

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



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

Utilidad de los parámetros hematológico – inflamatorios como predictores de
severidad y mortalidad en pacientes adultos con COVID 19

Área de Investigación:

Enfermedades infecciosas y tropicales

Autor:

Del Castillo Lamas, Maria Alejandra Elizabeth

Asesor:

Llique Díaz, Walter

Código Orcid: <http://orcid.org/0000-0003-3704-0041>

Jurado Evaluador:

Presidente: Alex Napoleón Castañeda Sabogal

Secretario: Edward Valdemar Chávez Cruzado

Vocal: Gustavo Adolfo Vásquez Tirado

Trujillo – Perú

2023

Fecha de Sustentación: 11/04/2023

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



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

Utilidad de los parámetros hematológico – inflamatorios como predictores de
severidad y mortalidad en pacientes adultos con COVID 19

Área de Investigación:

Enfermedades infecciosas y tropicales

Autor:

Del Castillo Lamas, Maria Alejandra Elizabeth

Asesor:

Llique Díaz, Walter

Código Orcid: <http://orcid.org/0000 0003 3704 0041>

Jurado Evaluador:

Presidente: Alex Napoleón Castañeda Sabogal

Secretario: Edward Valdemar Chávez Cruzado

Vocal: Gustavo Adolfo Vásquez Tirado

Trujillo – Perú

2023

Fecha de Sustentación: 11/04/2023

DEDICATORIA

Dedico esta tesis a mis padres Gladys Lamas Otiniano y Juan Del Castillo Barragán, por haber sabido formarme a lo largo de la vida con buenos sentimientos, hábitos y valores los cuáles me han ayudado a seguir adelante en los momentos más difíciles.

A mis ángeles en el cielo, mi hermana Stephanie Del Castillo Lamas, mi abuelamamá Albina Otiniano Mantilla, mi padrino Ernesto Lamas Otiniano y mis abuelos Juan Del Castillo Becerra y Elvira Barragán Toscanelli, que no pudieron estar a mi lado para disfrutar de este logro, pero lo anhelaban más que yo incluso. A ellos, que nunca dejaron de creer en mí, les debo esta vocación y amor por mi carrera.

Y, por último, pero no menos importante, quiero dedicar esta tesis a mi amor chiquito, mi hijo amado, que cada día crece en mi vientre y es mi principal motor y motivo, de esta tesis y de mi vida.

AGRADECIMIENTO

En primer lugar, doy gracias a Dios por guiarme, por haberme acompañado todo este tiempo y darme la fortaleza necesaria para no desistir y seguir adelante.

A mi padre Juan Del Castillo Barragán, que nunca dejó que el rendirme fuera una opción, me guio con sus consejos, me apoyó y acompañó en todo momento a lo largo de este difícil camino.

A mis padres de corazón, Milagros Arrunátegui Urizar y Jorge Pereda Olivares, por haberme cobijado en su familia y brindarme todo su cariño, por haber cuidado de mi y haber estado conmigo en los momentos buenos y malos, y ser siempre guías y consejeros en mi vida.

A la hermana que la vida me dio Elia Pereda Arrunátegui, que me ha acompañado en cada momento, por ser mi cable a tierra, por estar siempre para brindarme una palabra de aliento, su apoyo incondicional y no dejarme desistir ni un solo minuto.

A Miguel Pesantes Velasquez, mi compañero de vida y aventuras, por ser mi equilibrio, por enseñarme a ser paciente y resiliente, por no dejarme desistir y a pesar de las vicisitudes que nos ha tocado afrontar, por enseñarme a sonreír en plena tormenta. Gracias por regalarme la bendición más grande de mi vida: nuestro hijo.

A mis amigos Dra. Karla Hernández, Dra. Fiorella Niño, Dr. Luis Azañero, por su amistad incondicional, su apoyo continuo durante todo este proceso, y por alentarme a seguir cada día.

Al Dr. Walter Llique Díaz, por su compromiso y apoyo incondicional para la realización de esta tesis.

Y a todas las personas que de una u otra manera se involucraron y me apoyaron a lo largo de la realización de este trabajo.

RESUMEN

Objetivo: Determinar la utilidad de los parámetros hematológico - inflamatorio como predictores de severidad y mortalidad en pacientes adultos con COVID-19.

Material & Método: Estudio analítico, retrospectivo, de pruebas diagnósticas, en pacientes diagnosticados con COVID-19 y atendidos en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray durante el periodo de marzo 2020 - mayo 2021 que cumplan con los criterios de selección. El análisis de los resultados se realizó mediante la prueba de T de Student para el análisis de las variables cuantitativas y de Chi cuadrado para las cualitativas. La significancia estadística se fijará en un nivel $p < 0.05$. Posteriormente se analizó la sensibilidad, especificidad, el valor predictivo positivo, el valor predictivo negativo y exactitud diagnóstica de los parámetros hematológico - inflamatorios en relación con la mortalidad en pacientes con COVID 19; además de la determinación conjunta de los intervalos de confianza al 95% (IC 95%).

Resultados: La probabilidad de que el resultado de las pruebas NPR (Neutrófilo/ Plaquetas) y LMR (Linfocitos/ Monocitos), predigan correctamente la severidad y mortalidad es del 60.6%, la prueba PLR (Plaquetas/ Linfocitos) predice en un 58.0%, y la prueba LCR (Linfocitos/ PCR) un 62.1%.

Conclusión: Se observó que las pruebas NPR (Neutrófilo/ Plaquetas) y LMR (Linfocitos/ Monocitos), tienen la probabilidad de que entreguen un resultado positivo y que las pruebas PLR (Plaquetas/ Linfocitos), LCR (Linfocitos/ PCR) entreguen un resultado negativo.

Palabras clave: Parámetros Hematológico-Inflamatorios, Severidad y Mortalidad, Covid 19

ABSTRACT

Objective: To determine the usefulness of hematological-inflammatory parameters as predictors of severity and mortality in adult patients with COVID-19.

Material and Method: Retrospective, analytical, diagnostic tests study, where the study population will be all patients diagnosed with COVID-19 and treated at the Víctor Lazarte Echegaray Hospital during the period of March 2020 - May 2021 who meet the selective criteria. The analysis of the results was carried out using the Student's T test for the analysis of the quantitative variables and the Chi-square test for the qualitative ones. Statistical significance will be set at a $p < 0.05$ level. Subsequently, the sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, and diagnostic accuracy of the hematological-inflammatory parameters in relation to mortality in patients with COVID 19 were analyzed; in addition to joint determination of the 95% confidence intervals (95% CI).

Results: The probability that the result of the NPR (Neutrophil/Platelets) and MRL (Lymphocytes/Monocytes) tests correctly predict severity and mortality is 60.6%, the PLR (Platelets/Lymphocytes) test predicts 58.0%, and the CSF test (lymphocytes/PCR) 62.1%.

Conclusion: It was observed that the NPR (Neutrophil / Platelets) and MRL (Lymphocytes / Monocytes) tests have the probability of giving a positive result and that the PLR (Platelets / Lymphocytes), CSF (Lymphocytes / PCR) tests give a positive result. negative.

Keywords: Inflammatory Hematological Parameters, Severity, Mortality, Covid 19

ÍNDICE

DEDICATORIA

AGRADECIMIENTO

RESUMEN v

ABSTRACT vi

I.	INTRODUCCIÓN	2
II.	PLAN DE INVESTIGACIÓN	8
III.	MATERIAL & PROCEDIMIENTOS	10
IV.	RESULTADOS	21
V.	DISCUSIÓN	33
VI.	CONCLUSIONES	36
VII.	RECOMENDACIONES	37
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	38
IX.	ANEXOS	42

I. INTRODUCCIÓN

El Coronavirus 2019 (COVID 19), es una nueva enfermedad infecciosa, causada por el virus SARS COV 2, el cual desencadenó a finales del 2019 una pandemia mundial devastadora (1,2). Este virus recientemente descubierto, pertenece al subgrupo de virus *Sarbecovirus* del grupo de virus *Betacoronavirus*, el cual pertenece a la familia de los *Coronaviridae*. (2)

Esta enfermedad, puede ir desde formas asintomáticas hasta síntomas clínicos que durante las primeras etapas pueden semejar a un cuadro de resfrío común, o progresar rápidamente en el caso de algunos pacientes, a un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y otras complicaciones sistémicas graves, que finalmente son seguidas por una insuficiencia orgánica múltiple. (3,4)

El problema principal de este virus, SARS-CoV-2, es la alta tasa infectividad, la velocidad de propagación y la alta morbimortalidad observada en los pacientes con comorbilidades. Su característica clínica varía constantemente al mutar para adaptarse al medio. (5)

Los diversos estudios inmunológicos han demostrado que los altos niveles de citoquinas proinflamatorias, las cuales son liberadas como una tormenta de citoquinas, son la característica distintiva de los casos graves de COVID-19. Esta elevación extrema de citoquinas provoca una respuesta inflamatoria masiva que da como resultado el Síndrome de Disfunción Múltiple Orgánica (MODS) y ARDS, que inevitablemente conducen a una alta mortalidad en pacientes con COVID-19. Es por ello, que dichas citoquinas una vez liberadas durante la evolución natural de la enfermedad, pueden emplearse como marcadores inflamatorios para evaluar la gravedad y el riesgo de mortalidad de los pacientes con COVID-19. (6,7)

El hemograma completo (HC), es uno de los principales exámenes de laboratorio indicados a un paciente tras ingresar al hospital con cualquier síntoma o cuadro

clínico, esto se debe a que es una prueba rápida, sencilla y de fácil acceso que ofrece información valiosa sobre la condición del paciente, y que a su vez permite esbozar la gravedad de los signos y síntomas. Anteriormente, el hemograma completo ha servido como un marcador útil en las infecciones por algunos virus. En la actualidad, el uso del hemograma es de suma utilidad, puesto que se están descubriendo una variedad de manifestaciones hematológicas secundarias de la infección por SARS-CoV-2 que van desde citopenias hasta coagulopatía, esto permite que los parámetros hematológicos valorados en el hemograma completo se pueden utilizar para predecir los resultados y la mortalidad en pacientes infectados con SARS CoV-2. (8,9,10)

Dentro del hemograma completo hay valores que sirven para calcular parámetros hematológicos, y estos se emplean como marcadores inflamatorios que posteriormente sirven para determinar indicadores de severidad y mortalidad en la COVID 19; entre ellos se encuentra la *proporción de neutrófilos a plaquetas (NPR)*, el cual es un marcador infeccioso, inflamatorio involucrado además en el mecanismo trombótico de la enfermedad. En COVID 19, un NPR elevado se asocia a una elevada mortalidad por complicaciones de la enfermedad. Otro parámetro es la *proporción de plaquetas a linfocitos (PLR)*, que corresponde a un marcador inflamatorio eficaz e indicador pronóstico en enfermedades cardiovasculares, trastornos reumáticos, enfermedades infecciosas y trastornos que lesionan órganos como el lupus eritematoso sistémico (LES) y algunas neoplasias. Un nivel por encima del valor normal de PLR al ingreso en pacientes con COVID-19, se asocia con una mayor morbilidad y mortalidad (12). Otro parámetro importante es la *proporción de monocitos a linfocitos (LMR)* el cual también es un marcador inmunitario con una afinidad similar como el NLR y PLR, el alto recuento de monocitos y el bajo recuento de linfocitos sugieren una mayor incidencia de mortalidad y un pobre pronóstico en pacientes con enfermedad grave. Y, por último, el *cociente entre linfocitos y la proteína C reactiva (LCR)*, se utiliza como marcador de inflamación sistémica que predice la mortalidad y

el pronóstico en pacientes con neoplasias como el carcinoma colorrectal y gástrico (20,21). Los altos niveles de PLR al ingreso se asociaron con casos graves y de alta mortalidad de COVID-19. Por lo tanto, el nivel de PLR al ingreso es un biomarcador novedoso, rentable y fácilmente disponible con un papel pronóstico prometedor para determinar la gravedad de los pacientes con COVID- 19. (6, 8,13-16)

Velasquez et al, (España 2021), realizaron un estudio retrospectivo, observacional en el Hospital HM de Madrid con 2254 pacientes (incluidos registros médicos electrónicos de salud) admitidos por presentar resultados positivos para COVID 19. Este estudio busca destacar la ratio de los diferentes derivados del hemograma como marcadores de mortalidad y pronóstico de severidad para ingreso a UCI. El estudio se enfoca en un nuevo parámetro hematológico, la relación neutrófilos / plaquetas (NPR); este fue el parámetro derivado del hemograma con el más alto valor predictivo para determinar el ingreso de pacientes con COVID 19 a UCI (OR 1.11 (IC 95%: 0.98 – 1.22, $p = 0.0555$). Este nuevo parámetro en estudio muestra una importancia significativa pues en un solo parámetro se incluyen biomarcadores inflamatorios y trombóticos, los cuales son pieza clave en el mecanismo principal de las manifestaciones severas del COVID 19. (6)

Sarkar et al (India 2021), realizaron un estudio de revisión sistemática prospectiva, el cual fue registrado en el programa PROSPERO. La relación de recuento de plaquetas a linfocitos (PLR), surgió como una herramienta potencial para la estratificación de riesgo de pacientes críticamente enfermos con sepsis. La revisión sistemática actual explora la utilidad de PLR como pronóstico predictor de pacientes con COVID-19. Examinamos las bases de datos electrónicas hasta el 15 de mayo de 2021 después de inscribirse en PROSPERO. Estudios evalúan la asociación entre PLR en la admisión hospitalaria y los resultados en términos de mortalidad y severidad entre los pacientes con COVID-19 que fueron incluidos. Se tomaron 32 estudios, con un total de 2768 y 3262 pacientes con COVID-19 para mortalidad y severidad de la

enfermedad. Se encontró que los pacientes fallecidos y en estado crítico tenían un PLR más alto al ingreso en comparación con sobrevivientes y pacientes no graves (media diferencias [DM] = 66,10; Intervalo de confianza [IC] del 95 %: 47,75–84,44; $p < 0,00001$ y DM = 86,74; IC 95%: 67,7-105,7; $p < 0,00001$, respectivamente). Un mayor nivel de PLR al ingreso en pacientes con COVID-19 se asocia con mayor morbilidad y mortalidad. (12)

Asgar et al (Pakistán 2020), llevaron a cabo un estudio observacional retrospectivo para incluir a todos los pacientes ingresados ($n = 191$) que presentaron una prueba molecular positiva para COVID-19, evaluando de esta manera el pronóstico y los resultados de la enfermedad utilizando varios métodos bioquímicos y marcadores hematológicos. Entre los pacientes ingresados en sala versus aquellos que se encontraban en la unidad de cuidados intensivos (UCI), hubo diferencias significativas en la hemoglobina media ($P = 0,003$), el recuento total de leucocitos ($P = 0,001$), recuento absoluto de neutrófilos y linfocitos ($P < 0,001$), recuento absoluto de monocitos ($P = 0,019$), proporción de neutrófilos a linfocitos (NLR) y proporción de linfocitos a monocitos (LMR) ($P < 0,001$), proporción de plaquetas a linfocitos (PLR) y proporción de linfocitos a proteína C reactiva (LCR) ($P = 0,002$) y los niveles de proteína C reactiva (PCR) ($P < 0,001$). Entre los difuntos pacientes, hubo leucocitosis significativa ($P = 0,008$), neutrofilia y linfopenia ($P < 0,001$), NLR aumentado ($P = 0,001$), LMR disminuido ($P < 0,001$), PLR aumentado ($p = 0,017$), disminución de LCR ($p = 0,003$) y nivel elevado de PCR ($P < 0,001$). El estudio concluyó que los marcadores inflamatorios y los índices hematológicos son una buena guía para predecir la gravedad y el resultado de la enfermedad por coronavirus. El NLR y PLR están elevados en la enfermedad grave, mientras que LMR y LCR se correlacionan inversamente con la gravedad de la enfermedad, esto quiere decir que estos dos últimos parámetros se enfocan más en la mortalidad. (14)

Bal et al (Turquía, 2020), realizaron un estudio retrospectivo observacional, unicéntrico, entre Marzo y Junio del 2020. Este estudio se realizó en 61 pacientes con resultado positivo mediante prueba molecular. Durante el estudio la población se separó en tres grupos: leve/moderada (n=24), grave (n=25) y críticamente enfermo (n=12). El corte óptimo para los valores de la relación linfocitos – proteína C reactiva (LCR) y neutrófilos - linfocitos (NLR), para discriminar entre pacientes con diferentes niveles de severidad, se calcularon aplicando el análisis de la curva (ROC). Se pudo observar al inicio del estudio, que el LCR disminuyó significativamente en los tres grupos de severidad (leve/moderada > severa > críticamente enfermo). El análisis ROC mostró que un LCR medio de 43,21 era el valor de corte que mejor discriminó a los pacientes con el estado más crítico a comparación de aquellos pacientes graves (sensibilidad: 84% y especificidad: 69%). El estudio concluyó que el rendimiento de los resultados obtenidos del LCR (ROC AUC 0.820) fue mejor que el de NLR (ROC AUC 0.751) en este estudio. LCR, a diferencia de NLR fue capaz de distinguir entre pacientes graves y pacientes leves/moderados, con un valor de corte de 458,19 (sensibilidad: 80% y especificidad: 45%). (21)

Actualmente, la enfermedad de COVID-19 es una pandemia mundial que ha cobrado muchas vidas, de las cuales, diversos estudios evidencian que casi el 20% de los pacientes con este padecimiento se enferman gravemente, presentando una alta tasa de mortalidad que fluctúa entre el 8,1% y el 33%. En las primeras etapas de esta enfermedad, se presentan síntomas de infección respiratoria aguda grave. En este punto, es importante diferenciar a los pacientes graves de los pacientes no graves para así poder mejorar la tasa de curación del COVID-19. Asimismo, pocos estudios han evaluado sistemáticamente parámetros hematológicos entre pacientes con COVID 19 en relación con la severidad de la enfermedad. Por consiguiente, resulta relevante encontrar parámetros hematológicos eficientes, sencillos y de bajo costo para clasificar el riesgo y predecir el pronóstico, de una enfermedad. Por tal motivo es que nos hemos planteado desarrollar este proyecto de investigación teniendo como

finalidad determinar la utilidad de los parámetros hematológico - inflamatorios como predictores de severidad y mortalidad en pacientes adultos con COVID-19 atendidos en el Hospital Víctor Lazarte Echeagaray durante en el periodo de Marzo 2020- Mayo 2021. Finalmente, los resultados de este estudio serán notificados al centro hospitalario donde fue realizada la investigación, por consiguiente, servirán de referencia y motivación para la réplica de estudios similares ya que no existen datos precisos al respecto.

II. PLAN DE INVESTIGACIÓN

1. ENUNCIADO DEL PROBLEMA

¿Son útiles los parámetros hematológico - inflamatorios como predictores de severidad y mortalidad en pacientes adultos con COVID- 19 atendidos en el Hospital Víctor Lazarte Echeagaray durante el periodo de marzo 2020- mayo 2021?

2. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar la utilidad de los parámetros hematológico - inflamatorios como predictores de severidad y mortalidad en pacientes adultos con COVID-19 atendidos en el Hospital Víctor Lazarte Echeagaray durante en el periodo de marzo 2020- mayo 2021.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir las variables demográficas y clínicas en pacientes adultos con COVID – 19.
- Evaluar la relación entre la mortalidad y los parámetros hematológico - inflamatorios en pacientes adultos con COVID – 19.
- Determinar el valor predictivo positivo y negativo de los parámetros hematológico - inflamatorios y su relación con los marcadores inflamatorios como predictores de mortalidad en pacientes adultos con COVID-19.

- Determinar la sensibilidad, especificidad y exactitud pronóstica de los parámetros hematológico - inflamatorios como predictores de mortalidad y severidad en pacientes adultos con COVID-19.

3. HIPÓTESIS

Ho: Los parámetros hematológico - inflamatorios no son predictores de severidad y mortalidad en pacientes adultos con COVID- 19 atendidos en el Hospital Víctor Lazarte Echeagaray durante en el periodo de marzo 2020- mayo 2021.

Ha: Los parámetros hematológico - inflamatorios son predictores de severidad y mortalidad en pacientes adultos con COVID- 19 atendidos en el Hospital Víctor Lazarte Echeagaray durante en el periodo de marzo 2020- mayo 2021.

III. MATERIAL & PROCEDIMIENTOS

3.1. POBLACIÓN, MUESTRA Y MUESTREO

Población Universal: Pacientes diagnosticados con COVID-19 del Hospital Víctor Lazarte Echeagaray

Población de Estudio: Pacientes diagnosticados con COVID-19 atendidos en el Hospital Víctor Lazarte Echeagaray durante en el periodo de marzo 2020- mayo 2021 que cumplen con los criterios de selección.

3.2. CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de Inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de COVID 19 mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y/o prueba antigénica.
- Pacientes de ambos sexos, con edad mayor o igual a 18 años y menor o igual a 60 años.
- Pacientes con COVID-19 que cuenten con exámenes laboratoriales hematológicos (Hemoglobina, plaquetas, neutrófilos, linfocitos, monocitos, eosinófilos, basófilos) y marcadores inflamatorios (PCR, Ferritina sérica y Dímero D) de ingreso y egreso, registrados en la historia clínica.
- Pacientes cuyas historias clínicas se puedan determinar las variables en estudio de manera precisa.

Criterios de Exclusión:

- Pacientes con resultados positivos para COVID 19 que estén gestando.
- Pacientes con diagnóstico único de COVID 19 mediante imágenes (radiografía o tomografía pulmonar)
- Pacientes con antecedentes de enfermedades autoinmunes y neoplásicas (principalmente colorrectales y gastro-pancreáticas).
- Pacientes que durante el tiempo de estudio estén recibiendo tratamiento con quimioterapia y radioterapia.
- Pacientes con antecedentes de enfermedades hematológicas, como: leucemias, mieloma múltiple, púrpura trombocitopénica idiopática y trombótica, síndromes mielodisplásicos y anemia aplásica.
- Paciente con antecedente de VIH y/o Hepatitis B o C.

3.3. MUESTRA

Unidad de análisis

Cada uno de los pacientes seleccionados con diagnóstico de COVID-19 atendidos en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray durante el periodo de marzo 2020- mayo 2021 y que cumple con los criterios de selección.

Unidad de muestreo

La unidad de muestreo fue cada historia clínica de cada paciente con diagnóstico de COVID-19 atendido en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray durante en el periodo de marzo 2020- mayo 2021 y que cumple con los criterios de inclusión.

Tamaño muestral

El cálculo se hizo mediante la siguiente fórmula para pruebas diagnósticas (14,25):

$$n = \frac{n_E}{P}, \text{ si no se conoce a priori la condición de enfermo}$$

$$n_E = \left(\frac{Z_{1-\alpha/2}}{e} \right)^2 \theta_S (1 - \theta_S) \text{ (Fórmula para una proporción, población infinita)}$$

Donde:

- θ_S es la sensibilidad esperada,
- n_E es el número de enfermos,
- n_{NE} es el número de no enfermos,
- n es el tamaño total de muestra,
- ϕ es la razón entre los tamaños de no enfermos y enfermos,
- P es la prevalencia de enfermedad en la población,
- e es la precisión absoluta de un intervalo de confianza para θ_S .
- $Z_{1-\alpha/2}$ es el coeficiente de confiabilidad de $1-\alpha$ %

Cálculo: Uso del programa Epidat 4.2

(referencia 14: Hematological parameters predicting severity and mortality in COVID-19 patients of Pakistan: a retrospective comparative analysis).

$$\Theta_s = 95\%$$

$$e = 5\%$$

$$P = 23.03\%$$

$$Z_{0,75} = 1,96$$

Datos:

Sensibilidad esperada:	95,000%
Prevalencia de la enfermedad:	23,030%
Nivel de confianza:	95,0%

Resultados:

Precisión (%)	Tamaño de la muestra
5,000	317

- Muestra 317 pacientes con covid-19.

Tipo de muestreo: No probabilístico de tipo intencional.

3.4. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

Observacional, analítico, retrospectivo, de pruebas diagnósticas.

MORTALIDAD POR COVID-19			
		+	-
PARAMETROS HEMATOLOGICO - INFLAMATORIOS	+	a	b
	-	c	d

SENSIBILIDAD: $a / a + c$

ESPECIFICIDAD: $d / b + d$

Valor predictivo positivo: $a / a + b$

Valor predictivo negativo: $d / c + d$

Exactitud diagnostica: $a + d / a + b + c + d$

3.5. VARIABLES

VARIABLE	TIPO	ESCALA	REGISTRO
VARIABLE RESPUESTA			
Mortalidad	Cualitativa, dicotómica	Nominal	0: Sobreviviente 1: Fallecido
VARIABLE EXPOSICIÓN			
Relación de neutrófilos a plaquetas (NPR)	Cualitativo	Nominal	0: Normal (≤ 2.4) 1: Elevado (> 2.4)
Relación de linfocitos / monocitos (LMR)	Cualitativo	Nominal	0: Normal (≤ 9) 1: Elevado (> 9)
Relación plaquetas / linfocitos (PLR)	Cualitativo	Nominal	0: Normal (≤ 150) 1: Elevado (> 150)
Relación de linfocitos a proteína C reactiva (LCR)	Cualitativo	Nominal	0: Normal (≤ 43) 1: Elevado (> 43)
VARIABLES INTERVINIENTES			
Ferritina sérica	Cualitativo	Nominal	0: Normal (≤ 300) 1: Elevado (> 300)
Dímero D	Cualitativo	Nominal	0: Normal (≤ 100 ng/ml) 1: Elevado (> 100 ng/ml)
Edad	Cuantitativa	De razón	0: 18 – 29 años (Adulto joven) 1: 30 hasta ≤ 60 años (Adulto)
Sexo	Cualitativo	Nominal	F: Femenino M: Masculino

3.5.1. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

VARIABLES	DEFINICIÓN OPERACIONAL
VARIABLE DEPENDIENTE	
Mortalidad	Se considerará el evento de muerte por COVID 19 en pacientes con estancia hospitalaria de 30 días.
VARIABLES INDEPENDIENTE	
PARÁMETROS HEMATOLOGICOS ^{6-8,12,14,21}	
Valores hematológicos obtenidos de una venopunción periférica en pacientes con diagnóstico de COVID 19, durante su ingreso hospitalario.	
Relación de neutrófilos a plaquetas (NPR).	<p>El NPR es un marcador de tipo inflamatorio, infeccioso y trombótico, usado como predictor de severidad y mortalidad.</p> <p>El valor de NPR se obtiene dividiendo el valor absoluto de neutrófilos entre el valor absoluto de plaquetas. El valor normal es menor o igual a 2.4, niveles mayores significan mayor mortalidad.</p>
Relación de linfocitos / monocitos (LMR).	<p>El LMR es un mediador inmune similar al NRL y PLR. Este marcador indica la creciente incidencia de mortalidad y el bajo pronóstico de mejoría en enfermedades severas.</p> <p>El valor de LMR se obtiene dividiendo el valor absoluto de linfocitos entre el valor absoluto de monocitos. El valor normal es menor o igual a 9, y niveles mayores son indicadores de mayor mortalidad.</p>
Relación plaquetas / linfocitos (PLR).	<p>El PLR, es un efectivo marcador inflamatorio, empleado para predecir el pronóstico y mortalidad en diferentes enfermedades.</p> <p>El valor de PLR se obtiene dividiendo el valor absoluto de plaquetas entre el valor absoluto de linfocitos. Su valor normal es menor o igual a 150; valores mayores a son indicativo de inflamación severa.</p>
Relación de linfocitos a proteína C reactiva (LCR).	<p>El LCR es un marcador de inflamación sistémica y predictor del pronóstico y mortalidad en enfermedades malignas.</p> <p>El valor de LCR se obtiene dividiendo el valor absoluto de linfocitos entre los niveles de PCR (mg/dl). Su valor normal es menor o igual a 43, por encima de este valor se identifica inflamación sistémica severa.</p>

VARIABLES INTERVINIENTES

Ferritina sérica	La ferritina es una proteína que además de funcionar como reserva transitoria del hierro también se emplea como marcador inflamatorio. Se considera valor normal cuando es menor o igual a 300, y por encima de este valor es indicador de inflamación sistémica.
Dímero D	El dímero D es uno de los compuestos proteicos producto del momento en el que el coágulo de sangre se disuelve en el organismo. Se considera valor normal niveles inferiores a 100 ng/ml. Cuando el valor es mayor y positivo no se puede predecir la presencia o no de un coágulo, por lo que son necesarias otras pruebas.
Edad	Tiempo cronológico en años transcurridos desde el nacimiento hasta la fecha del ingreso hospitalario
Sexo	Condición del ser humano que lo distingue entre femenino y masculino, registrado en la ficha de recolección de datos.

3.6. PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

- La técnica de estudio fue la revisión de historias clínicas mientras que el instrumento fue una ficha de recolección de datos, donde se consignó datos generales y las variables en estudio.
- Para la recolección de los datos, se procedió a presentar al Departamento de Investigación del “Hospital Víctor Lazarte Echegaray” la solicitud para poder acceder al sistema informativo y archivo de historias clínicas de los pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 de los servicios de Medicina Interna y UCI durante el periodo marzo 2020- mayo 2021.
- Luego del permiso se procedió a recolectar la información de cada historia clínica mediante la ficha de recolección de datos (Anexo 1), en el cual se recopilaron las variables del estudio plasmadas en la operacionalización de variables que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión. Las historias clínicas fueron distribuidas de acuerdo con su grupo de pertenencia (fallecidos/recuperados) y se tomaron los datos pertinentes para el estudio, construyendo una hoja de recolección de datos previamente elaborada con relación a las variables objetivo del estudio. Se obtuvo información sobre los parámetros hematológico - inflamatorios seleccionados del hemograma completo, así como datos laboratoriales de marcadores inflamatorios (Proteína C reactiva, ferritina sérica y dímero D); además se consignó datos demográficos y de estancia hospitalaria (lugar / duración). Se realizó la distribución de historia clínicas por medio de muestreo por conveniencia.

- Una vez obtenida la información, se procedió a estructurar los datos obtenidos, y estos fueron traspasados a una hoja de Excel (Office 365. Versión 2021), para luego extraer los datos a un archivo en el programa RStudio para su respectivo análisis estadístico.

3.6.1. PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el procesamiento de los datos se utilizó el programa RStudio.

(18,25)

Estadística Descriptiva:

Para las variables cuantitativas se empleó la mediana y pruebas de normalidad como Shapiro Wilk, y para las variables cualitativas se empleó frecuencias y porcentajes. Además de ello, los resultados se presentaron en tablas de 2 x 2 con los indicadores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo. (25)

Estadística Analítica:

Se determinó, las diferencias entre los grupos mediante la prueba de U de Mann Whitney (Wilcoxon transformada), la cual evaluó las variables cuantitativas; y Chi cuadrado de Pearson para valorar las variables cualitativas. La significancia estadística se fijó en un nivel de $p > 0.05$., todos ellos con un nivel de Intervalo de confianza al 95%, de los parámetros hematológicos en relación con la mortalidad en pacientes con COVID 19. Por último, se realizó el análisis con distribución binomial y aplicación de regresión logística por pasos con el fin de establecer un modelo de estudio más exacto y descartar las variables no significativas. A su vez se emplearon las curvas ROC para determinar la exactitud diagnóstica de los parámetros

hematológico – inflamatorios, determinando el punto de corte de una escala continua buscando demostrar los niveles más altos para la sensibilidad y especificidad de dichos parámetros en estudio. (25)

3.7. ASPECTOS ÉTICOS

Se considerara los principios establecidos en la Declaración de Helsinki II y la Ley General de Salud N°26842 (23,24) . Además, se registrá de acuerdo con el reglamento del código de ética del colegio médico del Perú. Se hará énfasis a la confidencialidad al momento de la recolección de datos directos de las Historias Clínicas. Los resultados de la investigación no presentarán modificaciones por parte del investigador, considerando lo determinado en el Código de Ética y Deontología en el artículo 48. (24)

IV. RESULTADOS

ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

▪ Características demográficas y clínicas de pacientes críticos con COVID-19

Para determinar si las variables hematológico - inflamatorias (NPR, LMR, PLR, LCR) y marcadores inflamatorios (PCR, Ferritina Sérica, Dímero D) pueden predecir la severidad y mortalidad en pacientes críticos con COVID-19, la muestra quedó conformada por 317 pacientes. Se realizó un seguimiento de 70 días a los pacientes registrando su condición por el tipo de estancia hospitalaria, en la cual se encontró que los pacientes que ingresaban a Hospitalización fueron 155 (48.89%), y aquellos que ingresaron a la UCI 164 (51.10%); al final del estudio se cuantificaron 125 (39.4%) fallecidos y 192 (60.6%) sobrevivientes.

En la **Tabla 1**, se muestra las características demográficas y clínicas respecto a la condición de alta de los pacientes. Para esta primera parte se ha determinado el tipo de distribución de las variables en cuestión (edad, sexo, marcadores inflamatorios y parámetros hematológico – inflamatorios) y definir el uso de pruebas paramétricas y no paramétricas.

Dentro de las características demográficas correspondientes al género, se encontró que, del total de la población, 182 (57.4%) fueron varones y 135 (42.6%) fueron mujeres. Dentro del grupo de los pacientes que fallecieron, 75 (39.4%) fueron varones y 50 (15.8%) fueron mujeres, y para el grupo de los pacientes sobrevivientes 107 (33.8%) varones y 85 (26.8%) mujeres. Por lo cual se puede observar que las diferencias entre los grupos son significativas.

Para el caso de la edad, se empleó la prueba de normalidad de Shapiro Wilks; se calculó el estadístico de prueba utilizando un nivel de significancia del 5% ($p= 0.05$) tanto para los pacientes fallecidos ($W: 0.9458$) teniendo para este grupo un *valor p* de 0.000001199 , y en el caso de los sobrevivientes ($W: 0.9139$) se obtuvo un *valor p* de 0.0000006961 , para ambos grupos el valor de p es menor que H_0 ($p <$

0.05), por lo que se rechaza la hipótesis nula indicando que la distribución de esta variable no es normal para ambos grupos. Esta distribución anormal se ve graficada en el diagrama de QQ – Plot donde se puede evidenciar que los extremos se alejan de la línea de referencia (**Figura 1**).

En lo concerniente a los valores pertenecientes a las características clínicas de los marcadores inflamatorios, se empleó en las variables correspondientes, Ferritina sérica y dímero D, la prueba de normalidad de Shapiro Wilks; para ambas variables se calculó el estadístico de prueba utilizando un nivel de significancia del 5% ($p= 0.05$), para la Ferritina sérica se obtuvo en el grupo de los pacientes fallecidos ($W: 0.9495$) un *valor p* de 0.0001427 , y en el caso de los sobrevivientes ($W: 0.9529$) se obtuvo un *valor p* de 0.000005591 ; en el caso del Dímero D se obtuvo en el grupo de fallecidos ($W:0.9592$) un *valor p*: 0.0008229 , y en el grupo de sobrevivientes ($W:0.9439$) un *valor p*: 0.0000008005 . En el caso de ambas variables se puede observar que el valor p, y de igual manera en ambos grupos, es menor que H_0 , ($p < 0.05$) por lo que se rechaza la hipótesis nula indicando que la distribución no es normal para ambas variables y grupos. Esta distribución anormal se ve graficada en el diagrama de QQ – Plot donde se puede evidenciar que los extremos se alejan de la línea de referencia (**Figura 2 y 3**).

- **Valores de laboratorio generales y características clínicas para la formulación de los parámetros hematológico – inflamatorios**

En la **Tabla 2**, se presentan los valores generales de laboratorio para la formulación de los parámetros hematológico - inflamatorios por la condición de Hospitalización y de UCI de los pacientes críticos con COVID-19.

En cuanto a los resultados correspondientes al hemograma completo, se encontró que la hemoglobina presenta un promedio de 12.7 mg/dL, observándose diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes fallecidos y los sobrevivientes. En cuanto a los valores de la fórmula leucocitaria general, se obtuvo

un promedio de $22432.6/\text{mm}^3$ en los pacientes fallecidos y $17012.0/\text{mm}^3$ en sobrevivientes, con diferencias estadísticamente significativas encontradas. Asimismo, dentro de lo correspondiente a la valoración de las células individuales del perfil leucocitario, se encontró un promedio de neutrófilos de $18553.4/\text{mm}^3$ ($6036.0/\text{mm}^3$) en pacientes fallecidos y en los pacientes sobrevivientes $13718.24/\text{mm}^3$ ($6350.5/\text{mm}^3$); en los linfocitos se obtuvo $3693.1/\text{mm}^3$ ($1343.6/\text{mm}^3$) para los fallecidos y en el caso de los sobrevivientes $2780.0/\text{mm}^3$ ($1374.5/\text{mm}^3$); para los monocitos se registró $1141.5/\text{mm}^3$ ($453.6/\text{mm}^3$) en los pacientes fallecidos y para los sobrevivientes $823.4/\text{mm}^3$ ($429.1/\text{mm}^3$); en el caso de los basófilos se obtuvo en los pacientes fallecidos un promedio de $246.8/\text{mm}^3$ ($220.1/\text{mm}^3$) y en los sobrevivientes $182.6/\text{mm}^3$ ($198.2/\text{mm}^3$), y por último, los resultados correspondientes a los eosinófilos, se obtuvo para los pacientes fallecidos $910.5/\text{mm}^3$ ($395.8/\text{mm}^3$) y para los sobrevivientes $680.9/\text{mm}^3$ ($378.4/\text{mm}^3$). Los datos correspondientes a las plaquetas, obtuvo para los pacientes fallecidos un valor de $102209.4 \text{ cel}/\text{mm}^3$ ($37959.0 \text{ cel}/\text{mm}^3$) y para los pacientes sobrevivientes $126721.9 \text{ cel}/\text{mm}^3$ ($43547.8 \text{ cel}/\text{mm}^3$) respectivamente.

- **Asociación de los parámetros hematológico – inflamatorios, características demográficas y características de los marcadores inflamatorios asociados con la mortalidad**

En la parte lateral izquierda de la **Tabla 3**, se muestran los valores correspondientes a la valoración de los parámetros hematológico – inflamatorios. Para llegar a los resultados finales observados en la tabla, se emplearon los datos generales correspondientes al hemograma completo (plaquetas y fórmula leucocitaria), además de la Proteína C reactiva; cada parámetro en estudio cuenta con dos valores, esos valores se emplean en su fórmula absoluta y se dividen entre sí, de esta manera se obtienen los valores finales, los cuales se compararán con los respectivos puntos de corte y así poder darle la codificación correspondiente a cada parámetro hematológico – inflamatorio (0: normal, 1: elevado) y determinar la

frecuencia con la cual los valores que se obtuvieron, resultaron elevados o normales, dando una idea del nivel de significancia de los mismos. Observamos en la tabla que el *NPR* y el *LMR*, no muestran resultados significativos, puesto que no se ha observado elevación en pacientes con COVID – 19, independientemente del género, tipo de estancia y la relación directa con la mortalidad. En el caso del *PLR*, se tiene que 305 pacientes (96.2%) presentaron niveles normales y solo 12 pacientes (3.78%) presentaron niveles elevados de este parámetro. Por último, el *LCR* mostró que 200 pacientes (68.09%) presentaron niveles normales y solo 117 pacientes (36.01%) presentaron niveles elevados de este parámetro, mostrando resultados con mayor significancia.

En la parte lateral derecha de la misma tabla, se muestran los valores correspondientes a los parámetros hematológico – inflamatorios en estudio, para determinar si estas variables presentan asociación con la mortalidad. Los 4 parámetros en estudio fueron evaluados con la prueba de Chi cuadrado de Pearson, con un nivel de significancia de 5%. Se observó, que el *NPR* y el *LMR*, no muestran relación con la mortalidad, ya que no se obtuvieron valores positivos en la población en estudio. El *PLR*, mostró un *valor p de 0.1348197*, por lo que no muestra asociación con la mortalidad. Sin embargo, el parámetro *LCR* obtuvo un *valor p de 0.0003999034*, mostrando resultados significativos y demostrando que si hay relación con la mortalidad.

En lo que respecta a las variables demográficas y clínicas de los marcadores inflamatorios y su asociación con la mortalidad, se muestran los resultados en la parte inferior de la misma tabla. La variable sexo, se evaluó con la prueba de Chi cuadrado de Pearson con un nivel de significancia del 5%, se obtuvo un *valor p de 0.4523348*, demostrando que no hay relación con la mortalidad. En lo que respecta a la edad, la ferritina sérica y dímero D fueron evaluados con la prueba de U de Mann Whitney (Wilcoxon transformada) con un nivel de significancia del 5%. La variable edad obtuvo un *valor p de 7.655e-14*, demostrando que las medianas de

los grupos son estadísticamente diferentes, por ende, si muestra relación con la mortalidad. La ferritina sérica obtuvo un *valor p* de 0.9525, y el Dímero D obtuvo un *valor p* de 0.3957; para el caso de ambas variables las medianas de sus grupos no son estadísticamente diferentes, por lo que no tienen relación con la mortalidad.

Con los datos anteriormente obtenidos se realiza una prueba de hipótesis, para poder encontrar un modelo estadístico que muestre los resultados más significativos del estudio. Inicialmente, se elaboró un análisis de regresión logística considerando todas las variables (independientes y dependientes), de acuerdo con los resultados obtenidos se aplica un análisis de regresión logística por pasos con la finalidad de descartar aquellas variables que no resulten significativas. En la **Tabla 4**, se muestra el análisis de regresión logística múltiple con los resultados obtenidos en la **Tabla 3**, se obtuvo como modelo final el del parámetro hematológico – inflamatorio LCR + EDAD asociado a la mortalidad en pacientes con COVID 19 (MORTALIDAD ~ LCR + EDAD). En este modelo, de los resultados obtenidos, para la variable LCR resultaron de un *valor p* de $0.00308 < 0.05$, y en cuanto a la variable EDAD, resultó un *valor p* de $0.000 < 0.05$, lo que indica que ambas variables influyen significativamente en la mortalidad. Con los resultados obtenidos en la regresión logística múltiple aplicada en la **Tabla 4**, posteriormente se sintetiza una matriz de confusión. En esta matriz de confusión que se elabora en una tabla de 2 x 2, se tienen los siguientes valores: 134 *verdaderos negativos*, 53 *falsos negativos*, 21 *falsos positivos* y 109 *verdaderos positivos*; a partir de estos valores de la matriz de confusión se sintetizan las métricas de rendimiento del modelo final. En la parte inferior de la misma tabla, se observa que para este modelo de mortalidad los valores obtenidos, más relevantes son, una *Sensibilidad* de 0.645, *Especificidad* de 0.776, *Valor predictivo positivo* de 0.815 y *Valor predictivo negativo* de 0.587. El resultado de las métricas obtenidas se va a emplear en la Curva ROC, y de esta manera determinar su exactitud diagnóstica y la capacidad discriminativa

del parámetro hematológico – inflamatorio LCR, como test diagnóstico, el cual concluyó con una buena capacidad discriminativa. **(Figura 4)**

Adicionalmente, al modelo de mortalidad evaluado anteriormente, también se realizó un modelo para valorar la influencia del parámetro hematológico – inflamatorio LCR + EDAD en la severidad. En la **Tabla 5**, se muestran los resultados que se obtuvieron como parte del modelo final de Severidad ~ LCR + EDAD. En este modelo, de los resultados obtenidos, para la variable LCR resultaron de un valor p de 0.00000 ($<2e-16m^{***}$) < 0.05 , y en cuanto a la variable EDAD, resultó un valor p de 0.000 ($5.76e-05^{***}$) < 0.05 , lo que indica que ambas variables influyen significativamente en la severidad. Con estos resultados obtenidos, se sigue el mismo proceso antes mencionado y desarrollado en la **Tabla 4**, se emplea la misma matriz de confusión y nuevamente se sintetizan las métricas de rendimiento del modelo final. En la parte inferior de la **Tabla 5**, se obtienen los siguientes valores para este modelo de severidad, una *Sensibilidad* de 0.864, *Especificidad* de 0.672, *Valor predictivo positivo* de 0.716 y *Valor predictivo negativo* de 0.838. El resultado de las métricas obtenidas concluyó que la Curva ROC **(Figura 5)** mostró una buena capacidad discriminativa, y buena influencia en cuanto a la severidad asociada al parámetro hematológico – inflamatorio LCR + EDAD.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes críticos con COVID-19 ingresados a UCI

Características demográficas	Total (n = 317)	Fallecidos (n = 125)	Sobrevivientes (n = 192)
Edad mediana*	-	0.9458 (valor p: 0.000001199)	0.9139 (valor p: 0.0000006961)
Sexo, n (%)			
Masculino	182 (57.4)	75 (39.4)	107 (33.8)
Femenino	135 (42.6)	50 (15.8)	85 (26.8)
Tipo de Estancia			
Hospitalización	155 (48.8)	26 (8.2)	129 (40.7)
UCI	162 (51.1)	99 (31.2)	63 (19.9)
Características clínicas **			
Marcadores inflamatorios			
Ferritina sérica	-	0.9495 (valor p: 0.0001427)	0.9529 (valor p: 0.000005591)
Dímero D	-	0.9592 (valor p: 0.0008229)	0.9439 (valor p: 0.0000008005)

Los datos correspondientes a la variable sexo y tipo de estancia son expresados como media \pm DE o número total con porcentajes. DE: Desviación estándar

*Variable edad diferencias significativas entre grupos por prueba de normalidad de Shapiro - Wilks.

** Los datos corresponden a la valoración entre grupos por prueba de normalidad de Shapiro - Wilks.

Nota. Elaboración propia.

Tabla 2. Parámetros hematológico - inflamatorios por condición de alta de los pacientes críticos con COVID-19 ingresados a UCI

Leucocitos	Total (n = 317)	Fallecidos (n = 125)	Sobrevivientes (n = 192)	p-valor
Hemoglobina	12.7 (1.4)	12.7 (1.4)	12.7 (1.4)	0.010
Leucocitos	19149.4 (7479.6)	22432.6 (6447.9)	17012.0 (7343.0)	0.002
Neutrófilos	15624.8 (6653.9)	18553.4 (6036.0)	13718.2 (6350.5)	0.002
Linfocitos	3140.0 (1431.8)	3693.1 (1343.6)	2780.0 (1374.5)	0.002
Monocitos	948.8 (465.0)	1141.5 (453.6)	823.4 (429.1)	0.002
Basófilos	207.9 (209.1)	246.8 (220.1)	182.6 (198.2)	0.001
Eosinófilos	771.4 (400.8)	910.5 (395.8)	680.9 (378.4)	0.002
Plaquetas	117056.1 (43076.9)	102209.4 (37959.0)	126721.9 (43547.8)	0.001

Los datos son expresados como media \pm DE. DE=Desviación Estándar; * Diferencias significativas entre grupos por prueba t y Mann Whitney U test α .

Nota. Elaboración propia.

Tabla 3. Parámetros hematológico – inflamatorios y características clínico - demográficas asociados a la mortalidad en pacientes críticos con COVID – 19 ingresados a UCI

Parámetros hematológico - inflamatorios	Total (n = 317)	Valoración de parámetros*		Mortalidad **		p-valor **
		Normal	Elevado	Sobreviviente	Fallecidos	
NPR		317 (100%)	0 (0)	192(60.57) 0(0)	125(39.43) 0(0)	-
LMR		317 (100%)	0 (0)	192(60.57) 0(0)	125(39.43) 0(0)	-
PLR		305 (96.2%)	12 (3.78%)	182(57.41) 10(3.16)	123(38.80) 2(0.63)	0.1348197
LCR		200 (68.09%)	117 (36.01%)	136(42.90) 56(17.67)	64(20.19) 61(19.24)	0.0003999034
Características demográficas y clínicas (Marcadores inflamatorios)						
Sexo**						
Masculino	135	-	-	85(26.81)	50(15.77)	0.4523348
Femenino	182	-	-	107(33.75)	75(23.66)	
Edad ***	45(18)	-	-	39(14.25)	51(13)	7.655e-14
Ferritina sérica ***	586(284)	-	-	582.5(293)	587.0(265)	0.9525
DÍMERO D ***	0.46(0.38)	-	-	0.45(0.38)	0.50(0.38)	0.3957

* Los datos correspondientes son expresados como media \pm DE o número total con porcentajes. DE: Desviación estándar.

*NPR (relación neutrófilo/plaquetas). LMR (relación linfocitos/monocitos). PLR (relación plaquetas/linfocitos). LCR (relación linfocitos/Proteína C reactiva)

n(%), ** X² Pearson, p < 0,05 significativo

*** Mediana (RIC), U-deMann-Whitney, p< 0,05 significativo

Nota: Elaboración propia

Tabla 4. Prueba de hipótesis y métricas de rendimiento del modelo final para evaluar la influencia del parámetro hematológico – inflamatorio LCR + EDAD en la mortalidad

Coeficientes	(Intercept)	LCR	Edad	Modelo: LCR + EDAD
B Estimado	-5.03496	0.77784	0.09429	-
Std. Error	0.66949	0.26285	0.01381	-
Valor Z	-7.521	2.959	6.83	-
P - value	5.45e-14 ***	0.00308 **	8.50e-12 ***	-
Accuracy	-	-	-	0.6972
IC 95%	-	-	-	(0.6433, 0.7473)
No information rate	-	-	-	0.6057
P – value [Acc > NIR]	-	-	-	0.0004412
<i>Kappa</i>	-	-	-	0.3995
<i>Mc Nemar’s Test</i> (p – value)	-	-	-	6.879e-05
Sensibilidad	-	-	-	0.6458
Especificidad	-	-	-	0.7760
Valor predictivo positivo	-	-	-	0.8158
Valor predictivo negativo	-	-	-	0.5879
Prevalencia	-	-	-	0.6057
Detection rate	-	-	-	0.3912
Detection prevalence	-	-	-	0.4795
Balanced Accuracy	-	-	-	0.7109

Regresión logística múltiple
Nota: Elaboración propia

Tabla 5. Prueba de hipótesis y métricas de rendimiento del modelo final para evaluar la influencia del parámetro hematológico – inflamatorio LCR + EDAD en la severidad

Coeficientes	(Intercept)	LCR	Edad	Modelo: LCR + EDAD
B Estimado	-3.36246	2.80494	0.05607	-
Std. Error	0.66083	0.32785	0.01394	-
Valor Z	-5.088	8.556	4.022	-
P - value	3.61e-07 ***	< 2e-16 ***	5.76e-05 ***	-
Accuracy	-	-	-	0.7666
IC 95%	-	-	-	(0.716, 0.812)
No information rate	-	-	-	0.511
P – value [Acc > NIR]	-	-	-	< 2.2e - 16
<i>Kappa</i>	-	-	-	0.535
<i>Mc Nemar's Test</i> <i>(p – value)</i>	-	-	-	0.0003137
Sensibilidad	-	-	-	0.8645
Especificidad	-	-	-	0.6728
Valor predictivo positivo	-	-	-	0.7166
Valor predictivo negativo	-	-	-	0.8385
Prevalencia	-	-	-	0.4890
Detection rate	-	-	-	0.4227
Detection prevalence	-	-	-	0.5899
Balanced Accuracy	-	-	-	0.7687

Regresión logística múltiple
Nota: Elaboración propia

Figura 1. Diagrama de QQ - plot para determinar la distribución de la variable edad.

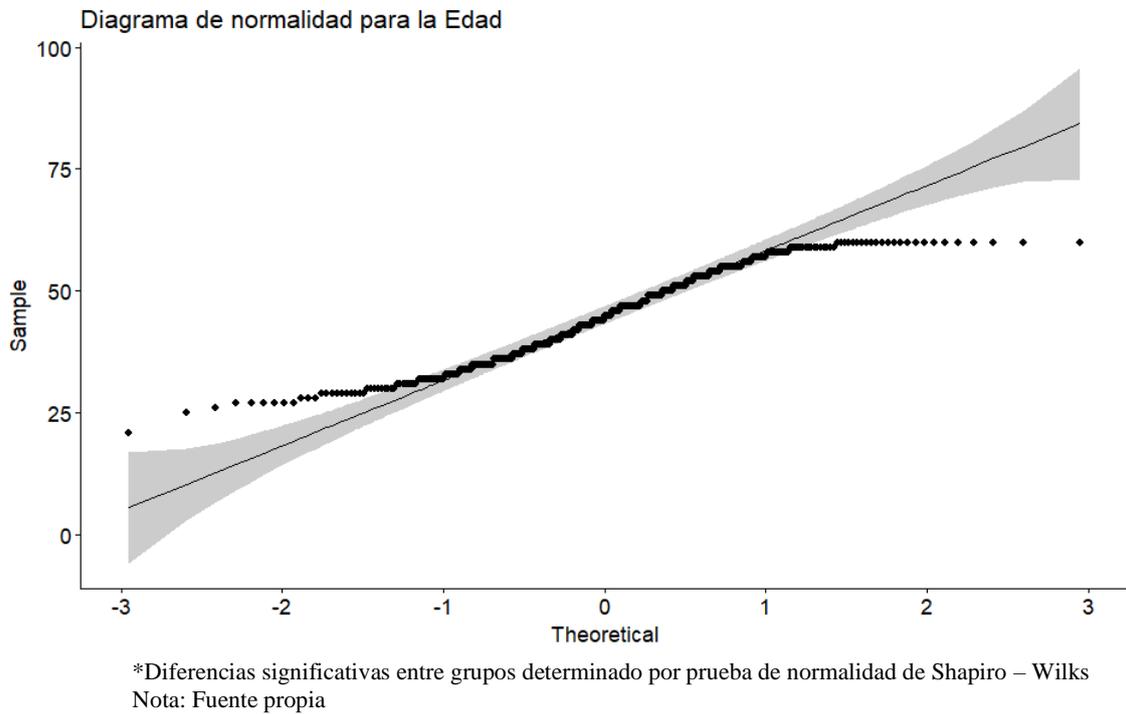


Figura 2. Diagrama de QQ - plot para determinar la distribución de la variable Ferritina sérica.

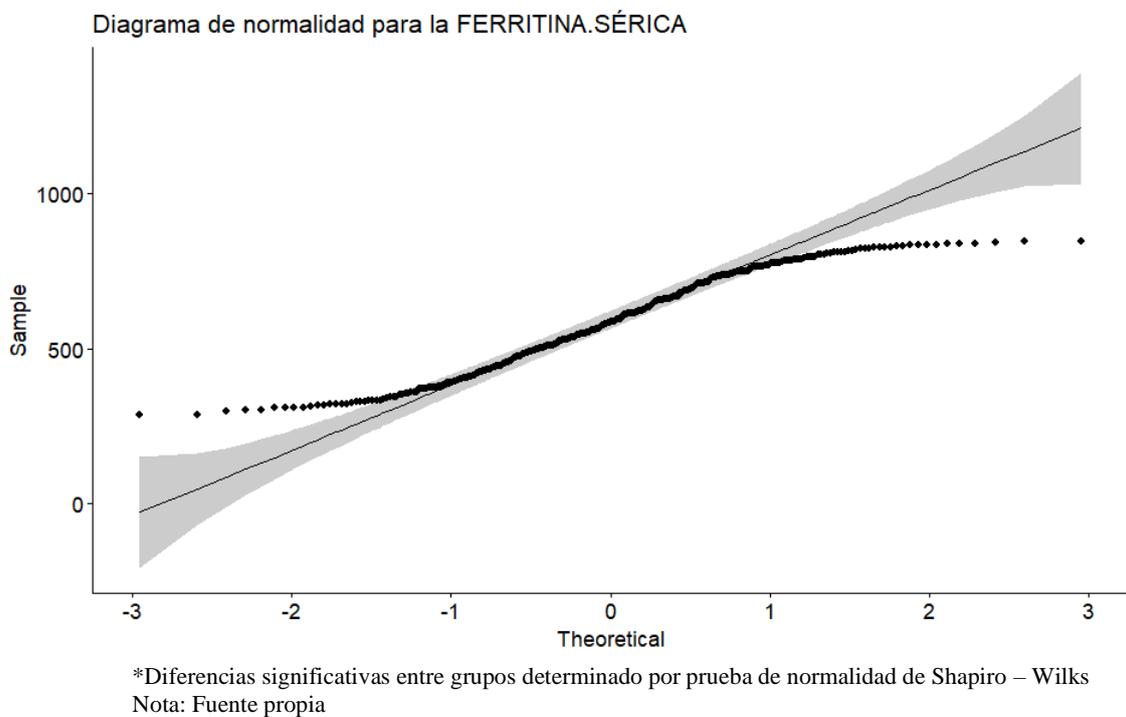
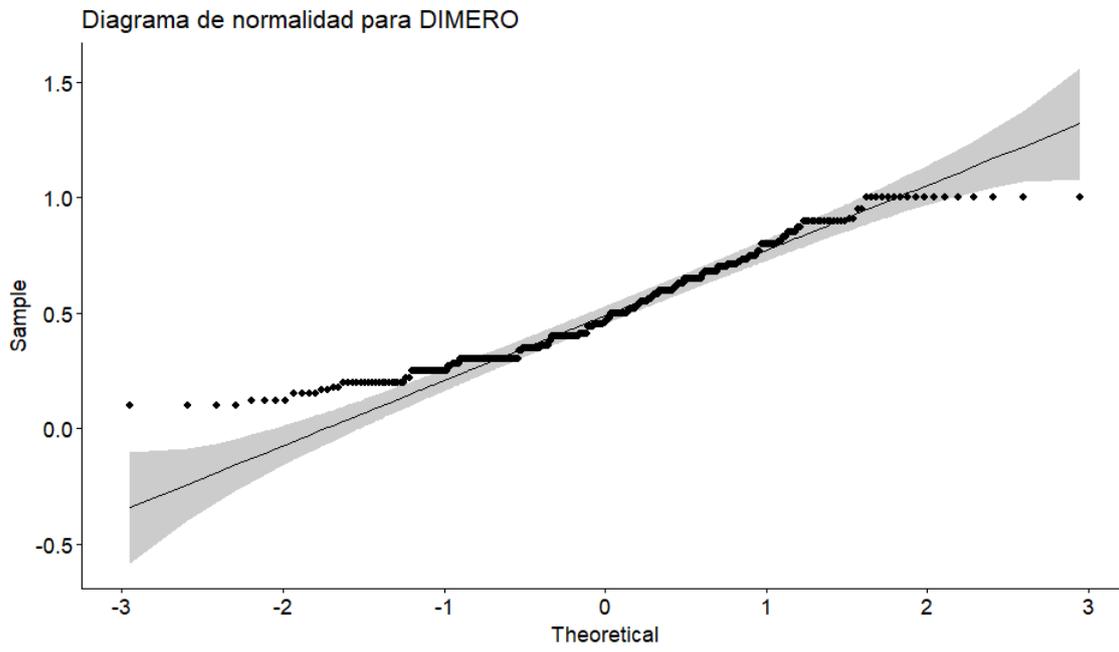
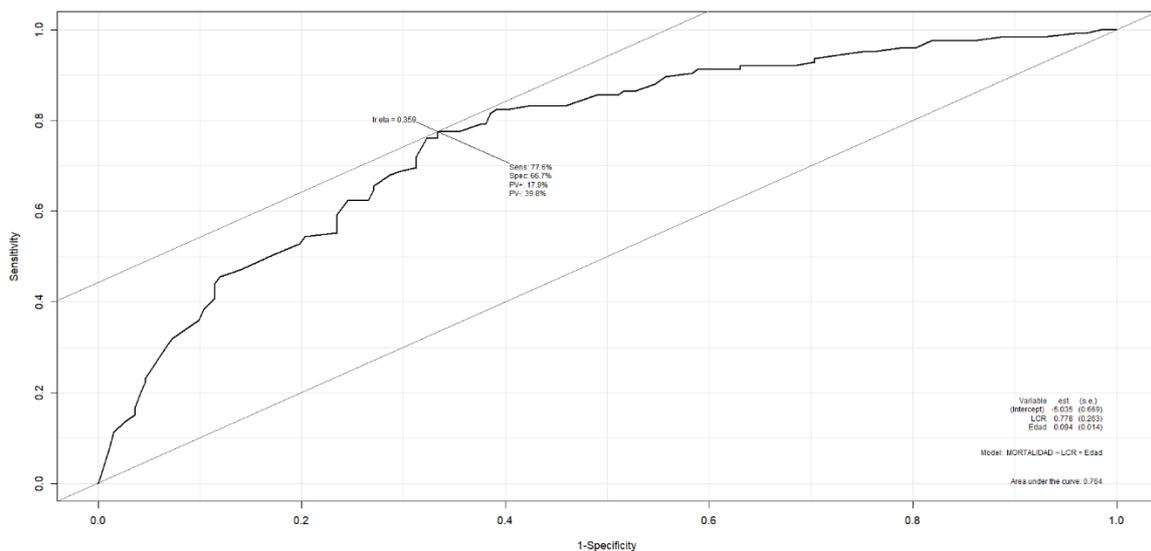


Figura 3. Diagrama de QQ - plot para determinar la distribución de la variable Dímero D.



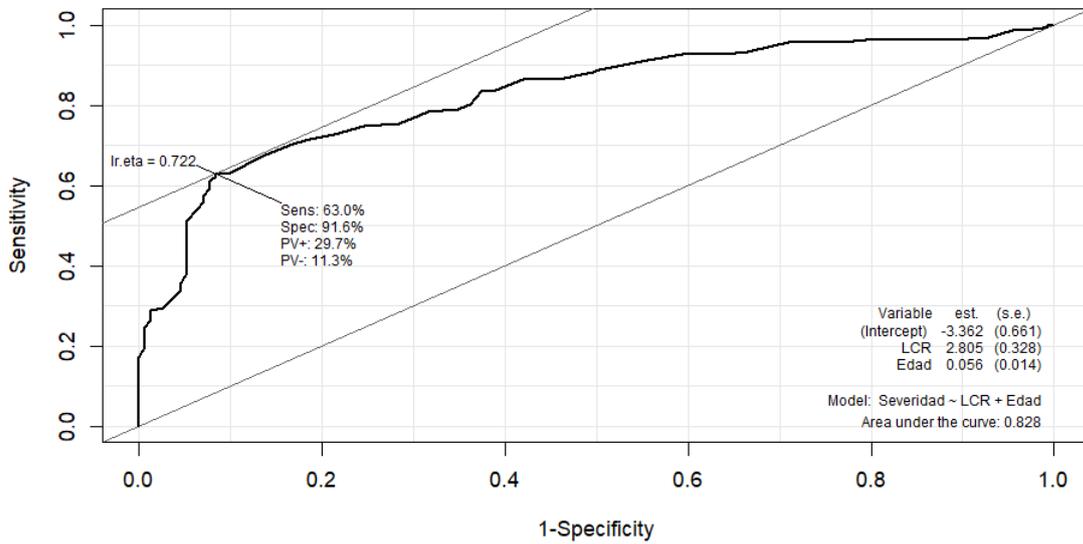
*Diferencias significativas entre grupos determinado por prueba de normalidad de Shapiro – Wilks
 Nota: Fuente propia

Figura 4. Representación de la Curva ROC del modelo final para evaluar la influencia del parámetro hematológico – inflamatorio *LCR + EDAD* en la mortalidad



Nota: Fuente propia

Figura 5. Representación de la Curva ROC del modelo final para evaluar la influencia del parámetro hematológico – inflamatorio *LCR* + *EDAD* en la severidad



Nota: Fuente propia

V. DISCUSIÓN

La crisis sanitaria ocasionada por el COVID – 19, evidenció gran parte de las carencias metodológicas que se tenían, y aún se tienen, para el diagnóstico, pronóstico y prevención de esta enfermedad. La identificación temprana de pacientes con riesgo de COVID-19 moderado o severo, es esencial para considerar un manejo terapéutico agresivo temprano y de esta manera evitar complicaciones futuras, y que además sea de fácil acceso para toda la población; por este motivo, este estudio propone el uso de hemogramas simples y marcadores inflamatorios, que juntos permitan determinar los parámetros hematológico – inflamatorios, y que de esta manera se puedan emplear para identificar la evolución temprana de la enfermedad, resaltando aquellos pacientes con mayor riesgo de ingresar a la UCI y así mismo, permitan también evidenciar el riesgo de mortalidad de esta enfermedad.

Dentro de las características demográficas de los pacientes adultos con COVID – 19, para la valoración de los diferentes parámetros hematológico – inflamatorios, *Asgar et al*, encontró que la media de edad de la población en estudio (n=191) fue de 52.65 ± 16.13 , siendo las mujeres ligeramente más jóvenes que los varones ($p: 0.232$). Además de ello encontró que el grupo etario más común fue el comprendido entre los 50 – 75 años, siendo en este grupo las 2/3 partes comprendido por varones ($p: 0.469$). Así mismo, *Velasquez et al*, encontró que la media de edad de su población en estudio (n=2254) fue de 69 años, comprendido en un grupo etario entre los 57 – 80 años ($p: 0.057$), y que de esta población el 59.5% fueron varones ($p: 0.0001$). (6,14)

En cuanto a las características clínicas de los marcadores inflamatorios, estos difieren entre estudio y estudio, puesto que no hay un estándar de que marcadores son más relevantes que otros, el único marcador que se ha observado se repite en todos los estudios es el de la Proteína C reactiva; sin embargo, en 2 de los estudios más relevantes se encontró, además de la proteína C reactiva, otros marcadores

inflamatorios, con los que demostraron tener cierta influencia sobre los parámetros hematológico – inflamatorios, *Velasquez et al* demostró que varios de los parámetros de laboratorio empleados en su estudio, ayudaron a identificar a los pacientes de alto riesgo de COVID-19 con alta probabilidad de ingreso a la UCI y/o fallecer. En ese estudio los pacientes ingresados en UCI mostraron valores significativamente más altos de LDH (675 vs 510; odds ratio [OR]: 1.00; 95% CI: 1.00 – 1.00; $p < 0.0001$), CRP (117 vs 61; odds ratio [OR]: 1.01; 95% CI: 1.00 – 1.01; $p < 0.0001$), TTPA (32 vs 32; odds ratio [OR]: NA; 95% CI: NA; $p: 0.18$) y Dímero D (1 vs 1; odds ratio [OR]: 1.03; 95% CI: 1.01 – 1.04; $p: 0.0032$). Sin embargo, *Asghar et al* observaron en su estudio los siguientes marcadores inflamatorios: FERRITINA SÉRICA (204.73 vs 907.05; 95% CI: 489.72 – 889.35; $p: 0.011$), PCR (35.40 vs 152.30; 95% CI: 89.20 – 135.57; $p < 0.001$), LDH (353 vs 806; 95% CI: 472.52 – 685.13; $p: 0.001$), PROCALCITONINA (0.06 vs 0.39; 95% CI: 1.08 – 10.20; $p: 0.484$), DÍMERO D (media: 2.61; 95% CI: 1.09 – 4.12); de todos los marcadores antes mencionados solo hacen referencia y le dan relevancia a la Proteína C reactiva, ya que de acuerdo con sus resultados los niveles elevados de proteína C reactiva están asociados a niveles bajos de linfocitos (directamente asociado al parámetro hematológico – inflamatorio LCR), lo que se evidenció en pacientes críticamente enfermos o en aquellos que fallecieron durante su estudio. (6,14)

Los parámetros hematológico - inflamatorios que se proponen en este estudio, reflejan la respuesta inflamatoria del SARS CoV2, ya que el COVID 19 impulsa una respuesta hiper inflamatoria subyacente que fomenta la liberación de una tormenta de citocinas; esto, en conjunto con la alteración de otros parámetros inflamatorios y hematológicos resultará en una forma de síndrome microvascular obstructivo trombo inflamatorio propuesto como mecanismo fisiopatológico en respuesta al estado hiper inflamatorio continuo; por ello los estudios recientes proponen brindar un enfoque global que permita ver en conjunto los parámetros hematológico – inflamatorios, ya que ambos están directamente implicados en el mecanismo

inflamatorio – infeccioso, además de la alteración de la coagulación y conteo de plaquetas que juegan un rol importante en la trombosis.

Velasquez et al en su estudio realizado en el Hospital HM de Madrid, en el cual incluyó 2254 pacientes (incluidos registros médicos electrónicos de salud) admitidos por presentar resultados positivos para COVID 19; busca destacar la ratio de los diferentes derivados del hemograma como marcadores de mortalidad y pronóstico de severidad para ingreso a UCI. Su estudio se enfoca en determinar la utilidad de un nuevo parámetro hematológico, la relación neutrófilos / plaquetas (NPR); este fue el parámetro derivado del hemograma con el valor predictivo más alto para determinar el ingreso de pacientes con COVID 19 a UCI (OR 1.11 (IC 95%: 0.98 – 1.22, $p = 0.0555$). Este nuevo parámetro en estudio muestra una importancia significativa pues en un solo parámetro se incluyen biomarcadores inflamatorios y trombóticos, los cuales son pieza clave en el mecanismo principal de las manifestaciones severas del COVID 19. Sin embargo, el estudio presenta severas limitaciones, los resultados de su análisis estratificado sugieren que la edad es un factor significativamente influyente en cuanto a los ingresos a UCI, afectando de esta manera las otras variables de estudio. Este hecho podría explicar la pérdida de significancia del parámetro NPR en mucho de los modelos de análisis multivariados desarrollados en este estudio y, además, asociado con la mortalidad en cuanto a la edad (> 70 años), en relación con el sexo, hipertensión arterial, Sa O₂ > 90, LDH > 677 U/L y PCR > 131 mg/L. Otra de las limitaciones se relaciona con el uso de ciertos medicamentos para el manejo de la COVID 19 como, corticoides, antivirales y otros fármacos, que mostraron resultados variables y no siempre respondieron a los mismos criterios durante el período de estudio; además este es un estudio retrospectivo y al carecer de un grupo de control, limita la adopción sistemática en la práctica clínica habitual. (6)

En el estudio observacional retrospectivo desarrollado por *Asghar et al*, buscó evaluar el pronóstico y los resultados de la COVID 19 utilizando varios métodos bioquímicos y marcadores hematológicos. Los parámetros que buscaron evaluar, principalmente, fue la relación de linfocito – monocitos (LMR) y la relación de plaqueta – linfocito (PLR); el estudio demostró que los parámetros antes mencionados muestran funciones similares al parámetro neutrófilo – linfocito (NLR). Los resultados mostrados entre los pacientes ingresados en hospitalización versus aquellos que se encontraban en UCI, evidenciaron diferencias significativas en los siguientes puntos: la hemoglobina media ($p: 0.003$), el recuento total de leucocitos ($p: 0,001$), recuento absoluto de neutrófilos y linfocitos ($p < 0.001$), recuento absoluto de monocitos ($p: 0.019$), proporción de neutrófilos a linfocitos (NLR) y proporción de linfocitos a monocitos (LMR) ($p < 0.001$), proporción de plaquetas a linfocitos (PLR) y proporción de linfocitos a proteína C reactiva (LCR) ($p: 0.002$) y los niveles de proteína C reactiva (PCR) ($p < 0,001$). Además, entre los pacientes fallecidos, se evidenció leucocitosis significativa ($p: 0.008$), neutrofilia y linfopenia ($p < 0.001$), NLR aumentado ($p: 0.001$), LMR disminuido ($p < 0.001$), PLR aumentado ($p: 0.017$), disminución de LCR ($p: 0.003$) y nivel elevado de PCR ($p < 0.001$); concluyendo que el recuento elevado de monocitos y la disminución de linfocitos, han sido detectados en mayor proporción entre los pacientes que se encuentran en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) o fallecidos, en comparación con pacientes recientemente admitidos o en salas de hospitalización, lo que indica que este parámetro no es útil como indicador pronóstico para el COVID 19, por el contrario solo puede determinar una alta tasa de mortalidad entre los pacientes que padecen la enfermedad por Coronavirus, y esto se debe a que el NLR y PLR están elevados en la enfermedad grave, mientras que LMR y LCR se correlacionan inversamente con la gravedad de la enfermedad, por lo que estos dos últimos parámetros se enfocan más en la mortalidad, que en el pronóstico o severidad del COVID – 19.

(14)

En otros estudios, como el de *Simadibrata et al*, *Alnor et al* y *Agbuduwe et al*, hacen mas hincapié sobre el parámetro de plaquetas – linfocitos (PLR), en estos estudios demuestran que este parámetro suele encontrarse elevado en diversos procesos inflamatorios tanto agudos como crónicos. Estos estudios coinciden y concluyen que el mecanismo fisiopatológico de su elevación todavía no está claro, pero las plaquetas juegan un rol importante en la respuesta inflamatoria especialmente en la lesión del endotelio, además de que éstas también pueden activarse incluso en respuesta a citoquinas proinflamatorias o factores infecciosos sin daño vascular. (7,9,10)

Otra característica de este parámetro, según *Agbuduwe et al* y *Sarkar et al*, es que este parámetro es dependiente de la edad y género; el estudio demostró que hay una mayor elevación en mujeres entre 30 – 59 años, a diferencia de los hombres en los cuales se encuentran niveles reducidos a partir de los 50 años. Por lo tanto, estos estudios concluyeron que el valor de este parámetro cuando se mantiene elevado sugiere una respuesta inflamatoria hiperactiva y, por ende, de peor pronóstico. Además, el PLR es sensible a la respuesta del sistema inmune innata y adquirida. (10,12)

Por último, *Bal et al*, realizó un estudio retrospectivo observacional, unicéntrico. En este estudio hacen énfasis en la utilidad del parámetro linfocitos – proteína C reactiva; este parámetro demostró ser utilizado como marcador de inflamación sistémica, que permite predecir la mortalidad y el pronóstico en pacientes con enfermedades malignas, como es el caso del carcinoma colorrectal o el carcinoma gástrico. Durante este estudio la población se separó en tres grupos: leve/moderada (n=24), grave (n=25) y críticamente enfermo (n=12). Para estos 3 grupos, se calculó el corte óptimo para los valores de la relación linfocitos – proteína C reactiva (LCR) y neutrófilos - linfocitos (NLR), aplicando el análisis de la Curva ROC. Se observó al inicio del estudio, que el LCR disminuyó significativamente en los tres grupos de severidad (leve/moderada > severa > críticamente enfermo).

Tanto el LCR como el NLR mostraron una capacidad razonable para diferenciar a los pacientes en estado crítico de los pacientes graves; de esta manera se evidenció que el LCR obtuvo un ROC AUC más alto que el NLR (0,820, IC del 95 %:0,749–0,883, $p < 0,001$ frente a 0,751, IC 95 %: 0,675–0,828, $p: 0,001$), de esta manera se identificaron que los valores de corte óptimos para el LCR y NLR para poder diferenciar pacientes críticamente enfermos de pacientes graves fueron 43,21 y 5,92, respectivamente (sensibilidad: 84 %, especificidad: 69 % frente a sensibilidad: 55 %, especificidad: 89%). Además, el estudio también demostró que el parámetro LCR después de 8 -10 días de síntomas, mostró una tendencia a aumentar sus niveles en el caso de los pacientes pertenecientes al grupo leve/moderado y graves; posteriormente se observó que los niveles empezaron a disminuir hasta alcanzar sus niveles más bajos en los días 11 – 14 en el grupo de los pacientes críticamente enfermos, para aumentar nuevamente sus niveles después del día 14. (21)

Así mismo, este estudio reveló el papel clave que juega en el pronóstico de la enfermedad por COVID 19 el uso de este parámetro hematológico – inflamatorio, debido al equilibrio entre la respuesta inmune del huésped y la respuesta hiper inflamatoria del mismo. Una explicación para esta observación puede radicar en el hecho de que la carga viral del SARS CoV 2 se correlaciona directamente con la gravedad de la enfermedad, por esto, está altamente correlacionada con los niveles elevados de proteína C reactiva y la disminución de linfocitos. Finalmente, en este estudio se concluyó que esta capacidad de diferenciación, del parámetro LCR en cuanto a la gravedad, es fundamental para tener un manejo adecuado de la enfermedad, así como evitar la hospitalización innecesaria y disminuir el retraso en el tratamiento, ya que los casos graves tienen un mayor riesgo de mortalidad a causa de la hipoxia silente que se puede presentar en los casos de neumonía por COVID 19. (21)

En conclusión, el presente estudio buscó determinar la utilidad de uno o todos los parámetros hematológico - inflamatorios como predictores de severidad y mortalidad en pacientes adultos con COVID-19, encontrándose que acorde con las características de la población en estudio, el NPR (Neutrófilo/ Plaquetas) y LMR (Linfocitos/ Monocitos), no mostraron asociación ni con la mortalidad ni con la severidad, debido a que ninguno de los 2 parámetros evidenciaron resultados positivos en esta población de estudio. En cuanto al PLR (Plaquetas/ Linfocitos), este obtuvo un valor p: 0.1348, lo que si bien es cierto no demuestra asociación con la mortalidad, pero no lo descarta como posible parámetro de utilidad, ya que al ser una variable que es altamente dependiente de la edad y género, mejorando el espectro poblacional, puede mostrar modelos de predicción con resultados más favorables. Por último, el parámetro hematológico – inflamatorio con mayor relevancia e influencia en este estudio fue el de la relación Linfocitos – Proteína C reactiva (valor p: 0.00039); mostrando una alta asociación tanto para la mortalidad como la severidad. Esto se debe a varios factores, uno de ellos es que ambas variables que conforman este parámetro se correlacionan directamente con el estado proinflamatorio ocasionado por la carga viral del SARS CoV 2, y también se debe a la oscilación en cuanto a la elevación de sus valores propia de la evolución misma de la enfermedad, y del ciclo de la misma proteína C reactiva. Así mismo, su asociación directa con la edad creó un modelo más sólido para demostrar su utilidad a lo largo del tiempo como predictor de severidad y mortalidad en pacientes con COVID – 19; la potenciación de este modelo asociado con la edad se debe a que conforme aumenta esta, el riesgo de aparición de complicaciones y mortalidad se eleva.

Bajo este contexto y por lo antes explicado, estos parámetros se mantienen en constante evolución y estudio, por lo que es importante recalcar que estos cambios son dinámicos durante la evolución de la enfermedad, lo que no los descarta al 100% como parámetros útiles para la predicción de severidad y mortalidad, ya que como se mencionó antes el contexto es muy cambiante. Esto puede evidenciar

ciertas limitaciones que distorsionen la evaluación de cada intervención terapéutica temprana, en especial en estudios retrospectivos. También es importante recalcar que este tipo de pruebas son económicas, de rápido acceso y que se pueden emplear principalmente en entornos de recursos limitados, facilitando el tiempo de respuesta y evitando el retraso en el tratamiento.

Las limitaciones encontradas en este estudio radicarón en la exclusión de las comorbilidades asociadas a los pacientes diagnosticados con COVID – 19, además de la nula información que se tuvo acerca de si los pacientes recibieron tratamiento farmacológico previo al ingreso hospitalario o no; la importancia de este último punto radica en que, aquellos pacientes que recibieron tratamiento previo al ingreso hospitalario puede generar alteraciones en los resultados de laboratorio considerados como “exámenes de ingreso”, como efecto secundario de los mismos medicamentos, principalmente si estos medicamentos administrados han sido glucocorticoides u antibióticos, ya que estos podrían enmascarar valores más elevados.

Reafirmamos que para seguir actuando a tiempo en esta pandemia de la COVID 19 vivida, o en cualquier otra situación de esta magnitud a futuro, aún queda mucho camino por recorrer, el estado epidemiológico es cambiante, por ello las medidas diagnósticas adoptadas, también deberían serlas, y así actuar con rapidez frente a situaciones emergentes en este contexto, por ello es indispensable continuar trabajando.

VI. CONCLUSIONES

- De los resultados esperados en este estudio, se encontró que los parámetros hematológico – inflamatorios de Neutrófilo/Plaquetas (NPR) y de Linfocitos/Monocitos (LMR), no mostraron resultados positivos en la población muestra, por ende, no se encontró asociación en la predicción de mortalidad y severidad.
- El parámetro hematológico – inflamatorio Plaquetas/Linfocitos (PLR), mostró resultados positivos escasos, por lo cual no se encontró asociación para la predicción de mortalidad y severidad, sin embargo, no se descarta su utilidad a posteriori.
- De los parámetros hematológico – inflamatorios planteados en este estudio, el más relevante e influyente para la predicción de la mortalidad y severidad en pacientes adultos con COVID 19, fue el parámetro de Linfocitos – Proteína C reactiva.
- El modelo de predicción del parámetro LCR + Edad asociado a la mortalidad por COVID 19 demostró presentar una sensibilidad de 65%, especificidad 78%, valor predictivo positivo 82%, un valor predictivo negativo 59% y una prevalencia del 61%
- El modelo de predicción del parámetro LCR + Edad asociado a la severidad por COVID 19 demostró presentar una sensibilidad de 86%, especificidad 67%, valor predictivo positivo 72%, un valor predictivo negativo 84% y una prevalencia del 49%.
- Al demostrar la utilidad de uno de los parámetros en estudio, permite demostrar que se puede tener una prueba económica y de fácil acceso, en entornos de recursos limitados, que permita ganar tiempo para iniciar un manejo oportuno en cuanto a la evolución de la enfermedad.

VII. RECOMENDACIONES

- Por los antecedentes vividos durante esta pandemia, en Perú, es indispensable considerar que el uso de estos parámetros permitirá tener un mejor manejo clínico – predictivo y a su vez enfocar y disminuir el tiempo de tratamiento de cada paciente de acuerdo con el grado de severidad, ya que permitirá abordar al paciente desde su ingreso, teniendo un adecuado pronóstico sobre la evolución de este.
- La implementación de estos parámetros permitirá su uso en todo tipo de establecimientos de salud incluyendo aquellos de recursos limitados, lo cual, para la realidad de nuestro sistema de salud, permitiría abarcar un mayor porcentaje de la población.
- Al ser una prueba más rentable y económica, a comparación del perfil de exámenes solicitados para pacientes con COVID 19 que se ha venido empleando, permite una mayor accesibilidad a los mismos y concomitantemente una respuesta más rápida para el diagnóstico y manejo de la enfermedad.
- La empleabilidad de estos parámetros al ingreso inmediato del paciente a emergencias permite evitar las hospitalizaciones innecesarias abordando adecuadamente al paciente y estableciendo un adecuado pronóstico, y evolución de la enfermedad y mejorando los criterios para la hospitalización.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Waleed RM, Sehar I, Iftikhar W, Khan HS. Hematologic parameters in coronavirus infection (COVID-19) and their clinical implications. Discoveries (Craiova) [Internet]. [citado 21 de abril de 2021];8(4). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7585459/>
2. Słomka A, Kowalewski M, Żekanowska E. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Short Review on Hematological Manifestations. Pathogens [Internet]. 20 de junio de 2020 [citado 21 de abril de 2021];9(6). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7350358/>
3. Wang C, Deng R, Gou L, Fu Z, Zhang X, Shao F, et al. Preliminary study to identify severe from moderate cases of COVID-19 using combined hematology parameters. Ann Transl Med. mayo de 2020;8(9):593.
4. Gao Y, Li T, Han M, Li X, Wu D, Xu Y, et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. J Med Virol [Internet]. 10 de abril de 2020 [citado 21 de abril de 2021]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7228247/>
5. Eissa M, Shaarawy S, Abdellateif MS. <p>The Role of Different Inflammatory Indices in the Diagnosis of COVID-19</p>. IJGM. 8 de noviembre de 2021;14:7843-53.
6. Velazquez S, Madurga R, Castellano JM, Rodriguez-Pascual J, de Aguiar Diaz Obregon SR, Jimeno S, et al. Hemogram-derived ratios as prognostic markers of ICU admission in COVID-19. BMC Emergency Medicine. 27 de julio de 2021;21(1):89.
7. Simadibrata DM, Pandhita BAW, Ananta ME, Tango T. Platelet-to-lymphocyte ratio, a novel biomarker to predict the severity of COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. Journal of the Intensive Care Society. 1 de febrero de 2022;23(1):20-6.

8. Sharif F, Khan S, Junaid A, Jahangir S, Saeed M, Ijaz M, et al. Early hematological indicators of severe COVID-19 disease in hospitalized patients: Data from a South Asian population. *Int J Lab Hematol*. 9 de abril de 2021;
9. Alnor A, Sandberg MB, Toftanes BE, Vinholt PJ. Platelet parameters and leukocyte morphology is altered in COVID-19 patients compared to non-COVID-19 patients with similar symptomatology. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 9 de marzo de 2021;0(0):1-5.
10. Agbuduwe C, Basu S. Haematological manifestations of COVID-19: From cytopenia to coagulopathy. *Eur J Haematol*. noviembre de 2020;105(5):540-6.
11. Prozan L, Shusterman E, Ablin J, Mitelpunkt A, Weiss-Meilik A, Adler A, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in COVID-19 compared with Influenza and respiratory syncytial virus infection. *Sci Rep*. 2 de noviembre de 2021;11(1):21519.
12. Sarkar S, Kannan S, Khanna P, Singh AK. Role of platelet-to-lymphocyte count ratio (PLR), as a prognostic indicator in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. enero de 2022;94(1):211-21.
13. Asan A, Üstündağ Y, Koca N, Şimşek A, Sayan HE, Parildar H, et al. Do initial hematologic indices predict the severity of COVID-19 patients? *Turk J Med Sci*. 26 de febrero de 2021;51(1):39-44.
14. Asghar MS, Khan NA, Haider Kazmi SJ, Ahmed A, Hassan M, Jawed R, et al. Hematological parameters predicting severity and mortality in COVID-19 patients of Pakistan: a retrospective comparative analysis. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 10(6):514-20.
15. Blomme S, Smets L, Ranst MV, Boeckx N, Laer CV. The influence of COVID-19 on routine hematological parameters of hospitalized patients. *Acta Clinica Belgica*. 4 de septiembre de 2020;0(0):1-6.
16. Zhang W, Li L, Liu J, Chen L, Zhou F, Jin T, et al. The characteristics and predictive role of lymphocyte subsets in COVID-19 patients. *Int J Infect Dis*. 2020;99:92-9.
17. Cortés Cortés ME, Mur Villar N, Iglesias León M, Cortés Iglesias M, Cortés Cortés ME, Mur Villar N, et al. Algunas consideraciones para el cálculo del

tamaño muestral en investigaciones de las Ciencias Médicas. *MediSur*. octubre de 2020;18(5):937-42.

18. Inferencia estadística: estimación del tamaño muestral [Internet]. [citado 21 de abril de 2021]. Disponible en: <https://evidenciasenpediatria.es/articulo/7582/inferencia-estadistica-estimacion-del-tamano-muestral>
19. Hormanstorfer M, Borodowski H, Nelson K, Patrosso MJ, Kolland I, Italiano L, et al. Prognostic value of static and dynamic biomarkers in COVID-19 patients: a prospective cohort study. *Rev Esp Quimioter*. 2021;34(4):308-14.
20. Qi Y, Jia J, Li H, Wan N, Zhang S, Ma X. Lymphocyte–monocyte–neutrophil index: a predictor of severity of coronavirus disease 2019 patients produced by sparse principal component analysis. *Virol J*. 4 de junio de 2021;18:115.
21. Bal T, Dogan S, Cabalak M, Dirican E. Lymphocyte-to-C-reactive protein ratio may serve as an effective biomarker to determine COVID-19 disease severity. *Turkish Journal of Biochemistry*. 1 de febrero de 2021;46(1):23-8.
22. Declaracion-Helsinki-2013-Esp.pdf [Internet]. [citado 25 de abril de 2019]. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-investigacion/fd-evaluacion/fd-evaluacion-etica-investigacion/Declaracion-Helsinki-2013-Esp.pdf>
23. ley26842.pdf [Internet]. [citado 16 de abril de 2019]. Disponible en: <http://www.essalud.gob.pe/transparencia/pdf/publicacion/ley26842.pdf>
24. CÓDIGO DE ÉTICA Y DEONTOLOGÍA. :18.
25. NA., O. (1998). Sample size calculations in studies of test accuracy. En O. NA, Sample size calculations in studies of test accuracy. (págs. 7:371-92.). *Statistical Methods in Medical Research*.
26. Ballaz, S. et al. (2021). Common laboratory tests as indicators of COVID-19 severity on admission at high altitude: a single-center retrospective study in Quito. (ECUADOR). <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/cclm-2021-0156/html#Vancouver>

27. Sánchez, N. et al. (2021). Parámetros de laboratorio clínico en pacientes con la COVID-19. <https://revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/article/view/1171/910>
28. Acosta, G. et al. (2020) Caracterización de pacientes con COVID-19 grave atendidos en un hospital de referencia nacional del Perú. <https://rpmesp.ins.gob.pe/index.php/rpmesp/article/view/5437/3713>
29. Liu, Y. et al. (2020). Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. <https://europepmc.org/backend/ptpmcrender.fcgi?accid=PMC7237880&blobtype=pdf>
30. Lagunas, F. (2020). Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. 92(10), pp. 1733-1734. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32242950/>
31. Espinosa, F. (2020). Inmunopatología de la infección por virus SARS CoV 2. Acta Peditr Mex.; 41 (Supl 1): S42 – S50. <https://www.medigraphic.com/pdfs/actpedmex/apm-2020/apms201g.pdf>

3. Cálculo de parámetros hematológico-inflamatorios

PARÁMETROS HEMATOLÓGICO - INFLAMATORIOS	VALOR CALCULADO	REGISTRO DE PUNTAJE	
		0: Normal	1: Elevado
NPR			
LMR			
PLR			
LCR			