratification of COVID-19. *Bratislava Medical Journal*. 2020;121(7):466–70.
 37. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. *New England Journal of Medicine*. 2020 Dec 3;383(23):2255–73.
 38. Yang AP, Liu J ping, Tao W qiang, Li H ming. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol*. 2020 Jul 1;84.

39. X. Filella, R. Molina, AM. Ballesta. Funciones de las citocinas. *Medicina Integral* [Internet]. 2002 [cited 2024 Aug 9]; Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-pdf-13026682>
40. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. Vol. 39, *Seminars in Immunopathology*. Springer Verlag; 2017. p. 529–39.
41. Simadibrata DM, Calvin J, Wijaya AD, Ibrahim NAA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio on admission to predict the severity and mortality of COVID-19 patients: A meta-analysis. *American Journal of Emergency Medicine*. 2021 Apr 1;42:60–9.
42. Alkhatip AAAMM, Kamel MG, Hamza MK, Farag EM, Yassin HM, Elayashy M, et al. The diagnostic and prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Mol Diagn*. 2021;21(5):505–14.