

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA HUMANA



**PROYECTO DE INVESTIGACION PARA OBTENER EL TÍTULO DE SEGUNDA
ESPECIALIDAD PROFESIONAL DE MÉDICO ESPECIALISTA EN
PATOLOGIA CLINICA**

**Índice neutrófilo/linfocito como factor predictor de severidad en pacientes con
COVID-19**

**Área de investigación:
Medicina Humana**

**Autora:
KARLA LUCIA NOVOA PÉREZ**

**Asesor:
Dr. Carlos E. Esquerre Aguirre
Código ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5263-8418>**

**TRUJILLO – PERÚ
2021**

I. DATOS GENERALES

1. TÍTULO DEL PROYECTO:

Índice neutrófilo/linfocito como factor predictor de severidad en pacientes con COVID-19

2. LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:

Ciencias Clínicas: Patología Clínica

3. TIPO DE INVESTIGACIÓN:

3.1. De acuerdo a la orientación o Finalidad: Aplicada

3.2. De acuerdo a la técnica de contrastación: Observacional

4. UNIDAD ACADÉMICA:

Postgrado en Patología Clínica

5. EQUIPO INVESTIGADOR:

5.1. Autora: Karla Lucia Novoa Pérez

5.2. Asesor: Dr. Carlos E. Esquerre Aguirre

6. INSTITUCIÓN Y LUGAR DONDE SE DESARROLLARÁ EL PROYECTO:

Hospital Víctor Lazarte Echegaray, Trujillo, La Libertad

7. DURACIÓN TOTAL DEL PROYECTO:

7.1. Fecha de Inicio: junio 2020

7.2. Fecha de Término: junio 2021

II. PLAN DE INVESTIGACION

1. RESUMEN EJECUTIVO DEL PROYECTO DE TESIS

El presente estudio de pruebas diagnósticas, tiene como finalidad determinar si el Índice neutrófilo / linfocito es factor predictor de severidad en pacientes con diagnóstico de COVID – 19, atendidos en el Servicio de Emergencia del Hospital Víctor Lazarte Echeagaray, Trujillo, durante el periodo junio 2020 – junio 2021.

Para procesar la información se llenará el registro de datos en la ficha de recolección, a partir de la cual se procesarán usando el paquete estadístico SPSS-26.0. El tamaño muestral obtenido es de 1182 pacientes. En el análisis estadístico se determinará "C" donde C es el punto de corte a determinar (en el rango de 3 a 20), y el área bajo la curva ROC del Índice neutrófilo/linfocito; para obtener la prevalencia (P), sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), Índice de validez, razón de verosimilitud positiva y razón de verosimilitud negativa, con un nivel de confianza del 95%.

Todo ello se realizará, tomando en cuenta los principios de investigación con seres humanos de la Declaración de Helsinki II y contará con el permiso del Comité de Investigación y Ética del Hospital Víctor Lazarte Echeagaray, EsSalud, Trujillo.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La actual pandemia de la enfermedad Covid-19, empezó en la Ciudad de Wuhan China el día 31 de diciembre del 2019, donde se registraron una serie de casos de una Infección Respiratoria Aguda de causa desconocida, la cual, en enero del siguiente año se identifica que es producida por una cepa mutante de coronavirus, el SARS-CoV-2 ⁽¹⁾.

Al 14 de febrero del 2020, se habían ya detectado 49 070 casos de COVID-19 confirmados y 1383 muertes, en donde la mayoría de casos eran reportados de China, y ya para el 11 de marzo del 2020 la Organización

Mundial de la Salud (OMS) lo declara como una nueva Pandemia y Emergencia Mundial de Salud Pública, después de haberse notificado casos de contagios en 114 países del mundo ⁽¹⁾.

En abril del 2020 se reportaba en el mundo 1 291 919 casos y 75 873 fallecidos ⁽²⁾. En mayo del 2020, la OMS sitúa a América del Sur como el "nuevo epicentro" de la pandemia ⁽³⁾, y ya para junio del 2021 Sudamérica contaba con 31 600 000 casos, en donde Brasil alcanzó los 17 927 928 casos y 501 825 fallecidos, Argentina 4 268 789 casos y 89 403 fallecidos, y Perú 2 029 625 casos y 190 425 fallecidos ⁽²⁾.

Según la OMS la mayor parte de los pacientes con COVID-19 presentan cuadro leve (40%) y moderado (40%); y en menor proporción un cuadro grave (15%) con requerimiento de terapia oxigenatoria y crítico (5%) asociado a complicaciones como insuficiencia respiratoria, síndrome de distrés respiratorio agudo, shock séptico, tromboembolia o falla multiorgánica ⁽⁴⁾.

En todo el mundo, Perú tiene una de las tasas de mortalidad por infección más altas de COVID-19 y su ciudad capital, Lima, acumula aproximadamente el 50% de los casos diagnosticados en el país ⁽⁵⁾. En un Hospital de Arequipa, se obtuvo que del 100% de casos hospitalizados el 83.69% fueron casos moderados y 16.31% fueron casos severos; y que la tasa de severidad fue de 27.87% en los pacientes hospitalizados por COVID-19 en dicho nosocomio ⁽⁶⁾. En la ciudad de Trujillo, a la actualidad existen 81,381 casos, con una letalidad del 12% y el 25% de la población se encuentra en el nivel de riesgo muy alto, el 36% en el nivel alto, el 23% en nivel medio y solo 16% en nivel bajo ⁽⁷⁾.

A la actualidad, existen marcadores de severidad que tienen valor de predicción, que permiten la toma de decisión en el tratamiento del paciente crítico. Dentro de ellos tenemos la fiebre persistente, PCR, Ferritina, Linfopenia, Plaquetopenia, IL-6, Dímero D, LDH, Troponina T, Tiempo de protrombina, Fibrinógeno, Tomografía axial computarizada y la ecografía pulmonar ⁽⁸⁾. Sin embargo, se vienen estudiando novedosos marcadores pronósticos en COVID-19, como el índice neutrófilo/linfocito, que según

algunos estudios publicados es un marcador de inflamación subclínica y su elevación puede predecir enfermedad severa en estos pacientes ⁽⁹⁾.

El Hospital Víctor Lazarte Echegaray es un nosocomio que recibe pacientes con COVID-19, de los cuales solo se hospitalizan los casos moderados y severos, por lo que es importante avanzar en el manejo de esta enfermedad, no solo utilizando las pruebas de detección de nuevos casos sino aplicando estudios adicionales a los pacientes confirmados con el virus y de esta manera conocer la evolución o el grado de severidad al que podrá llegar, con la finalidad de direccionar los pacientes hacia áreas de mayor control como las unidades de cuidados intermedios o unidades de cuidados intensivos.

En nuestro medio existen dificultades para la adquisición de estos marcadores laboratoriales por sus altos costos y menor disponibilidad en el mercado. De ellos, el Índice neutrófilo/ linfocito, se encuentra al alcance por su bajo costo en todos los centros prestacionales de salud, por esta razón nos planteamos el siguiente problema.

Formulación del problema:

¿Es el Índice neutrófilo/linfocito un factor predictor de severidad en pacientes con COVID-19, atendidos en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray, en el periodo comprendido entre junio 2020 y junio 2021?

3. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

El Índice neutrófilo / linfocito, con abreviatura INL, no es más que la división entre el número absoluto de neutrófilos y el número absoluto de linfocitos. Este es uno de los múltiples parámetros leucocitarios que ha mostrado asociación con diversas situaciones como riesgo cardiovascular, disfunción endotelial sistémica ⁽¹⁰⁾, mortalidad en shock séptico ⁽¹¹⁾, mal pronóstico en tumores sólidos ⁽¹²⁾ y recientemente con enfermedad severa en pacientes infectados con COVID-19 ⁽¹³⁾.

Ponti et al, realizaron una revisión con la finalidad de informar el estado actual de los conocimientos sobre los biomarcadores conocidos de la

infección por COVID-19, y mencionan que para los pacientes con COVID-19 se ha demostrado que el INL es un factor de riesgo independiente de enfermedad grave. 50 pacientes (75.8%) con progresión de la enfermedad durante la hospitalización tenían un INL ≥ 2.973 , lo que puede indicar la gravedad de la infección por COVID-19. El análisis logístico binario identificó un INL elevado (riesgo de peligro de 2.46, intervalo de confianza del 95%: 1.98 – 4.57) como un factor independiente para un resultado clínico deficiente de COVID-19, que fue confirmado por un metaanálisis que informó que los valores de INL aumentaron significativamente en pacientes con COVID - 19 grave ⁽¹⁴⁾.

En un estudio de cohorte retrospectivo, realizado por Basbus et al, se evaluó el índice neutrófilo/ linfocito como factor pronóstico de COVID-19. Fueron evaluados 131 pacientes con COVID-19, de los cuales el 54% fueron hombres y la edad media fue de 52 años. El 81% de los pacientes graves y el 33% de los pacientes leves presentaron un INL ≥ 3 , además se obtuvo que un INL ≥ 3 mostraba asociación con COVID-19 grave ($p < 0.001$), con una sensibilidad de 81%, especificidad de 67%, valor predictivo positivo de 32%, valor predictivo negativo de 95%, índice de probabilidad positivo de 2.47 e índice de probabilidad negativo de 0.28. La mortalidad fue del 7%, en donde 7 de los 9 pacientes fallecidos tuvo un INL ≥ 3 . Este estudio mostro asociación entre un INL ≥ 3 y la evolución desfavorable en pacientes con COVID-19, sin embargo, no presentó valor diagnóstico ya que los valores predictivos positivos, sensibilidad y especificidad fueron relativamente bajos. Finalmente, concluyeron que el INL es un marcador que puede ser utilizado en la evaluación de pacientes con COVID-19, para predecir enfermedad grave en estadios tempranos ⁽⁹⁾.

Orantes et al, realizaron un estudio descriptivo, analítico, retrospectivo; con el fin de demostrar la correlación del índice neutrófilo/linfocito (INL), índice plaqueta/linfocito (IPL) e índice inmunidad/inflamación sistémica (IIIS) con la severidad de COVID-19. Se evaluaron 100 pacientes adultos con diagnóstico de neumonía asociada a COVID- 19, de los cuales 54 fueron hombres y 46 fueron mujeres, con una edad media de $49.4 \pm 19,3$ años. Como resultados obtuvieron que el recuento medio de leucocitos fue

10.103,0 ± 4.289,0 células / mm, de neutrófilos fue 8.509,3 ± 4.216,0 células / mm³ y el de linfocitos fue 1.112,7 ± 585,4 células / mm, y además el recuento medio de leucocitos fue mayor en el grupo de pacientes que fallecieron, pero no fue significativamente diferente: 11.629,6 ± 6.423,6 vs 9.594,1 ± 3.190 (p = 139). Los parámetros hematológicos utilizados para medir la gravedad fueron INL medio de 10,7 ± 10,9, IPL medio de 290,1 ± 229,2 y el IIS medio de 2,6 ± 3,4 x 10³; la media del INL en los pacientes que fallecieron fue 20,4 ± 16,9 y en los que mejoraron fue 7,5 ± 4,9 (p = 0,001), la media del IPL en los pacientes que fallecieron fue 417,1 ± 379,7 y en los pacientes que mejoraron fue 247,7 ± 127,4 (p = 0,038), y la media del SII en los paciente que fallecieron fue 4,8 ± 6,1 mientras que en los pacientes que mejoraron fue 1,9 ± 1,2 (p = 0,030), siendo estos predictores de gravedad en pacientes con COVID-19, y que además reflejan un proceso inflamatorio severo y alteración de la homeostasis del sistema inmunológico que conlleva a cuadros graves y de pronóstico adverso ⁽¹⁵⁾.

En el estudio transversal analítico realizado por Sánchez et al, se buscó establecer el mejor punto de corte de los índices neutrófilo/ linfocito (INL) y linfocito / proteína C reactiva (ILR) para predecir mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19. Analizaron 242 pacientes hospitalizados con COVID-19 grave con una edad media de 55 años, donde las principales comorbilidades fueron diabetes mellitus, hipertensión arterial y cardiopatías. En este estudio se estableció como punto de corte un INL > 12 para predecir mortalidad con 70.27% de sensibilidad, 69.39% de especificidad, 63.41% de valor predictivo positivo, 75.56% de valor predictivo positivo y una precisión de 69.77%, con un área bajo la curva de 0.728. También se obtuvo que, INL > 12 con ILR < 0.03 para predecir mortalidad tuvieron una sensibilidad de 80%, especificidad de 74%, valor predictivo positivo de 46.15% y valores predictivo negativo de 93.02%. A diferencia de otros estudios, en este, el punto de corte fue más alto ya que se buscaba asociación con mortalidad y no con severidad. Finalmente se concluyó que un INL > 12 y un ILR < 0.03 son útiles para evaluar mortalidad en pacientes con COVID-19 grave ⁽¹⁶⁾.

Peñafiel et al, en su estudio de cohorte retrospectivo investigaron la utilidad de los índices neutrófilo/linfocito (INL), monocito/linfocito (IML) y linfocito/plaqueta (ILP) para el pronóstico de mortalidad y necesidad de soporte ventilatorio por COVID-19. Se estudiaron 125 casos, donde el 64% corresponde al sexo masculino con una edad media de 51.6 años. De los índices sanguíneos evaluados se obtuvo la media de INL 12.01, IPL 373.07 e IML 0.442. Un INL > 13 ($p=0.001$) e IML > 0.5 ($p=0.047$) se relacionó con mayor riesgo de muerte, mientras que el IPL no tuvo relación con mortalidad. Ninguno de los factores mencionados aumento el riesgo de soporte ventilatorio, y de todos los factores, el INL fue uno de los principales para predecir complicaciones asociadas a COVID-19 ⁽¹⁷⁾.

Tatum et al, en la revisión que realizaron de registros recopilados prospectivamente de pacientes mayores de 18 años hospitalizados con COVID-19, evaluaron la capacidad predictiva del índice neutrófilo/linfocito (INL) sobre la mortalidad y además hallaron el área bajo la curva ROC con intervalos de confianza del 95%. Estuvieron incluidos 188 pacientes, el 54.8% fueron de sexo femenino con una edad media de 58.7 años. El 95.7% presentaba comorbilidades preexistentes como obesidad, hipertensión arterial y diabetes mellitus. Un INL inicial por encima del valor de corte, se asoció significativamente con intubación al ingreso ($p=0.020$), estancias en UCI significativamente más largas (2.6 vs 1.1, $p = 0.015$) y más días en ventilación mecánica (2.2 frente 0.9 días, $p=0.019$). En el primer día de hospitalización el área bajo la curva para INL fue de 0.651 ($p=0.002$), en el segundo día 0.713 ($p=0.004$) y en el quinto día 0.775 ($p=0.002$), para predecir mortalidad. Se estableció valores de corte óptimos de INL de 4,94 en el primer día, 9.96 en el segundo día y 11.40 en el quinto día de hospitalización. Concluyéndose que, aquellos con un INL elevado por encima del corte tienen mayor riesgo de intubación en el primer día de hospitalización, estadías más prolongadas en UCI y mayor número de días utilizando ventilación mecánica ⁽¹⁸⁾.

Yang et al, realizaron un estudio retrospectivo para evaluar las características clínicas, índice neutrófilo - linfocito (INL), índice neutrófilo linfocito derivado (d-INL) y el índice plaqueta linfocito (IPL) en pacientes

con diagnóstico de COVID – 19. Evaluaron pacientes considerados casos confirmados con COVID-19, fueron 69 casos no graves y 24 casos graves, con una edad media de 58 años. La edad, el recuento de leucocitos, INL, d-INL e IPL de los pacientes graves fueron significativamente más altos que los pacientes no graves, sin embargo, no se encontró valores de referencia de laboratorio unificado para diferenciar la infección grave de la no grave en COVID – 19. Por lo que se obtuvo el área bajo la curva para INL 0.841, d-INL 0.814 e IPL 0.784, los valores de corte óptimos para INL 3.3, d-INL 2.8 e IPL 180.0, la especificidad para INL 0.636, d-INL 0.55 e IPL 0.44, y la sensibilidad para INL 0.88, d-INL 0.84 e IPL 0.77. Obteniéndose que, INL, d-INL e IPL, son factores independientes asociados con la progresión de COVID-19 ⁽¹⁹⁾.

Nalbant et al, en su estudio retrospectivo evaluaron 80 pacientes mayores de 18 años con el objetivo de investigar el índice neutrófilo/ linfocito (INL) y otros marcadores, en el diagnóstico de COVID-19. Fueron positivo para COVID-19, 54 de los 80 casos. La fiebre ($P < 0.001$) y el INL ($P = 0.021$) fueron significativamente más altos mientras que el recuento de linfocitos fue significativamente menor ($P = 0,004$), en los casos positivos en comparación con los casos negativos. La fiebre (AUC: 0.722; $P = 0.001$; IC del 95%: 0.606 a 0.838) y los valores de INL (AUC: 0.660; $P = 0.021$, IC del 95%: 0.538 a 0.783) en el diagnóstico de COVID-19 resultaron ser significativos; en donde la fiebre $\geq 36.8^{\circ}\text{C}$ obtuvo sensibilidad de 66.67%, especificidad de 76.92%, valor predictivo positivo de 86%, valor predictivo negativo de 43%, LR + de 2.98, LR- de 0.43 y prevalencia de 67.5, y el INL ≥ 2.4 obtuvo sensibilidad de 69.01%, especificidad de 65.40%, valor predictivo positivo de 80%, valor predictivo negativo de 50%, LR + de 1.98, LR- de 0.48 y prevalencia de 67.5%, determinándose que, un INL ≥ 2.4 tiene 20.5 veces más probabilidades de tener COVID-19 en comparación con los pacientes cuyo INL era menor, y una temperatura $\geq 36.8^{\circ}\text{C}$ tiene 10.5 veces más probabilidad de tener COVID-19 que los pacientes con valores menores ⁽²⁰⁾.

Shang et al, estudiaron la relación entre los parámetros clínicos y la gravedad de la enfermedad por coronavirus 2019. Se incluyeron 443 casos, 220 hombres y 223 mujeres. Hubo 139 casos en el grupo grave y 304 casos en el grupo no grave. La diferencia de edad, leucocitos, INL (Índice neutrófilo / linfocito), neutrófilos, linfocitos, plaquetas, dímero D, PCR (proteína C reactiva), procalcitonina, LDH, creatinina y albúmina al ingreso entre los dos grupos fueron estadísticamente significativas ($p < 0,05$). Se obtuvo el área bajo la curva de: INL 0.737 con un umbral óptimo ≥ 4.283 (sensibilidad 56.3%, especificidad 83.7%), PCR 0,734 con un umbral óptimo $\geq 38,55$ (sensibilidad 54,8%, especificidad 82,6%) y plaquetas 0,634 con un umbral óptimo $\leq 177,5$ (sensibilidad 50,8%, especificidad 73,6%). Mostrando que INL (OR: 1,222) al igual que PCR (OR: 1,017) eran factores de riesgo independientes, y las plaquetas (OR: 0,995) eran factor protector independiente, para COVID-19 grave ⁽²¹⁾.

Zeng et al, en su estudio de cohorte prospectivo de 352 pacientes hospitalizados con COVID-19, obtuvieron que el INL fue mayor en pacientes con deterioro que en aquellos sin deterioro (5.33 frente a 2.14, $P < 0.001$), y mayor en pacientes graves que en aquellos no graves (con shock 6.19 frente a sin shock 2.25, $P < 0.001$; muerte 7.19 frente a supervivencia 2.25, $P < 0.001$). Además, el INL medido al ingreso hospitalario tuvo un valor alto para predecir el deterioro de la enfermedad, el shock y la muerte (todas las áreas bajo la curva > 0.80). La sensibilidad de un INL ≥ 2.6937 para predecir el deterioro subsiguiente de la enfermedad, el shock y la muerte fue del 82.0% (intervalo de confianza del 95%, 69.0 a 91.0), 93.3% (68.0 a 100) y 92.9% (66.0 a 100), y los valores predictivos negativos fueron 95.7% (93.0 a 99.2), 99.5% (98.6 a 100) y 99.5% (98.6 a 100), respectivamente. Concluyéndose que, el INL al ingreso predice eficazmente la presencia posterior de deterioro de la enfermedad y de gravedad en pacientes con COVID-19 ⁽²²⁾.

Zahorec R et al, realizaron un estudio de revisión donde mencionan que una forma leve de la enfermedad por COVID-19 se asocia con un recuento de leucocitos y un INL normales, o incluso con una leucopenia $< 4.0 \times 10^9 / \mu\text{l}$ y un INL inferior < 1.2 . Los casos graves se asocian a leucocitosis y a

valores de INL elevados ≥ 3.13 (Liu et al, 2020), o ≥ 5.0 (Song et al, 2020). La evolución grave de la COVID-19 se asocia a un aumento de los valores de INL y dímero D durante los primeros 14 días y se complica con el desarrollo del síndrome respiratorio agudo severo (SARS). El INL puede utilizarse solo o conjuntamente con biomarcadores como dímero D, ferritina, troponinas, PCR, PCT e IL-6, para el pronóstico de la COVID-19 ⁽²³⁾.

Chan et al, en la revisión bibliográfica que realizaron, obtuvieron que tanto el INL como el IPL, sirven como marcadores pronósticos independientes para diferenciar enfermedad grave por COVID -19, de la no grave. Permitiendo así el reconocimiento, clasificación temprana de la enfermedad, y el inicio oportuno del tratamiento ⁽²⁴⁾.

Téllez et al, evaluaron 54 pacientes adultos con COVID-19 y demostraron un ratio linfocito - neutrófilo (LNR) menor de 0.088 (sensibilidad 85% y especificidad 74.19%) y un ratio neutrófilo - monocito (RMN) mayor de 17.75 (sensibilidad 89.47% y especificidad 80 %) al ingreso pueden predecir con precisión la mortalidad de los pacientes con diagnóstico de COVID-19 grave. También obtuvieron que tanto la RMN como la LNR son mejores predictores de mortalidad relacionada con COVID-19 grave que otros marcadores como el dímero D, ferritina, PCR, troponina I, LDH y procalcitonina. Y que la RMN es significativamente más sensible y específica que la LNR. Con estos datos pudieron proponer un nuevo triaje basándose en RMN y LNR, para estimar el riesgo de muerte intrahospitalaria en pacientes críticamente enfermos y admitirlos de manera rápida en Unidades de Cuidados intensivos y reducir así la mortalidad ⁽²⁵⁾.

Vega et al, en la primera encuesta de base poblacional para SARS-CoV-2 en Lima, estimaron un 20.8 % y un 25.2% , de seroprevalencia y prevalencia respectivamente, después del primer pico. Además, se encontró, que el nivel socioeconómico bajo, las viviendas superpobladas y en personas con contacto presunto o confirmado, la seroprevalencia fue mayor ⁽⁴⁾.

4. JUSTIFICACION DEL PROYECTO

En nuestro hospital, a los pacientes que ingresan con diagnóstico de COVID-19 se le solicitan diversos estudios complementarios de laboratorio, para valorar la severidad de la enfermedad. Sin embargo, dentro de todos los marcadores que evalúan, el índice neutrófilo/linfocito no es tomado en cuenta, debido a que, en la actualidad no se tiene un estudio local que lo respalde, y porque no se ha establecido en nuestra población el punto de corte óptimo de este índice.

Durante toda la emergencia sanitaria por COVID-19, en el laboratorio de nuestro hospital, hemos tenido dificultad para tener disponibilidad y accesibilidad a los distintos marcadores que se emplean para evaluar severidad en estos pacientes, debido a la mayor demanda. A pesar de ello, el hemograma completo, es el único que se ha tenido disponible durante toda la pandemia.

Por tal motivo, se justifica realizar este estudio de investigación, ya que, el índice neutrófilo/linfocito es un marcador fácil de calcular a partir de un hemograma completo al ingreso del paciente, el cual puede ser obtenido sin mayor dificultad en nuestro laboratorio, sumándole a ello su bajo costo y disponibilidad.

De lograr, comprobar que el índice neutrófilo/linfocito es predictor de severidad en pacientes con diagnóstico de COVID-19, se podría incorporar este parámetro dentro de los protocolos de atención de pacientes con COVID-19 en el hospital, y así mejorar del flujo de atención, direccionando a los pacientes a áreas de mayor control.

5. OBJETIVOS:

a. Objetivo General:

- Analizar si el Índice neutrófilo/linfocito es factor predictor de severidad en pacientes con COVID-19

b. Objetivos específicos:

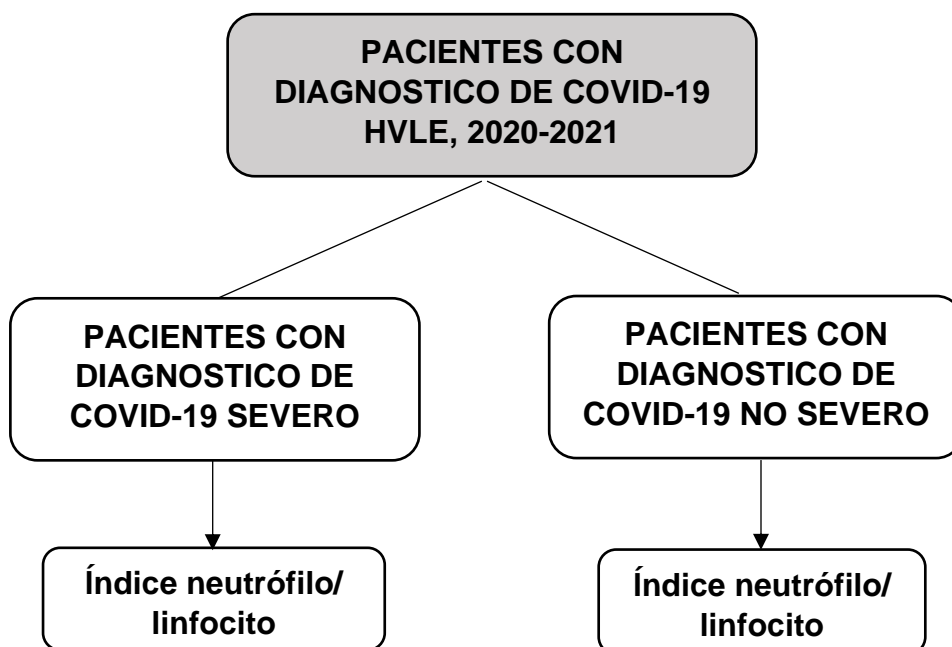
- Establecer el punto de corte y área bajo la curva del Índice neutrófilo/linfocito como factor predictor de severidad en pacientes con COVID-19
- Determinar la sensibilidad y especificidad del Índice neutrófilo/linfocito como factor predictor de severidad en pacientes con COVID-19
- Determinar el valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del Índice neutrófilo/linfocito como factor predictor de severidad en pacientes con COVID-19

6. HIPÓTESIS:

El Índice neutrófilo/linfocito es factor predictor de severidad en pacientes con COVID-19

7. MATERIAL Y MÉTODO:

- a. Diseño de estudio:** Observacional, Retrospectivo, Descriptivo, transversal, de pruebas diagnósticas



b. Población, muestra y muestreo:

Población:

Pacientes con COVID-19 atendidos en el Servicio de Emergencia del hospital Víctor Lazarte Echegaray, Essalud, Trujillo; durante el periodo junio 2020 – junio 2021, que cumplen con los criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión:

- Pacientes de sexo femenino, con diagnóstico de COVID-19
- Pacientes de sexo masculino, con diagnóstico de COVID-19
- Pacientes mayores de 17 años de edad

Criterios de exclusión:

- Pacientes sin hemograma a su ingreso

Muestra y Muestreo:

Unidad de análisis:

Pacientes con diagnóstico de COVID-19 en el Servicio de Emergencia del Hospital Víctor Lazarte Echegaray, EsSalud, Trujillo, durante el periodo junio 2020 – junio 2021, y que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión.

Unidad de muestro:

Historia clínica de cada paciente con diagnóstico de COVID-19 en Servicio de Emergencia del Hospital Víctor Lazarte Echegaray de Trujillo, durante el periodo junio 2020 – junio 2021

Tamaño de muestra:

Se aplicará la siguiente con la finalidad de hallar el tamaño de muestra:

$$n = \frac{[Z^2 S (1 - S)]/D^2}{P}$$

Donde:

Z= 1.96 valor normal al 95% de confianza

S = 0.81 % sensibilidad del índice neutrófilo/ linfocito ⁽⁹⁾

P = 0.20 prevalencia de COVID-19 ⁽⁴⁾

D= 0.05 precisión con la que se desea estimar la sensibilidad

Reemplazamos:

$$n = \frac{[1.96^2 * 0.81 * (1 - 0.81)]}{0.05^2} / 0.20$$

$$n = 1182$$

Por lo tanto, como resultado obtenemos 1182 pacientes con diagnóstico de COVID-19

c. Definición Operacional de Variables:

Variable	Definición operacional	Tipo	Escala de medición	Indicador	Índice
Índice neutrófilo/linfocito	El recuento absoluto de neutrófilos dividido entre el recuento absoluto de linfocitos, obtenidos del hemograma de ingreso; para valorar severidad en pacientes con COVID-19	Cualitativa	Nominal	Si No	≥ 3 (Si) <3 (No)
COVID-19 severo	Toda persona con infección respiratoria aguda, con dos o más de los siguientes: - Frecuencia respiratoria mayor de 22 respiraciones por minuto o PaCO ₂ menor de 32 mmHg - Alteración del nivel de conciencia - Presión arterial sistólica menor de 100 mmHg o PAM menor de 65 mmHg - PaO ₂ menor de 60 mmHg o PaFi menor de 300 - Uso de musculatura accesoria - Lactato sérico mayor 2 mosm/L ⁽²⁶⁾ .	Cualitativa	Nominal	Severo No severo	≥ 2 (Si) <2 (No)

d. Procedimientos y Técnicas:

- Se solicitará autorización al director del Hospital Víctor Lazarte EcheGARAY – Trujillo, para la revisión de historias clínicas y la búsqueda de datos en el Sistema de Gestión Hospitalaria que maneja la institución
- Tomaremos los datos de los pacientes en estudio del Hospital Víctor Lazarte EcheGARAY – Trujillo, durante el periodo de junio 2020 – junio 2021, teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión.
- Los datos se registrarán en una hoja de recolección de datos elaborada por la autora.

e. Plan de Análisis de datos:

El registro de datos que se obtendrán de las hojas de recolección, serán procesados empleando el programa SPSS 26.0, previa elaboración de base de datos en el programa EPIDAT. Los resultados serán presentados en cuadro de doble entrada con el número de casos en cifras absolutas y porcentuales. Se adjuntará gráficos de barras para facilitar la comprensión de los resultados. En el análisis estadístico se determinará "C", donde C es el punto de corte a determinar (en el rango de 3 a 20), y el área bajo la curva ROC, del Índice neutrófilo/linfocito; para obtener la prevalencia (P), sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), Índice de validez, razón de verosimilitud positiva y razón de verosimilitud negativa, con un nivel de confianza del 95%.

f. Aspectos éticos:

- En el estudio se tomará en cuenta los principios de investigación con seres humanos de la Declaración de Helsinki II ⁽²⁷⁾ y del código de ética y deontología del Colegio Médico del Perú ⁽²⁸⁾. También contará con el permiso del Comité de Investigación y Ética del Hospital Víctor Lazarte EcheGARAY, EsSalud, Trujillo.

8. CRONOGRAMA DE TRABAJO

ETAPAS	2020						2021						
	J	A	S	O	N	D	E	F	M	A	M	J	
REVISION BIBLIOGRAFICA	—												
ELABORACION DEL PROYECTO	—												
CAPTACION DE DATOS			—										
ANÁLISIS DE DATOS										—			
INFORME FINAL												—	

9. PRESUPUESTO DETALLADO

NATURALEZA DEL GASTO	RUBRO	CANTIDAD	COSTO UNITARIO	COSTO TOTAL
6.1 MATERIALES				
6.1.1	Papel Bond A4	2 millares	S/. 25.00	S/. 50.00
6.1.2	Lapiceros	4	S/. 2.00	S/. 8.00
6.1.3	Correctores	4	S/. 3.00	S/. 12.00
6.1.4	Grapas	1	S/. 4.00	S/. 4.00
6.1.5	Archivadores	5	S/. 6.00	S/. 30.00
6.1.6	Memoria USB 8 G	1	S/. 50.00	S/. 50.00
6.2 SERVICIOS				
6.2.1	Fotocopiado	400	S/. 0.10	S/. 40.00
6.2.2	Anillados	6	S/. 2.50	S/. 18.00
6.2.3	Pasajes	20	S/. 7.00	S/. 140.00
6.2.4	Impresiones	300	S/. 0.30	S/ 90.00
			TOTAL	S/ 442

10. LIMITACIONES:

Autofinanciado

11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. OPS. Actualización epidemiológica Nuevo coronavirus (COVID-19). Disponible en: https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&alias=51758-14-de-febrero-de-2020-nuevo-coronavirus-covid-19-actualizacion-epidemiologica-1&category_slug=2020-alertas-epidemiologicas&Itemid=270&lang=es
2. OMS. Geo-Hub COVID-19 - Information System for the Region of the Americas . Disponible en: <https://paho-covid19-response-who.hub.arcgis.com/pages/49973f7f2f784fbb818faf8d3345387d>
3. Canchari CR, Chuquineyra BC, Bustamante SCH. Asociación entre la pandemia de COVID-19 y las tendencias de búsqueda en internet en Latinoamérica. Rev. cuba. inf. cienc. Salud. 2020;31(4): e1663
4. OMS. Manejo Clínico de la COVID-19: orientaciones provisionales. 2020
5. Vega MR, Cabezas GS, Cardenas F, Martel K, Valle A, et al. SARS-CoV-2 prevalence associated to low socioeconomic status and overcrowding in an LMIC megacity: A population-based seroepidemiological survey in Lima, Peru. EClinicalMedicine 34 (2021) 100801
6. Veliz Medina, RC. (2021). Características clínico-epidemiológicas de los pacientes con COVID-19 moderado y severo a su ingreso, en el Hospital Carlos Alberto Seguin Escobedo durante el mes de marzo del año 2021, Arequipa-Perú. [Tesis para optar título profesional de médico cirujano]. Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa.
7. CENEPRED. Escenario de riesgo por COVID-19, Ciudad de Trujillo. 2021.

8. MINSA. Documento Técnico Manejo de personas afectadas por COVID-19 en áreas de atención crítica. 2020
9. Basbus L, Lapidus M, Martingano I, Puga M, Pollán J. Índice Neutrófilo-Linfocito como Factor Pronóstico de COVID-19. ISSN. 2020; Vol. 80 (Supl. III): 31-36
10. Urbistondo DM, Beltrán A, Beloqui O, Huerta A. El Índice neutrófilo/linfocito como marcador de disfunción sistémica endotelial en sujetos asintomáticos. *Nefrología*. 2016;36(4):397–403
11. Diaz JL, Carillo PG, González MH, Aguilera AL. Delta de índice neutrófilo linfocitario como marcador de mortalidad en pacientes con diagnóstico de choque séptico en unidad de cuidados intensivos. *Acta Colomb Cuid Intensivo*. 2020; xxx(xx):xxx---xxx
12. Templeton AJ, McNamara MG, Segura B, Badillo FV, Aneja P, et al. Prognostic Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2014 29; 106 (6): dju124
13. Liu JY, Liu Y, Xiang P, Pu L, Xiong HF, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *Transl Med*. 2020; 18:206
14. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2020;57(6):389-399
15. Orantes LD, Méndez SG, Hernández SH. Neutrophil-To-Lymphocyte ratio, Platelet-To-Lymphocyte ratio and Systemic Immune-Inflammation index in Patients With COVID-19- Associated Pneumonia. *Gac Med Mex*. 2020; 156: 527-531

16. Sánchez AA, Ríos RG, Minutti PA, García MN, García CC, et al. Asociación de los Índices Neutrófilo/Linfocito y Linfocito/Proteína C Reactiva con mortalidad por COVID-19. *Gac Med Mex.* 2020; 156:563-568
17. Peñafiel CO, González BS, López EF, Flores FG, Vásquez LH, 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: 413-419
18. Tatum D, Taghavi S, Houghton A, Stover J, Toraih E, Duschesne J. Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio and Outcomes in Louisiana COVID-19 Patients. *Shock.* 2020; Vol. 54, No. 5: 652–658
19. Yang AP, Liu JP, Tao WQ, Li HM. The Diagnostic and Predictive Role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 Patients. *Int Immunopharmacol.* 2020; 84: 106504
20. Nalbant A, Kaya T, Varim C, Yaylaci S, Tamer A, Cinemre H. Can The Neutrophil/Lymphocyte Ratio (NLR) Have A Role in The Diagnosis Of Coronavirus 2019 Disease (COVID-19)? *Rev Assoc Med Bras.* 2020; 66(6):746-751
21. Shang W, Dong J, Ren Y, Tian M, Li W, et al. The value of clinical parameters in predicting the severity of COVID-19. *J Med Virol.* 2020; 92:2188–2192
22. Zeng, ZY., Feng, SD., Chen, GP. et al. Predictive value of the neutrophil to lymphocyte ratio for disease deterioration and serious adverse outcomes in patients with COVID-19: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2021; 21: 80
23. Zahorec R, Hulin I, Zahorec P. Rationale Use of Neutrophil-to-Lymphocyte ratio for early Diagnosis and Stratification of COVID-19. *Bratisl Med J* 2020; 121 (7): 466-470

24. Chan AS, Rout A. Use of Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios in COVID-19. *J Clin Med Res.*2020; 12(7): 448-453
25. Téllez SR, García LM, Rebollo CF, Flores FA, Suárez RA, et al. The Neutrophil-to-Monocyte Ratio and Lymphocyte-to-Neutrophil Ratio at Admission Predict In-Hospital Mortality in Mexican Patients with Severe SARS-CoV-2 Infection (Covid-19). *Microorganisms.* 2020; 8(10): 1560
26. MINSA. Documento Técnico Prevención y Atención de personas afectadas por COVID-19 en el Perú. 2020
27. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, 2008
28. Código de Ética y Deontología. Colegio Médico del Perú, 2007

12. ANEXOS:

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

“ÍNDICE NEUTRÓFILO/LINFOCITO COMO FACTOR PREDICTOR DE SEVERIDAD EN PACIENTE CON COVID-19”

Fecha:

Ficha N°:

A. DATOS GENERALES:

- Numero de HC:
- Apellidos y Nombres:
- Procedencia:
- Teléfono:
- Edad:
- Género: Masculino () Femenino ()

B. EXAMENES AUXILIARES:

- Neutrófilos:
- Linfocitos:
- Índice neutrófilo/linfocito:

C. DIAGNOSTICO:

- Según Clasificación clínica: