

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



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

Índice de neutrófilos/linfocitos a la llegada a emergencia e ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos como predictor de mortalidad en pacientes con COVID-19 severo

Área de investigación:

Enfermedades no transmisibles

Autor:

Moreno Nuñez, Rosangela Simone

Jurado calificador:

Presidente: Geldres Alcántara, Tomas Fernando

Secretario: Rodríguez Montoya, Ronald Milton

Vocal: Vásquez Tirado, Gustavo Adolfo

Asesor:

Chávez Rimarachin, Manuel Bertoni

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

TRUJILLO – PERÚ

2024

Fecha de sustentación: 24/05/2024

Índice de neutrófilos/linfocitos a la llegada a emergencia e ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos como predictor de mortalidad en, pacientes con COVID-19 severo

INFORME DE ORIGINALIDAD

5%

INDICE DE SIMILITUD

5%

FUENTES DE INTERNET

3%

PUBLICACIONES

2%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1

hdl.handle.net

Fuente de Internet

2%

2

repositorio.ucv.edu.pe

Fuente de Internet

1%

3

www.dspace.unitru.edu.pe

Fuente de Internet

1%

4

dgsa.uaeh.edu.mx:8080

Fuente de Internet

1%

5

Submitted to Universitat Politècnica de València

Trabajo del estudiante

1%


Manuel B. Chávez Rimarachín
MEDICINA INTERNA
CNP 39034 RNE 18348

Excluir citas

Activo

Excluir coincidencias

< 1%

Excluir bibliografía

Activo

Declaración de originalidad

Yo, Manuel Bertoni Chávez Rimarachin, docente del Programa de Estudio de Medicina Humana, de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor de la tesis de investigación titulada “Índice de neutrófilos/linfocitos a la llegada a emergencia e ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos como predictor de mortalidad en pacientes con COVID-19 severo”, autor Rosangela Simone Moreno Nuñez, dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de **5%**. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el lunes 27 de mayo del 2024.
- He revisado con detalle dicho reporte y la tesis, y no se advierte indicios de plagio.
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las normas establecidas por la universidad.

Lugar y fecha: Trujillo, 27 de mayo de 2024

ASESOR

Dr. Chávez Rimarachin, Manuel Bertoni

DNI: 18162927

ORCID: //orcid.org/0000-0003-1229-0036

Firma:



Manuel B. Chávez Rimarachin
MEDICINA INTERNA
CMP. 39834 - RNE. 19588

AUTOR

Moreno Nuñez, Rosangela Simone

DNI: 70856167

Firma:



INDICE

CARATULA.....	01
DEDICATORIA.....	03
AGRADECIMIENTO.....	04
RESUMEN.....	05
ABSTRACT... ..	06
I. INTRODUCCION... ..	07
II. PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACION.....	12
2.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	12
2.2. HIPOTESIS... ..	12
2.3. OBJETIVOS.....	13
III. MATERIAL Y METODOS.....	14
IV. RESULTADOS.....	21
V. DISCUSION.....	27
VI. CONCLUSIONES... ..	31
VII. RECOMENDACIONES... ..	32
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	33
IX. ANEXOS.....	39

DEDICATORIA

A mi querido abuelo, Leoncio Moreno Q.E.P.D.Y.D.D.G, por haber dejado hermosos recuerdos en mi memoria, aunque ya no este físicamente, todo el amor y cariño que algún dia sembró, perdura en mi corazón por siempre. Desde pequeña compartimos este sueño, lamentablemente hoy no podemos celebrarlo, ni tampoco podré cuidarte ni curarte como tanto anhelabas cuando me convierta en doctora, pero será tu ejemplo de trabajo, humildad y superación mi inspiración para recorrer este largo camino que aún me queda. Siempre te recuerdo mi LM.

A mi padres, Marco y Melva, que han sido mi fuente de fuerza y motivación en este arduo camino de mi preparación. Su amor y apoyo incondicional me han dado la confianza de seguir adelante sin titubear hasta lograr mis objetivos. Madre, ejemplo de perseverancia y honradez; padre, ejemplo de generosidad, bondad y templanza; virtudes que me han enseñado y trato de emplearlas en mi vida cotidiana, así como en mi futuro profesional.

A mi hermano, Jimmy, por ser una mano amiga, que estuvo presente en los buenos y malos momentos, por ser el ejemplo del cual aprendí tantas cosas y que, gracias a ello, estoy donde estoy. En él tengo el espejo en el cual me quiero reflejar pues sus virtudes de superación, bondad y su gran corazón me llevan a admirarlo cada día más.

AGRADECIMIENTO

A Dios, él que siempre sabe guiarme por el camino adecuado y me orienta a tomar decisiones correctas. Me protege a pesar de mis debilidades y errores, porque su amor bendito es tan grande y me da más de lo que yo merezco.

A mi padres, Marco y Melva, los principales promotores de mi sueño que siempre anhele desde la infancia, gracias por su apoyo incondicional y nunca soltar ese brazo inquebrantable que me mantenía a flote y eran mi aliento en los días más difíciles. Gracias a mi madre, por estar dispuesta a acompañarme y darme ánimos en esas largas semanas de exámenes; así mismo, gracias a mi padre, por tus consejos interminables y palabras sabias, que me guiaron en la vida para convertirme en la persona que soy.

A mi familia, con la cual siempre compartimos momentos especiales y están para mí cuando los necesito, en especial tía Yanet, tío Solar y tía Dora, porque gracias a su compañía esos fines de semana se hicieron cortos y no me sentía sola.

RESUMEN

Objetivo: Determinar si el valor del índice de neutrófilos/linfocitos a la llegada a emergencia e ingreso a la Unidad de Cuidado “Intensivos es un predictor de mortalidad en, pacientes con COVID-19” severo del Hospital Regional Docente de Trujillo en el año 2020. **Metodología:** Se realizó un estudio tipo observacional, analítico, retrospectivo, de tipo prueba diagnóstica en pacientes con diagnóstico de COVID-19 ingresados a emergencia y que evolucionan desfavorablemente requiriendo ingresar a la UCI del HRDT durante el año 2020. Se incluyeron 125 pacientes y se calculó su índice neutrófilos linfocitos a la llegada a emergencia y al ingreso a la unidad de cuidados intensivos para luego construir dos curvas ROC e identificar el mejor punto de corte. Luego, se realizó un modelo de regresión de Poisson crudo y ajustado para evaluar la asociación en el INL y mortalidad en pacientes con COVID-19. **Resultados:** Al construir la curva ROC, se evidencio que el INL en la emergencia a través de su punto de corte $\geq 6,7$ con una sensibilidad de 90%, especificidad 87%, VPP de 98% y VPN de 57% se asoció significativamente a la mortalidad ($p=0,000$) al igual que el INL al ingreso a la UCI con valor de corte $\geq 8,7$ con una sensibilidad de 85%, especificidad de 80%, VPP 97% y VPN de 43% ($p=0,000$). Finalmente, el análisis multivariado ajustado por las variables confusoras demostró que el INL $\geq 6,7$ a la admisión hospitalaria tiene 1,80 más probabilidad de morir que el grupo con un INL inferior. **Conclusiones:** El INL a la llegada a emergencia es mejor predictor de mortalidad que al ingreso a UCI en pacientes con COVID-19 severo atendidos en el HRDT en el año 2020.

Palabras clave: COVID-19 severo, mortalidad, índice neutrófilos linfocitos.

ABSTRACT

Objective: To determine if the value of the neutrophil/lymphocyte index upon arrival at the emergency room and admission to the “Intensive Care Unit” is a predictor of mortality in patients with severe COVID-19 at the Trujillo Regional Teaching Hospital in 2020. **Methodology:** An observational, analytical, retrospective, diagnostic test type study was carried out in patients with a diagnosis of COVID-19 admitted to the emergency room and who progressed unfavorably requiring admission to the HRDT ICU during 2020. 125 patients were included. and their neutrophil-lymphocyte index was calculated upon arrival to the emergency room and upon admission to the intensive care unit to then construct two ROC curves and identify the best cut-off point. Then, a crude and adjusted Poisson regression model was performed to evaluate the association in NLR and mortality in COVID-19 patients. **Results:** When constructing the ROC curve, it is evident that the NLR in the emergency through its cut-off point ≥ 6.7 with a sensitivity of 90%, specificity 87%, PPV of 98% and NPV of 57% are significantly compromised. to mortality ($p=0.000$) as well as the NLR at admission to the ICU with a cut-off value ≥ 8.7 with a sensitivity of 85%, specificity of 80%, PPV 97% and NPV of 43% ($p=0.000$). Finally, the multivariate analysis adjusted for the confounding variables showed that an NLR ≥ 6.7 at hospital admission is 1.80 times more likely to die than the group with a lower NLR. **Conclusions:** NLR upon arrival to the emergency room is a better predictor of mortality than upon admission to the ICU in patients with severe COVID-19 treated at the HRDT in 2020.

Keywords: severe COVID-19, mortality, neutrophil lymphocyte index.

I. INTRODUCCIÓN

Desde diciembre del 2019, el mundo ha sido testigo de una crisis de salud global causada por un virus emergente denominado coronavirus-2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), por primera vez se identificó en Wuhan, China¹. Se extendió en todo China, provocando rápidamente una epidemia, seguida de un aumento de casos en otros países del mundo¹.

El 05 de marzo del 2020 en Perú, se confirmó el primer caso de la enfermedad del coronavirus (Coronavirus Disease) COVID-19, importado en un ciudadano con historial de viajes a diferentes países de Europa².

La infección originada por SARS-CoV-2 conduce a la COVID-19, siendo el modo principal de transmisión la propagación de persona a persona por partículas respiratorias a corta distancia (aproximadamente 6 pies o 2 metros). En una persona infectada, se libera el virus en las secreciones respiratorias, pudiendo infectar a otra persona cuando tose, estornuda o habla. Se cree que la transmisión también se da a través de fómites, luego que las manos contaminadas de una persona toquen sus ojos, nariz o boca; sin embargo, esta no sería una vía importante de transmisión².

Dentro de los factores de riesgo, se ha identificado que la población que está propensa a desarrollar formas clínicas más graves de la COVID-19 son el adulto mayor con asociación de patologías crónicas como diabetes, hipertensión arterial y obesidad³, lo que conlleva a una mayor mortalidad por esta enfermedad⁴. Así es que, los fallecidos, presentaron como comorbilidad subyacente, una patología cardiovascular en el 85,76%, una enfermedad neurológica en el 84,03%, una enfermedad pulmonar se presentó en el 81,42%, enfermedad hepática el 74,92%, cáncer en el 75,26%, enfermedad renal sufrían el 75,16%, algún tipo de diabetes en el 74,40% y se mostró obesidad en el 50,35%⁵.

Según el Boletín Epidemiológico del Perú 2021, desde el comienzo de la pandemia hasta la semana epidemiológica (SE) 35 del 2021, se reportan 2155035 casos de la COVID-19, habiendo en el 2020, 1092307 casos (50,7%) y en el 2021, 1062728 casos (49,3%); además, se identificó dentro de los grupos de mayor riesgo de contagio, a los adultos y adultos mayores⁶. Así mismo, 198488

defunciones se vienen reportando, ocurridas en el 2020 un 93549 (47,1%) con una letalidad de 8,6% y en el año 2021, 104939 (52,9%) con una letalidad de 9,9%⁵. Del total de defunciones en el 2021, los adultos mayores se reportan el 69,2%, y en los adultos el 29.0%; con una letalidad más alta en los adultos mayores con 39,12 defunciones por cada 100 casos, y siendo La Libertad uno de los departamentos con mayor tasa de letalidad (8.8%-13.5%)⁵.

Se ha documentado que algunos pacientes con COVID-19 desarrollan una infección asintomática. Sin embargo, en los pacientes con COVID-19 sintomático, se identifican los siguientes síntomas con mayor frecuencia: mialgias, tos, y dolor de cabeza⁶. La manifestación más frecuente y grave de la infección es la neumonía, caracterizada por tos, fiebre, disnea e imágenes de infiltrados bilaterales en tórax⁶. Según los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos, los estadios clínicos de la COVID-19 son: la infección asintomática o presintomática, personas con prueba virológica del SARS-CoV-2 positiva ("prueba de antígeno o prueba de amplificación de ácido nucleico" "NAAT") pero sin síntomas de la COVID-19: tos, dolor de garganta, dolor de cabeza, fiebre, náuseas, vómitos, dolor muscular, pérdida del gusto y olfato y malestar general pero sin disnea ni imágenes anormales del tórax; la enfermedad leve, personas con cualquiera de los signos y síntomas de la COVID-19; la enfermedad moderada, son pacientes que durante el periodo de evaluación o imagenología presentan enfermedad de las vías respiratorias inferiores evidenciando saturación de oxígeno (SatO₂) $\geq 94\%$; y la enfermedad grave, personas con SatO₂ $< 94\%$, frecuencia respiratoria > 30 respiraciones/min, una proporción de presión arterial de oxígeno y fracción de oxígeno inspirado (PaO₂/FiO₂) < 300 mmHg o infiltrados pulmonares $> 50\%$, y la enfermedad crítica: pacientes con insuficiencia respiratoria, falla multiorgánica o shock séptico⁷.

El manejo del COVID-19 leve, se basa en un tratamiento sintomático con la administración de antipiréticos y analgésicos acompañado de nutrición suficiente y rehidratación adecuada⁸. En los casos moderados que no están hospitalizados, pero presentan factores de riesgo para evolucionar a enfermedad grave, se sugiere la monitorización en el domicilio de la pulsioximetría, y los pacientes que

deciden hospitalizarse deben recibir monitoreo y manejo con tratamiento antiviral doble más oxígeno suplementario; además, en casos presuntos o confirmados de COVID-19 moderada no se recomienda la prescripción de antibióticos, a menos que haya sospecha clínica de infección bacteriana⁸. En tanto que, los pacientes con sintomatología severa deberán ser hospitalizado para un manejo con oxígeno suplementario, terapia antiviral doble o triple, anticoagulación profiláctica o plena⁸ y terapia inmunomoduladora con corticoides y bloqueadores del receptor de la IL-6, en un área de cuidados intermedios⁹. A los pacientes críticos, se hospitaliza para tratar la insuficiencia respiratoria, la falla orgánica múltiple o el choque séptico, en unidades de cuidados intensivos (UCI)¹⁰. El ingreso a UCI por COVID-19 debido a una insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda oscila entre el 5 y el 32%¹¹. Con respecto, al total de camas en uso operativo para pacientes con COVID-19, en zonas de hospitalización y UCI, se reportó que, hasta la SE 37 del 2020, 34,424 casos confirmados se han hospitalizado. Donde, han sido dados de alta 24,302 (70.6%) y 10,122 hospitalizados, con evolución favorable 4,048 (40.0%), 1012 (10.0%) evolución desfavorable, 5,062 (50.0%) evolución estacionaria y 448 (14.3%) con ventilación mecánica. Así mismo, aumentó en un 39.1%, el número de pacientes en ventilación mecánica durante el periodo del 13 de junio al 13 de julio del 2020¹². Hasta la fecha de la SE 35 del 2021, el número de camas que se encontraban ocupadas son, camas UCI en un 18,2% y camas en hospitalización COVID-19 el 53,23%⁵.

Los pacientes con enfermedad severa en UCI, progresan rápidamente a insuficiencia respiratoria aguda, SDRA, acidosis metabólica, coagulopatía y shock séptico¹³. La causa de insuficiencia respiratoria es el desarrollo del SDRA y se presenta por una lesión inflamatoria pulmonar difusa que conduce a un incremento de la permeabilidad vascular pulmonar que, a su vez, deteriora gravemente el intercambio gaseoso adecuado¹¹. La inflamación juega un papel crucial durante la patogenia de la COVID-19, en pacientes con enfermedad grave ocurre una tormenta de citocinas que puede resultar en falla multiorgánica y muerte¹⁴.

Diversos estudios han demostrado, que existe una asociación entre esta infección y la desregulación de la respuesta inmune, particularmente induciendo linfopenia T con una disminución frecuente de las células TCD4+¹⁵. En la infección grave por SARS-CoV-2, la disminución de linfocitos es más pronunciada debido al excesivo aumento de la respuesta inflamatoria y la producción de una tormenta de citocinas¹⁶. Por lo tanto, la linfopenia se ha considerado a menudo como el biomarcador de referencia para juzgar la gravedad de COVID-19¹. Esta enfermedad infecciosa, como otros estados inflamatorios, también va seguida de un aumento de neutrófilos¹⁶. Y un alto nivel de marcadores inflamatorios como la interleucina (IL)-6, la proteína C reactiva (PCR), y la ferritina^{17,18}. Los glóbulos blancos, neutrófilos, linfocitos y monocitos están directamente involucrados en la respuesta hiperinflamatoria; mientras que, las plaquetas son los principales mediadores de la hemostasia¹¹. De igual manera, los leucocitos (monocitos, linfocitos y neutrófilos) desempeñan funciones vitales en las respuestas inflamatorias sistémicas subyacentes a múltiples afecciones, como infecciones, traumatismos y shock¹⁹. Una respuesta inmune adaptativa débil se debe a una respuesta inflamatoria grave por un desequilibrio en la respuesta inmune²⁰. De tal forma, los predictores potenciales para el pronóstico de los pacientes con COVID-19, son los biomarcadores que representen el estado inmunológico y la inflamación²¹.

El índice neutrófilos linfocitos (INL) es un marcador de la respuesta inflamatoria sistémica que ha sido validado en diversos trastornos que incluyen afecciones cardíacas, tumores sólidos, sepsis, neumonía y síndrome de dificultad respiratoria aguda como un marcador de pronóstico^{21,22}. El INL se obtiene dividiendo el recuento de neutrófilos entre el recuento de linfocitos²³. Siendo un buen reflejo de la respuesta inflamatoria sistémica a un patógeno y puede ser más útil que los linfocitos o los neutrófilos solos para evaluar el pronóstico de los pacientes con COVID-19²¹. Recientemente, varios estudios han informado que los pacientes con enfermedad severa por COVID-19 tenían un valor de INL más alto^{24,25}.

En el año 2020, en México, Rizo y colaboradores, determinaron que, al ingreso hospitalario, el mejor punto de corte para INL como predictor de mortalidad para

pacientes con padecimiento de COVID-19 grave fue $\leq 0,088$ con una sensibilidad del 85,00% y una especificidad del 74,19% (índice de Youden = 0,5919, IC del 95%: 0.3380-0.7387). El RR y OR para INL fue 5,8933 (IC del 95%, 1,9661-17,6652) y 16,2917 (IC del 95%, 3,7550-70,6837) respectivamente. En el 91% de pacientes que murieron con COVID-19 grave, el INL fue inferior a >0.088 , mientras que el 20% de los pacientes que sobrevivieron con COVID-19 grave mostraron un $\text{INL} \leq 0.088$, confirmando que el INL es un excelente predictor de la tasa de mortalidad en pacientes mexicanos con COVID-19 grave²⁶.

Más tarde, en Buenos Aires, Basbus y colaboradores, concluyeron que el $\text{INL} \geq 3$ (IC 95% = 2.22-33.6; $p < 0.001$; OR = 8.64), con una especificidad del 67% (IC 95% = 58-66) y con una sensibilidad del 81% ((IC 95% = 58-95%), se asoció al desarrollo de COVID-19 grave, y a una alta mortalidad de 7% (OR = 5.78, IC95% = 1.15-29; $p = 0.03$)²⁷.

Luego, en Cuautitlán, región del Estado de México, Ramos y colaboradores, analizaron 125 casos demostrando que un $\text{INL} > 13$ (RM=2750, $p=0,001$) se asocia a mortalidad²⁸.

Posteriormente, en Puno, Perú, Álvarez, en su estudio estableció un parámetro de mortalidad para pacientes con diagnóstico de COVID-19, el cual es un punto de cohorte del INL de ≥ 3.38 , presente en los pacientes que fallecieron en un 96.3% ($n=130$) (IC 95%: 0.98-1; $p=0.000$), con una especificidad del 98% y sensibilidad del 96,3%. Demostrando que el INL tiene un valor predictivo adecuado para mortalidad en pacientes con COVID-19²⁹.

Después, en Perú - Huancayo, Gonzales, se demostró que $\text{INL} > 8.1$ en los pacientes que fallecieron ($p < 0.05$); evidenciaron un elevado riesgo de mortalidad en pacientes con COVID-19 (IC 95% del 1,23 -7,69; OR=3,13)³⁰.

En el año 2021, en Chile, Martínez y colaboradores, demostraron que el punto de corte $> 5,5$, tiene una especificidad del 73,1% y un 80,8% de sensibilidad, para identificar con riesgo de fallecer por la COVID-19 (AUC: 0,83, IC 95% 0,75-0,91)³¹. Ese mismo año, en la región noreste de Francia, Abensur y colaboradores, concluyeron que el mejor umbral de INL para predecir el riesgo de muerte fue 8,23, arrojando una sensibilidad del 47,4% (IC 95%: (38,8-56,2)) y una

especificidad del 71,9% (IC 95%: (68,8-74,9)). Concluyendo que, el INL es capaz de predecir tanto la gravedad como la mortalidad asociadas con la infección por SARS-CoV-2¹.

Así mismo, en Bélgica, Yildiz y colaboradores, concluyeron que el valor de corte del INL de 5,94, con una sensibilidad del 62% y especificidad del 64%, se asoció con una alta mortalidad hospitalaria en neumonía por COVID-19 de 3,9% para predecir la muerte³².

Como se muestra, diferentes estudios han sugerido que el INL es un predictor con gran eficacia en la tasa de mortalidad de los pacientes con COVID-19. Debido a los datos alarmantes de nuestro medio de mortalidad por COVID-19 previamente citados, es importante tener herramientas que nos permitan determinar el riesgo de muerte en estos pacientes; es por ello que, se propone al INL como un marcador predictor de mortalidad de bajo costo que se puede emplear en los diferentes niveles de atención, siendo rápido y sin molestias posteriores al procedimiento, permitiendo realizarlo de manera repetida. De igual forma, la identificación temprana de pacientes con un mal pronóstico puede ayudar a mejorar la logística del hospital, para apoyar a los médicos en la vigilancia cercana de los pacientes durante su hospitalización, la programación futura de recursos, disponibilidad de camas UCI, medicamentos esenciales y personal asistencial.

II. PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACION.

2.1. ENUNCIADO DEL PROBLEMA

¿El índice neutrófilos/linfocitos a la llegada a emergencia e ingreso a la Unidad de Cuidado Intensivos es un predictor de mortalidad en pacientes con COVID-19 severo del Hospital Regional Docente de Trujillo en el año 2020?

2.2. HIPOTESIS

H0 o Hipótesis nula: El índice neutrófilos/linfocitos a la llegada a emergencia e ingreso a la Unidad de Cuidado Intensivos no es un predictor

de mortalidad en pacientes con COVID-19 severo del Hospital Regional Docente de Trujillo en el año 2020.

H1 o Hipótesis alterna: El índice neutrófilos/linfocitos a la llegada a emergencia e ingreso a la Unidad de Cuidado Intensivos es un predictor de mortalidad en pacientes con COVID-19 severo del Hospital Regional Docente de Trujillo en el año 2020.

2.3. OBJETIVOS

2.3.1. OBJETIVO GENERAL.

Determinar si el valor del índice de neutrófilos/linfocitos a la llegada a emergencia e ingreso a la Unidad de Cuidado Intensivos es un predictor de mortalidad en pacientes con COVID-19 severo del Hospital Regional Docente de Trujillo en el año 2020.

2.3.2. OBJETIVO ESPECIFICOS

- Calcular el índice de neutrófilos/linfocitos al ingreso a emergencia y a su posterior entrada a UCI de pacientes con COVID-19 severo del Hospital Regional Docente de Trujillo en el año 2020.
- Determinar el punto de corte apropiado a través de la curva ROC, para el INL al momento de su ingreso a emergencia y a su posterior entrada a UCI de pacientes con COVID-19 severo del Hospital Regional Docente de Trujillo en el año 2020.
- Determinar la mortalidad de los pacientes con COVID-19 evaluados a su ingreso a emergencia, que evolucionaron desfavorablemente e ingresaron a la UCI del Hospital Regional Docente de Trujillo durante el año 2020.
- Establecer cuál es el momento ideal para el cálculo del INL (emergencia o UCI), donde éste sea un mejor predictor de mortalidad en pacientes con COVID-19 severo del del Hospital Regional Docente de Trujillo en el año 2020.

III. MATERIAL Y METODOS.

3.1. TIPO DE ESTUDIO.

Corresponden a un diseño observacional, analítico, retrospectivo, de tipo prueba diagnóstica

PRUEBA DIAGNOSTICA	FALLECIDOS	PACIENTES DADOS DE ALTA
INL ELEVADO	A	B
INL NO ELEVADO	C	D

3.2. DISEÑO DE ESTUDIO

Pacientes con diagnóstico de COVID-19 ingresados a emergencia, que evolucionan desfavorablemente requiriendo ingreso a la UCI del Hospital Regional Docente de Trujillo durante el año 2020.

3.3. POBLACION DE ESTUDIO.

3.3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Pacientes mayores de 18 años.
- Caso confirmado de COVID-19: prueba antigénica para SARS-CoV-2 positiva o prueba molecular para SARS-CoV-2 positiva o persona asintomática con prueba molecular o antigénica positiva y que es contacto de un caso probable o confirmado^{33,34}.
- Paciente que ingresó a emergencia con evolución desfavorable que requiere ingreso a UCI.
- Pacientes con hemograma completo a su ingreso a emergencia.
- Pacientes con hemograma completo del mismo día de ingreso a UCI.

3.3.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Diagnóstico no confirmado.

- Pacientes en atención ambulatoria.
- Pacientes con uso de antibióticos antes de la admisión mencionado en la historia clínica.
- Pacientes inmunocomprometidos y/o con terapia inmunosupresora antes de la admisión.
- Pacientes en terapia con corticoesteroides a corto o largo plazo antes de la admisión.

3.4. MUESTRA

3.4.1. UNIDAD DE ANALISIS

La unidad de análisis lo constituyen las historias clínicas de pacientes diagnosticados con COVID-19 ingresados al Hospital Regional Docente de Trujillo en el año 2020 que cumplen con los criterios de inclusión y exclusión.

3.4.2. TAMAÑO MUESTRAL

Tamaño de muestra para prueba diagnósticas (NA., 1998)

[Obuchowski (1998)]

$$n = \frac{n_{NE}}{1-P}, \text{ si no se conoce a priori la condición de enfermo}$$

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

Donde:

- θ_E es la especificidad esperada,
- e es la precisión absoluta de un intervalo de confianza para θ_E .
- P es la prevalencia de la enfermedad
- $Z_{1-\alpha/2}$ es el coeficiente de confiabilidad de $1-\alpha$ %
- n es el tamaño de la muestra final
- Cálculo: Uso del programa Epidat 4.2

Referencia: Según el trabajo Relación neutrófilo a linfocito, recuento linfocitario e índices de actividad inflamatoria como factores pronóstico en infecciones por SARS-CoV-2: Un estudio de cohorte prospectiva. Martínez F. Boisier D. Vergara C. Vidal J. Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Naval Almirante Nef, Viña del Mar.2021³¹.

Datos:

Especificidad esperada:	73,100%
Prevalencia de la enfermedad:	25,000%
Nivel de confianza:	95,0%

Resultados:

Precisión (%)	Tamaño de la muestra
9,000	125

Se necesitará una muestra aleatoria de 125 pacientes con COVID-19 ingresados al Hospital regional Docente de Trujillo.

3.5. DEFINICIONES OPERACIONALES.

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL
COVID-19 SEVERO CONFIRMADO	La COVID-19 es causada por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 (SARS-CoV-2), el cual origina una infección aguda con síntomas respiratorios, que se demuestra a través de la	Toda persona que cumpla con alguno de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> • Prueba antigénica para SARS-CoV-2 positiva. • Prueba molecular para SARS-CoV-2 positiva.

	positividad de pruebas que detectan su material genético o antígenos específicos de SARS COV 2 ³⁴ .	<ul style="list-style-type: none"> • Persona asintomática con prueba molecular o antigénica positiva y que es contacto de un caso probable o confirmado. • SatO₂ <94% • F.R >30 resp/min • PaO₂/FiO₂ <300 mmHg • Infiltrados pulmonares >50%.
INL EN EMERGENCIA	El índice neutrófilo-linfocito (INL) es el cociente entre el número absoluto de neutrófilos y el número absoluto de linfocitos, tomada de un hemograma completo ²⁷ .	Proporción entre neutrófilos (abastados más segmentados) y linfocitos, tomado del hemograma basal al ingreso en emergencia.
INL DE INGRESO A UCI	El índice neutrófilo-linfocito (INL) es el cociente entre el número absoluto de neutrófilos y el número absoluto de linfocitos, tomada de un hemograma completo ²⁷ .	Proporción entre neutrófilos (abastados más segmentados) y linfocitos, tomado el día de ingreso a UCI de los que evolucionan desfavorablemente después del ingreso a emergencia.
MORTALIDAD	Deceso de una persona por causas directas e	Fallecimiento a causa de la infección del SARS-

	indirectas en un periodo de tiempo ³⁵ .	CoV-2 del paciente ingresado a UCI que evolucionaron desfavorablemente después de su ingreso a emergencia.
EDAD	Tiempo que transcurre desde el nacimiento hasta el momento de referencia ³⁵ .	Número de años cumplidos, según fecha de nacimiento.
SEXO	Condición orgánica, masculino o femenino ³⁵ .	Identificación del sexo obtenido por las historias clínicas.
HIPERTENSION ARTERIAL (HTA)	Presión arterial con valores mayores a 140/90mmHg ³⁶ .	Identificación en la historia clínica.
DIABETES MELLITUS	Enfermedad metabólica crónica caracterizada por niveles elevados de glucosa en sangre ³⁶ .	Registro a través de las historias clínicas.
OBESIDAD	Enfermedad crónica por exceso de grasa con un IMC ≥ 30 ³⁶ .	Registro a través de las historias clínicas.

<p>ENFERMEDAD RENAL CRONICA (ERC)</p>	<p>Daño o lesión renal a nivel estructural o funcional y/o una reducción de la tasa de Filtración Glomerular (FG) < 60ml/min/1.73 m2 de superficie corporal, de > 3 meses de duración³⁷.</p>	<p>Identificación en la historia clínica.</p>
<p>PROTEINA C REACTIVA (PCR)</p>	<p>Es una proteína plasmática circulante, que aumenta en respuesta al nivel de inflamación³⁸.</p>	<p>Proteína C reactiva >20mg identificado en los exámenes auxiliares dentro de las primeras 24hrs al ingreso de emergencia.</p>
<p>DIMERO D</p>	<p>Producto de degradación de la fibrina por acción de la fibrinólisis, detectada en el plasma o en el suero³⁸.</p>	<p>D-Dímero >1,5ug identificado en los exámenes auxiliares dentro de las primeras 24hrs al ingreso de emergencia.</p>
<p>TROPONINA I</p>	<p>Es una proteína que forma parte del tejido muscular que juegan un papel clave en la regulación de la contracción muscular³⁸.</p>	<p>Troponina I >25ng identificado en los exámenes auxiliares dentro de las primeras 24hrs al ingreso de emergencia.</p>
<p>TIEMPO PARA INGRESO A LA UCI</p>	<p>Tiempo transcurrido para que el paciente después de su llegada a emergencia ingrese a la Unidad de cuidados intensivos.</p>	<p>-----</p>

3.6. VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN.

VARIABLE	TIPO	ESCALA	INDICADOR	REGISTRO
VARIABLE DEPENDIENTE				
Mortalidad	Cualitativa	Nominal	Historias clínicas	Si No
VARIABLE INDEPENDIENTE				
Índice neutrófilos/linfocitos	Cualitativa	Nominal	Historias clínicas	Elevado No elevado
VARIABLE INTERVINIENTES				
Edad	Cuantitativa	De razón	Historias clínicas	18,19,20 ... años
Genero	Cualitativa	Nominal	Historias clínicas	Masculino Femenino
Hipertensión arterial	Cualitativa	Nominal	Historias clínicas	Si No
Diabetes Mellitus	Cualitativa	Nominal	Historias clínicas	Si No
Obesidad	Cualitativa	Nominal	Historias clínicas	Si No
ERC	Cualitativa	Nominal	Historias clínicas	Si No
PCR	Cuantitativa	Nominal	Historias clínicas	> 20mg
Dímero D	Cuantitativa	Nominal	Historias clínicas	> 1,5ug
Troponina I	Cuantitativa	Nominal	Historias clínicas	> 25ng
Tiempo para ingreso a la UCI	Cuantitativa	De razón	Historias clínicas	1,2,3 ... días

3.7. PROCEDIMIENTOS Y TECNICAS.

El proyecto de tesis fue aprobado por la Escuela de Medicina Humana mediante resolución N° 1618-2022-FMEHU-UPAO, por el comité de ética de la misma facultad con resolución N°0940-2024-UPAO y por el comité de apoyo a la docencia e investigación del Hospital Regional Docente de Trujillo con constancia emitida el 2022.

Con aprobación de los entes correspondientes se solicitó a la oficina de Estadística del HRDT, la base de datos electrónicos de los todos los pacientes diagnosticados con COVID-19 severo que ingresaron por emergencia y posteriormente a UCI en el año 2020. Según muestreo aleatorio simple se seleccionaron un total de 126 historias clínicas. Así mismo, un grupo adicional de 25 historias clínicas con el fin de sustituir a posibles historias eliminadas.

Se solicitó en la oficina de archivo del HRDT, las historias clínicas de los pacientes seleccionados. Se revisaron 151 historias y se eliminaron 17 por no cumplir con los criterios de inclusión y/o con datos incompletos. De las cuales de manera aleatoria se eliminaron 8 historias obteniendo una muestra final de 126. Los hallazgos se registraron en una base de datos virtual en Excel para su posterior análisis estadístico mediante el software SPSS 36 y Epidat 3.2.

3.8. PLAN DE ANALISIS DE DATOS

Los hallazgos se registraron en una base de datos virtual en Excel para su posterior análisis estadístico mediante el software SPSS 36 y Epidat 3.2.

3.8.1. ESTADISTICA DESCRIPTIVA.

En una tabla los datos cualitativos se presentan como porcentajes y proporciones utilizando la prueba de Chi cuadrado, y los datos cuantitativos son expresados con medidas de tendencia central como las medias a través de la prueba de T de student.

3.8.2. ESTADISTICA ANALITICA.

- Se calculará el INL basal en emergencia y del día que ingreso a la UCI en cada paciente.
- Se construirán dos curvas ROC una del INL en emergencia y otra del ingreso a UCI, para calcular el área bajo la curva (AUC) y través del Índice de Youden se identificó el mejor punto de corte para predecir mortalidad en pacientes con COVID-19 utilizando el software estadístico de SPSS 36.
- Se calculará la especificidad, sensibilidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN), razón de verosimilitud positivo y negativo, con su respectivo IC al 95% para cada momento que se tomó el examen en el mismo paciente utilizando el software estadístico de Epidat 3.2.
- Se realizó un modelo de regresión de Poisson crudo y ajustado para evaluar la asociación entre el INL a la llegada a emergencia e ingreso a la Unidad de cuidado intensivos y la mortalidad en pacientes con COVID-19 severo en el HRDT en el año 2020. El ajuste por confusores se realizó incluyendo a aquellas variables estadísticamente significativas del modelo crudo.

3.9. CONSIDERACIONES ÉTICAS.

Para el desarrollo del presente estudio, se tendrá en cuenta las recomendaciones del Código de Ética del Colegio Médico del Perú (Art. 42°, 43°, 46°, 48°), la ley general de salud (D.S. 017 – 2006 - SA y D.S. 006 – 2007 - SA) y la ley de protección de datos (Ley N°29733). Este proyecto fue aprobado por el Comité de Ética en investigación de la facultad de medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego. Así mismo, para la ejecución del presente trabajo, no será necesario el consentimiento informado, porque se utilizará una base de datos de historias clínicas.

IV. RESULTADOS

Se estudiaron 126 pacientes con diagnóstico de COVID-19 ingresados a emergencia y que evolucionan desfavorablemente requiriendo ingreso a la UCI del Hospital Regional Docente de Trujillo durante el año 2020. En la comparación de los pacientes con fallecidos y sobrevivientes, se identificó en la variable género, femenino 74,2% vs 25,8% y masculino 92,6% vs 7,4% ($p=0,006$) como otros exámenes predictores dentro de ellos PCR, D-dimero, Troponina y el tiempo de espera para el ingreso a la UCI se asoció positivamente con la mortalidad. Sin embargo, con respecto a las variables edad ($p=0,401$) y comorbilidades como hipertensión, diabetes mellitus, obesidad y enfermedad renal crónica ($p=0,141$; 0,692; 0,614; 0,200; respectivamente) no se evidencia diferencias estadísticas significativas (tabla 1).

Tabla 1. Características generales de los pacientes ingresados por COVID-19 según la mortalidad durante el año 2020 del HRDT.

<i>Características</i>	<i>Mortalidad</i>				<i>Valor p*</i>
	<i>Si (n=110)</i>		<i>No (n=15)</i>		
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	
<i>Edad</i>	58,38	± 12,63	56,80	± 10,49	0,343
<i>Sexo</i>					
<i>Masculino</i>	87	92,6%	7	7,4%	0,006
<i>Femenino</i>	23	74,2%	8	25,8%	
<i>Comorbilidades</i>					
<i>Hipertensión</i>	14	100%	0	0%	0,141
<i>Diabetes Mellitus</i>	11	84,6%	2	15,4%	0,692
<i>Obesidad</i>	12	87,5%	1	12,5%	0,614
<i>ERC</i>	11	100%	0	0%	0,200
<i>Tiempo de espera para el ingreso a la UCI</i>	4,00	± 1,844	3,01	± 1,033	0,005
<i>Exámenes</i>					

<i>PCR > 20mg</i>	103	93,6%	7	6,4%	<0,001
<i>Dímero D > 1.5ug</i>	39	78%	11	22,0%	0,005
<i>Troponina I > 25ng</i>	62	95,4%	3	4,6%	0,008

* Prueba Chi-cuadrado y T-student.

Después, se calculó el INL de la división entre neutrófilos y linfocitos del hemograma del ingreso a la emergencia y a la UCI. Como se presenta en la **tabla 2**, los recuentos medios de neutrófilos en los pacientes que fallecieron fueron de 89,66 vs 90,75 fueron significativamente mayores ($p=0,001$; $0,002$) que los pacientes sobrevivientes. Por otro lado, el recuento de linfocitos 7,30 vs 6,40 fue menor en los pacientes fallecidos que los dados de alta ($p=0,000$). Para el INL, las medias del grupo fallecidos 17,29 vs 18,73 fue significativamente mayor ($p=0,000$; $0,007$) a comparación del grupo supervivientes. Así mismo, se evidencia que los valores obtenidos en emergencia son menores a comparación de la UCI, esto se puede deber al nivel de inflamación que los pacientes estén desarrollando.

Tabla 2. Asociación entre el índice neutrófilos linfocitos y la mortalidad en pacientes con COVID-19 del HRDT durante el año 2020.

VALORES	MORTALIDAD		P*
	SI	NO	
NEUTROFILOS			
EMG	89,66 ± 5,59	80,13 ± 9,32	0,001
UCI	90;75 ± 4,73	83,27 ± 7,713	0,002
LINFOCITOS			
EMG	7,30 ± 4,62	17,47 ± 8,04	0,000
UCI	6,40 ± 3,22	14,80 ± 6,41	0,000
INL			
EMG	17,29 ± 10,60	6,33 ± 5,06	0,000
UCI	18,73 ± 11,26	9,18 ± 11,29	0,007

EMG: Emergencia, **UCI:** Unidad de Cuidados Intensivos. * Chi-cuadrado

Además, se calculó el índice neutrófilos linfocitos al ingreso de la emergencia posteriormente se construyó una curva ROC como se muestra en la **Figura 1** con su respectiva área bajo la curva de 0,889 (IC 95%; 0,79 – 0,98) ($p=0,000$) con una capacidad discriminatoria moderada según Briesofsky y Greiner. A través del índice de Youden se obtuvo un valor máximo de 0,78 que permite discriminar la mortalidad, proporcionando una sensibilidad de 90%, especificidad de 86%, VPP de 98%, VPN 56% y otros parámetros predictivos (**tabla 4**); con un punto de corte de 6,7 para el INL. En la **tabla 3**, se evidencio que la asociación entre el índice neutrófilos/linfocitos al ingreso de la emergencia y la mortalidad en pacientes con COVID-19, se aprecia que el $INL \geq 6,7$ estuvo presente en un 98% ($n=100$) de los pacientes que fallecieron y el $INL < 6,7$ en el 55,6% ($n=13$) de pacientes que fueron dados de alta $p=0,000$.

Figura 1. Curva ROC para el INL al ingreso a la emergencia para predecir la mortalidad en pacientes con COVID-19 del HRDT durante el año 2020.

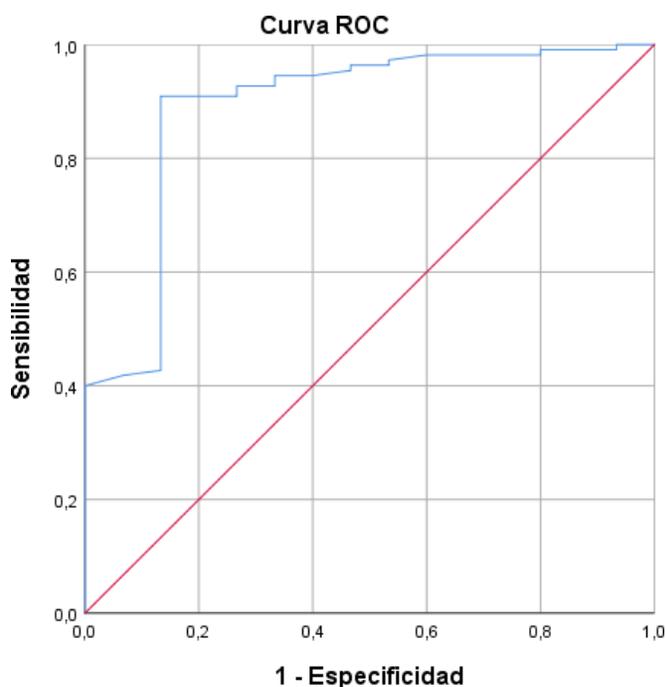


Tabla 3. Índice neutrófilos/linfocitos al ingreso a la emergencia asociado a mortalidad en pacientes con COVID-19 del HRDT durante el año 2020.

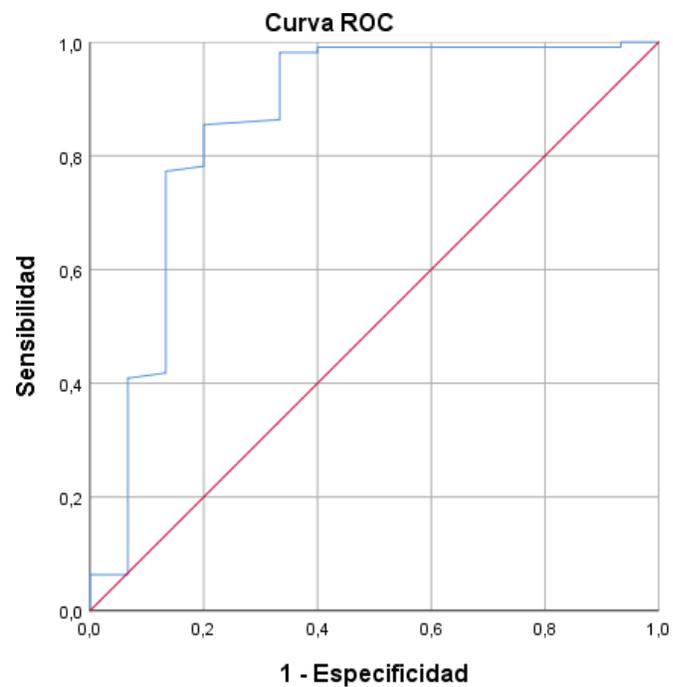
INL	MORTALIDAD				TOTAL	
	SI		NO			
≥ 6,7	100	98%	2	2%	102	81,6%
< 6,7	10	43,5%	13	55,6%	23	18,4%
Total	110	100%	15	100%	125	100%

Tabla 4. Índices clínicos como la sensibilidad, especificidad, razón de verosimilitud y valores predictivos para el punto de corte del INL al ingreso de la emergencia en paciente con COVID-19 del HRDT durante el año 2020.

Índices clínicos	Valor %	IC 95%
<i>AUC</i>	0,889	0,790 - 0,989
<i>Sensibilidad</i>	90,91	85.08 – 96.74
<i>Especificidad</i>	86,67	66.13 – 100.00
<i>Valor predictivo +</i>	98.04	94.86 – 100.00
<i>Valor predictivo -</i>	56.52	34.09 – 78.96
<i>Índice de validez</i>	90.40	84.84 – 95.96
<i>Razón de verosimilitud +</i>	6.82	1.87 – 24.81
<i>Razón de verosimilitud -</i>	0.10	0.06 – 0.20
<i>Índice Youden</i>	0.78	0.60 – 0.96

Así mismo, se calculó el índice neutrófilos linfocitos al ingreso de la UCI con su correspondiente curva ROC como se muestra en la **Figura 2** y su área bajo la curva de 0,859 (IC 95%; 0,72 – 0,99) ($p=0,000$) teniendo una capacidad discriminatoria moderada según Briesofsky y Greiner. Se obtuvo un punto de corte de 8,7 para el INL a través del índice de Youden con su punto máximo de 0,65 proporcionando una sensibilidad de 85%, especificidad de 80%, VPP de 96%, VPN de 42% y otros parámetros predictivos (**tabla 6**). En la **tabla 5**, se evidencio que la asociación entre el índice neutrófilos/linfocitos al ingreso de la UCI y la mortalidad en pacientes con COVID-19, se aprecia que el $INL \geq 8,7$ estuvo presente en un 96,9% ($n=94$) de los pacientes que fallecieron y el $INL < 8,7$ en el 42,9% ($n=12$) de pacientes que fueron dados de alta $p=0,000$.

Figura 2. Curva ROC para el INL al ingreso a la UCI para predecir la mortalidad en pacientes con COVID-19 del HRDT durante el año 2020.



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

Tabla 5. Índice neutrófilos/linfocitos al ingreso a la UCI asociado a mortalidad en pacientes con COVID-19 del HRDT durante el año 2020.

INL	MORTALIDAD				TOTAL	
	SI		NO			
≥ 8,7	94	96,9%	3	3,1%	97	77,6%
< 8,7	16	57,1%	12	42,9%	28	22,4%
Total	110	100%	15	100%	125	100%

Tabla 6. Índices clínicos como la sensibilidad, especificidad, razón de verosimilitud y valores predictivos para el punto de corte del INL al ingreso de la UCI en paciente con COVID-19 del HRDT durante el año 2020.

Índices clínicos	Valor %	IC 95%
<i>AUC</i>	0,859	0,725 - 0,992
<i>Sensibilidad</i>	85.45	78.41 – 92.50
<i>Especificidad</i>	80,00	56.42 – 100.00
<i>Valor predictivo +</i>	96.91	92.95 – 100.00
<i>Valor predictivo -</i>	42.86	22.74 – 62.97
<i>Índice de validez</i>	84.80	78.11 – 91.49
<i>Razón de verosimilitud +</i>	4.27	1.55 – 11.79
<i>Razón de verosimilitud -</i>	0.18	0.11 – 0.31
<i>Índice Youden</i>	0.65	0.44 – 0.87

Por último, al evaluar la asociación entre las variables independientes y la mortalidad en pacientes con COVID-19 severo del HRDT en el año 2020, el modelo crudo

evidencio asociación positiva para las variables comorbilidades como la hipertensión (RP: 1,56; IC 1,07 - 1,24) y la enfermedad renal crónica (RP: 1,15; IC 1,07 - 1,24); así mismo, para el tiempo de espera para ingresar a la UCI (RP: 1,03; IC 1,01 - 1,06), PCR > 20mg (RP: 2,01; IC 1,17 - 3,45), Dímero D > 1.5ug (RP: 1,21; IC 1,04 - 1,42), troponina I > 25ng (RP: 1,12; IC 1,04 - 1,37) y el INL tanto a la llegada a emergencia como ingreso a la UCI (RP: 2,26; IC 1,41 - 3,56 y RP: 1,67; IC 1,23 - 2,34 respectivamente). Luego, tras un ajuste por confusores en un análisis multivariado, la asociación entre el INL a la llegada a emergencia y la mortalidad por infección por SARS-CoV-2 se mantuvo significativa (RP: 1,8; IC 1,22 - 2,65). **(Tabla 7)**

Tabla 7. Modelo de regresión de Poisson crudo y ajustado para evaluar la asociación entre el INL a la llegada a emergencia e ingreso a la Unidad de cuidado intensivos y la mortalidad en pacientes con COVID-19 severo en el HRDT en el año 2020.

EXPOSICION	MORTALIDAD					
	Modelo crudo ^a			Modelo ajustado ^{a,b}		
	RP	IC 95%	Valor p	RP	IC 95%	Valor p
INL en emergencia	2,26	1,41 - 3,56	0,001	1,80	1,22 - 2,65	0,003
INL en UCI	1,67	1,23 - 2,34	0,001	1,39	1,09 - 1,78	0,008
Edad	1,01	0,99 - 1,01	0,580	No evaluado*		
Sexo						
Masculino	1,25	1,01 - 1,55	0,04	No evaluado*		
Femenino	Ref.	---	---			
Comorbilidades						
Hipertensión	1,56	1,07 - 1,24	< 0,001	1,15	0,99 - 1,34	0,089
Diabetes mellitus	0,96	0,75 - 1,22	0,96	No evaluado*		
Obesidad	1,06	0,89 - 1,25	0,52	No evaluado*		
ERC	1,15	1,07 - 1,24	< 0,001	1,06	0,91 - 1,22	0,439

Tiempo para ingreso a UCI	1,03	1,01 – 1,06	0,015	1,03	1,03 – 1,06	0,029
Exámenes auxiliares						
PCR > 20mg	2,01	1,17 – 3,45	0,012	1,39	0,93 – 2,08	0,108
Dímero D > 1.5ug	1,21	1,04 – 1,42	0,015	0,99	0,89 – 1,12	0,930
Troponina I > 25ng	1,12	1,04 – 1,37	0,012	1,05	0,95 – 1,15	0,36
RP: Razón de probabilidades; IC 95%: Intervalo de confianza al 95%						
^a Modelo lineal generalizado tipo Poisson. ^b Ajustado por hipertensión arterial, ERC, PCR, Dímero D y Troponina I.						
* No incluidos en el modelo ajustado por no ser significativos en el modelo crudo (>0,02).						

V. DISCUSION.

La pandemia por el COVID-19 provocó la mayor crisis sanitaria dentro de muchos países del mundo debido al número elevado de casos, diversos sistemas de salud colapsaron por la rápida evolución de la enfermedad, de la cual no se tenía ni un conocimiento. En tal sentido, la necesidad de encontrar predictores de mortalidad en pacientes con COVID-19 se volvió inminente, para evaluar la gravedad de la enfermedad y tomar decisiones de tratamiento oportunas y rápidas; por lo cual, el índice neutrófilos linfocitos se volvió una línea de investigación clave para lograr estos fines. Nuestro país fue uno de los más afectados con una tasa de mortalidad elevada, en tal sentido, en el presente estudio analizamos si el INL a la llegada a emergencia y al ingreso a la unidad de cuidados intensivos es un predictor de mortalidad en pacientes con COVID-19 severo.

Con relación a los factores asociados a mortalidad, se evaluó las características generales de los pacientes con COVID-19 (tabla 1). El sexo masculino tuvo una prevalencia del 92% dentro de los pacientes fallecidos y es significativo para mortalidad ($p=0,006$), al igual que Cheng B. et al. quien identificó que los varones tuvieron mayor riesgo de progresar a tener un mal pronóstico como la muerte ($p < 0,001$)³⁹. De manera similar, el estudio peruano de Ramírez M. et al. reportaron que durante el año 2020 la tasa de mortalidad fue dos veces mayor entre los

varones que en las mujeres ($p=0,00001$)⁴⁰. Sin embargo, no se halló asociación entre la edad y mortalidad ($p=0,343$) a pesar de estar demostrado que el riesgo de mortalidad se incrementa cuando la edad es mayor a 60 años ($p<0,000$)⁴¹; así lo afirma Aguilar J. et al. en un estudio de casos y controles, donde estableció que la edad aumenta dos veces el riesgo de muerte cuando el paciente es mayor de 60 años (OR: 2,07; IC: 1,80 – 2,39; $p=0,000$)⁴²; hallazgos diferentes a los nuestros, debido a que la edad media de los pacientes de nuestra muestra es de 56 años, por lo tanto la población >60 años era muy limitada y las personas que ingresaban a la Unidad de Cuidados Intensivos en su mayoría eran de menor edad. Así mismo, la presencia de comorbilidades como la hipertensión, diabetes mellitus, obesidad y enfermedad renal crónica, no fueron predictor de mortalidad ($p=0,065$), igualmente que Yilmaz A. Y col, al comparar el grupo de supervivencia con el de no supervivencia, no encontraron asociación estadística con la presencia de comorbilidades ($p=0,298$), ni con la diabetes mellitus ($p=0,988$), hipertensión arterial (HTA) ($p=0,178$), enfermedad renal ($p=0,953$), enfermedad cardiovascular ($p=0,486$) ni enfermedad respiratoria ($p=0,593$)⁴³, en esta situación Cheng B. et al, indica que las personas con progresión de un grado moderado a severo o crítico eran más propensas a tener comorbilidades como diabetes mellitus, HTA y entre otras ($p<0,005$)⁴⁴, por lo cual podría explicarse que la existencia de una enfermedad previa influye sobre la evolución y/o pronóstico del paciente, mas no directamente sobre la mortalidad, lo cual se estudia en la presente investigación. Respecto a los exámenes de laboratorio, se encontraron diferencias entre el grupo fallecido y sobrevivientes, para los valores cuantitativos de PCR ($p<0,001$), D-dímero ($p: 0,005$) y troponina I ($p: 0,008$). Las infecciones virales, como el SARS-Cov-2 provocan una respuesta inflamatoria sistémica y desequilibrio entre los mecanismos homeostáticos procoagulantes y anticoagulantes por una activación de la vía del factor tisular que condiciona un aumento del Dímero D⁴⁵. De igual forma, la Troponina I elevada es a consecuencia de la lesión miocárdica aguda que está presente en el 20% a 30% de los pacientes con COVID-19 donde el aumento de la misma se asocia significativamente con el riesgo de muerte⁴⁶. En dicha situación, el estudio peruano de Tineo J. determina factores asociados a

mortalidad en pacientes con COVID-19 y confirma asociación estadísticamente significativa para Dímero D y PCR ($p < 0,001$)⁴⁷.

Diversos estudios han demostrado que el sistema inmunológico y la respuesta inflamatoria excesiva juega un papel importante en la progresión y pronóstico del COVID-19. En este estudio, al comparar los valores individuales del índice con la mortalidad (tabla 2), se observó que el recuento de neutrófilos fue significativamente mayor, mientras que los linfocitos era significativamente menor que los sobrevivientes. A través, de un estudio retrospectivo de 452 pacientes Quin C. et al, encontró que los casos graves tienden a tener valores altos de neutrófilos y bajos de linfocitos, en consecuencia, una proporción neutrófilo linfocito elevado; lo cual sugiere que la vigilancia de este biomarcador es útil para la detección temprana de cuadros severos⁴⁸. Situación que Alagbe S. et al, evidencio, donde los pacientes fallecidos tuvieron un INL medio de 17,52 en comparación con 10,06 de los sobrevivientes, siendo significativamente alto ($p < 0,001$) y estableciéndose un vínculo entre el INL alto y la mortalidad⁴⁹, hecho que Ullah K. Y col también lo confirma ($p = 0,000$)⁵⁰. Así mismo, observamos que los valores del índice neutrófilos linfocitos tomados después del ingreso a la emergencia, se van incrementando y se relacionan con la evolución y gravedad de la enfermedad ($p < 0,005$), al igual que un metaanálisis de 6 estudios (828 pacientes) hallaron que el INL va aumentando significativamente en pacientes con evolución tórpida y son directamente proporcionales a la mortalidad. De esta manera, prediciendo la gravedad clínica en los pacientes⁵¹; a causa de un estado hiperinflamatorio por un desequilibrio en la respuesta inflamatoria²¹, el aumento del INL indicaría que la infección por el COVID-19 se está agravando.

De tal manera, para comprender mejor el valor clínico de este biomarcador, se realizó un análisis de diagnóstico del INL como marcador de mortalidad en pacientes con COVID-19 severo, en dos momentos, durante el primer encuentro con el paciente, en la emergencia y al ingreso a la unidad de cuidados intensivos. El INL a la llegada a emergencia, demostró ser un buen predictor de mortalidad

con un área bajo la curva de 0,889 con un valor de corte 6,7, es decir, cuando el INL era igual o superior a 6,7, el modelo tenía mayor capacidad predictiva con una sensibilidad y especificidad de 90,91 y 86,57 respectivamente. De manera similar Liu Y. et al, encuentra en su cohorte retrospectivo una asociación entre el INL y la mortalidad, a pesar de que su área bajo la curva de 0,764 sea menor a la nuestra, a causa de su tamaño muestral ($n=84$), es significativo como predictor de mortalidad al momento de la admisión ($p<0,001$)⁴⁹. Así mismo, Kulkarni A. Y col, encontró que el mejor punto de corte al ingreso a admisión como predictor de mortalidad es $> 6,6$ con una sensibilidad 100% y una especificidad de 66,07 ($p<0,001$)⁵³. Sin embargo, Prasetya I. Y col, con un punto de corte >6 demostró que fue significativo el rendimiento del INL para predecir gravedad al momento del ingreso hospitalario ($<0,001$) pero obtuvo unos valores de sensibilidad 75,9 y especificidad 88,7 inferiores al nuestro, a pesar de tener una muestra superior⁵⁴. Por lo cual se sugiere que un punto de corte más elevado como el hallado en nuestra investigación, demostrara mayor precisión diagnóstica. Hecho que, Parthasarathi A. et al, en su revisión sistemática y un metanálisis donde incluyen a pacientes con COVID-19 desde enero del 2020 a mayo del 2021, reafirma que un valor $> 6,5$ al ingreso, se asocia con mayores probabilidades de mortalidad (AUC 0,854, $p<0,001$)⁵⁵. Además, los pacientes con un INL elevado ($\geq 6,7$) tenían hasta 6,82 veces (IC del 95 %: 1,87-24,81) más probabilidades de fallecer que aquellos con un NLR bajo ($<6,7$).

El índice neutrófilos linfocitos al ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos demostró tener capacidad predictiva en los mismos pacientes con un AUC de 0,859 a través de su punto de corte $\geq 8,7$; aportando una sensibilidad y especificidad de 85,45 y 80,00, respectivamente. En tal sentido, un estudio transversal de Seyfi S. et al, reporto un área bajo la curva de 0,76, valores inferiores al de nuestro estudio a pesar que solo incluyo a pacientes del grupo etario de mayor riesgo (de 56 a 69 años) demostraron que los pacientes con COVID-19 ingresados a la UCI con un INL $> 7,02$ tienen más probabilidades de experimentar un algo riesgo, como la muerte ($p<0,00001$)⁵⁴. Mientras tanto,

Regolo M. et al, comparo el INL a través de terciles en pacientes italianos ingresados a la UCI por infección del SARS-CoV-2, evidenciando que el INL del tercil superior (de 14,1 a 98) con el INL del tercil medio (de 6,89 a 14,02) se asoció significativamente de forma independiente con la mortalidad ($p=0,0296$, $0,0009$) en comparación con un INL del tercil inferior de 0,77 a 6,83⁵⁷. Sin embargo, Moisa E. et al, revelo que INL a las 48 hrs posteriores al ingreso (AUC 0,867) tiene mayor capacidad predictiva de mortalidad que al ingreso a la unidad de cuidados intensivos en pacientes críticamente enfermos con COVID-19 (AUC 0,621), a lo cual sugiere que sus resultados se ven influenciados por el nivel de inflamación sistémica y con la progresión y gravedad de la enfermedad⁵⁸.

Finalmente, al analizar estos cambios dinámicos del INL en pacientes con COVID-19 severo, se encontró que tanto a la llegada a emergencia como al ingreso a la UCI tienen buena capacidad predictiva de mortalidad. Sin embargo, el INL de la UCI tuvo un AUC más bajo en comparación con el INL de la emergencia, lo que sugiere que al ingreso hospitalario es un mejor predictor en pacientes con COVID-19 severo. Así mismo, existen diversos factores que pueden influir y afectar la progresión y desenlace del COVID-19. De tal forma, a través de un análisis multivariado se demostró que el INL $\geq 6,7$ a la llegada a emergencia tiene 1,80 más probabilidad de morir que el grupo con un INL inferior, en un modelo ajustado para las variables comorbilidades como hipertensión, ERC, el tiempo de espera para que el paciente ingrese a la UCI y exámenes auxiliares como PCR, Dimero D y Troponina I. Estos resultados coinciden con otros autores, quienes encontraron asociación entre el INL al ingreso y la mortalidad del COVID-19^{20,54,56}. Modo que al demostrar que el INL a la llegada a emergencia tiene mejor capacidad discriminativa en relación con la mortalidad, permitirá a los médicos la predicción temprana del curso clínico de la enfermedad, estratificando grupos de mayor riesgo para la toma de decisiones de forma oportuna y el uso racional de los recursos limitados que presentan en gran parte los hospitales, logrando un adecuado manejo de los pacientes; y así mismo, reduciendo la mortalidad. Si bien la pandemia fue culmina por la OMS el 5 de mayo del 2023, a la actualidad la

infección por el SARS-Cov-2 se mantiene, según los reportes del Centro nacional de Epidemiología, desde la semana 01 a la 08 del 2024, se tuvo 19130 casos positivos, dentro de ellos 835 pacientes fueron hospitalizados y 68 requirieron ingresar a UCI, de los cuales se produjo 221 defunciones por la COVID-19⁵⁴; para lo cual, el rendimiento del INL aún sería significativa en la utilidad clínica.

Con respecto a las limitaciones, al ser un estudio retrospectivo se obtuvo un tamaño limitado de la muestra. Así mismo, se puede caer en el sesgo de información, debido a que no cuenta con una base de datos digital y para obtener la información se accedió a las historias clínicas, las cuales puede que no se encuentren debidamente llenadas por la pandemia del COVID-19, donde se limitaba el acceso de los familiares a los hospitales para que puedan brindar una información más precisa. Sin embargo, a pesar de ello, se evaluó rigurosamente las historias clínicas para una buena recolección de datos, obteniendo resultados estadísticamente significativos.

VI. CONCLUSIONES.

- El índice neutrófilos linfocitos a la llegada a la emergencia, demostró ser un buen predictor de mortalidad en pacientes con COVID-19 severo con un AUC de 0,889 que permite discriminar a los pacientes con alta mortalidad a través de su punto de corte de $\geq 6,7$ proporcionando una sensibilidad de 90%, especificidad de 87%, VPP de 98% y VPN de 56%.
- El índice neutrófilos linfocitos al ingreso a la unidad de cuidados intensivos, demostró ser un buen predictor de mortalidad en pacientes con COVID-19 severo con un AUC de 0,859 a través de su punto de corte $\geq 8,7$ permite discriminar a los pacientes con alta mortalidad, con una sensibilidad de 85%, especificidad de 80%, VPP de 97% y VPN de 45%.
- El INL $\geq 6,7$ a la admisión hospitalaria tiene 1,80 más probabilidad de morir que el grupo con un INL inferior, demostrando mayor utilidad para predictiva en pacientes con un cuadro severo por la infección por el SARS-CoV-2.

VII. RECOMENDACIONES.

- Se sugiere ampliar el tamaño muestral para otorgar una muestra más representativa y mejorando los parámetros predictivos.
- Nuestro estudio puede inspirar nuevas líneas de investigación para el beneficio de la salud ya que al demostrarse que el índice neutrófilos linfocitos es una fuerte herramienta clínica para predecir mortalidad en infecciones virales. Este podría ser útil en la enfermedad del dengue, ya que actualmente en nuestra región los hospitales se encuentran colapsados por un repunte de casos, en tal forma, se puede aplicar este índice para ayudar a discriminar a los pacientes que requieran ingresar o no a la UCI en los casos de dengue grave.

II. REFERENCIAS

1. Abensur Vuillaume L, Le Borgne P, Alamé K, et al. Relación de neutrófilos a linfocitos y variación temprana de NLR para predecir la mortalidad y la gravedad hospitalaria en pacientes con DE con infección por SARS-CoV-2. *J Clin Med*. 2021. 10 (12): 2563.
2. Kenneth McIntosh. COVID-19: Epidemiology, virology, and prevention. UpToDate. 2021.
3. Fernández García L, Puentes Gutiérrez AB, García Bascones M. Relationship between obesity, diabetes and ICU admission in COVID-19 patients. *Med Clin (Barc)*. 2020; 155(7): 314-315.
4. Guan W, Liang W, Zhao Y, Liang H, Chen Z, Li Y, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *European Respiratory Journal*. 2020 Mayo; 55(5).
5. Ministerio de Salud MINSA. Boletín Epidemiológico del Perú 2021. Semana Epidemiológica (del 11 al 17 de abril del 2021) Lima, Perú: Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades; 2021. [Internet]. [Consultado 3 abril 2022]. Disponible en: https://www.dge.gob.pe/portalnuevo/wpcontent/uploads/2021/05/boletin_202115.pdf
6. Kenneth McIntosh. COVID-19: Clinical features. UpToDate. 2021. [Internet]. [Consultado 3 agosto 2022]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/login>
7. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. 2021. [Internet]. [Consultado 3 abril 2022]. Disponible en: <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf>
8. Organización Mundial de la Salud 2021. Manejo clínico de la COVID-19: orientaciones provisionales. OMS. 2020, mayo. [Internet]. [Consultado 3 abril 2022]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/340629/WHO-2019-nCoVclinical-2021.1-spa.pdf>

9. Zhang C, Wu Z, Li J-W, Zhao H, Wang G-Q. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *Int J Antimicrob Agents*. 2020.
10. Mendoza-Ticona A, Valencia Mesias G, Quintana Aquehua A, Cerpa Chacaliza B, García Loli G, Álvarez Cruz C, et al. Clasificación clínica y tratamiento temprano de la COVID-19. Reporte de casos del Hospital de Emergencias Villa El Salvador, Lima-Perú. *Acta Med Peru*. 2020; 37(2): 186-91.
11. Velázquez S, Madurga R, Castellano JM, et al. Razones derivadas del hemograma como marcadores pronósticos de ingreso en UCI en COVID-19. *BMC Emerg Med*. 2021; 21 (1): 89.
12. Ministerio de Salud MINSA. Boletín Epidemiológico del Perú 2020. Semana Epidemiológica 37 (del 06 al 12 de setiembre del 2020) Lima, Perú: Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades; 2020. [Internet]. [Consultado 3 abril 2022]. Disponible en: <https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/2136793/Bolet%C3%ADn.pdf>
13. Liu J, Liu Y, Xiang P y col. La proporción de neutrófilos a linfocitos predice a los pacientes con enfermedades críticas con la enfermedad por coronavirus 2019 en la etapa temprana. *J Transl Med*. 2020; 18 (1): 206.
14. Fouad SH, Allam MF, Taha SI y col. Comparación del nivel de hemoglobina y la proporción de neutrófilos a linfocitos como marcadores pronósticos en pacientes con COVID-19. *J Int Med Res*. 2021; 49 (7).
15. Peng X, Ouyang J, Isnard S, Lin J, Fombuena B, Zhu B and Routy J-P. Sharing CD4+ T Cell Loss: When COVID-19 and HIV Collide on Immune System. *Front. Immunol*. 2020; 11: 596631.
16. Qin C., Zhou L., Hu Z., Zhang S., Yang S., Tao Y., Xie C., Ma K., Shang K., Wang W. y col. Desregulación de la respuesta inmune en pacientes con COVID-19 en Wuhan China. *Clin Infectar Dis*. 2020; 75: 762-768.
17. Zhou F, Yu T, Du R y col. Curso clínico y factores de riesgo para la mortalidad de pacientes adultos hospitalizados con COVID-19 en Wuhan, China: un estudio de cohorte retrospectivo. *Lancet (Londres, Inglaterra)*. 2020 marzo, 395 (10): 1054-1062.

18. Herold T, Jurinovic V, Arnreich C, et al. Los niveles elevados de IL-6 y PCR predicen la necesidad de ventilación mecánica en COVID-19. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 146 (1): 128-136.
19. Jimeno S, Ventura PS, Castellano JM, et al. Implicaciones pronósticas de la relación neutrófilos-linfocitos en COVID-19. *Eur J Clin Invest.* 2021; 51.
20. 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.
21. Chan AS, Ruta A. Uso de proporciones de neutrófilos a linfocitos y plaquetas a linfocitos en COVID-19. *J Clin Med Res.* 2020; 12(7): 448-453.
22. Wang X, Li X, Shang Y, et al. Ratios of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte predict all-cause mortality in inpatients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a retrospective cohort study in a single medical centre. *Epidemiol Infect.* 2020; 148: e211.
23. Forget P, Khalifa C, Defour JP, Latinne D, Van Pel MC, De Kock M. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Res Notes.* 2017;10(1):12.
24. Kong M., Zhang H., Cao X., Mao X., Lu Z. Un nivel más alto de neutrófilos a linfocitos se asocia con COVID-19 grave. *Epidemiol. Infectar.* 2020; 148: e139.
25. Fu J, Kong J, Wang W, Wu M, Yao L, Wang Z, Jin J, Wu D, Yu X. La implicación clínica de la proporción dinámica de neutrófilos a linfocitos y el dímero D en COVID-19: un estudio retrospectivo en Suzhou China. *Trombo Res.* 2020; 192: 3-8.
26. Rizo-Téllez SA, Méndez-García LA, Flores-Rebollo C, et al. La proporción de neutrófilos a monocitos y de linfocitos a neutrófilos al ingreso predice la mortalidad hospitalaria en pacientes mexicanos con infección grave por SARS-CoV-2 (Covid-19). *Microorganismos.* 2020; 8 (10): 1560.
27. Basbus Luis, Lapidus Martín I, Martingano Ignacio, Puga María Celeste, Pollán Javier. Índice neutrófilo-linfocito como factor pronóstico de COVID-19. *Medicina (B. Aires).* 2020 Jun; 80 (3): 31-36.

28. Ramos C, Santos B, Flores E, Galván F, 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.
29. Álvarez Jove L. Valor Predictivo del Índice neutrófilos/ linfocitos y riesgo de mortalidad en pacientes COVID-19 del Hospital III ESSALUD Puno 2020. Tesis para obtener el título profesional de médico cirujano. 2020. [Internet]. [Consultado 3 abril 2022]. Disponible en: https://repositorio.ucv.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12692/65370/Alvarez_JLN-SD.pdf?sequence=1&isAllowed=y
30. Gonzales A. Índice linfocitario asociado a mortalidad por covid-19 en pacientes del Hospital regional docente clínico-quirúrgico “Daniel Alcides Carrión” Huancayo. Tesis para obtener el título profesional de médico cirujano. 2020. [Internet]. [Consultado 22 abril 2022]. Disponible en: https://repositorio.uncp.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12894/6641/T010_76851389_T.pdf?sequence=1
31. Martínez F, Boisier D, Vergara C, Vidal J. Relación neutrófilo a linfocito, recuento linfocitario e índices de actividad inflamatoria como factores pronóstico en infecciones por SARS-CoV-2: Un estudio de cohorte prospectiva. *Revista Chilena de Anestesia.* 2021; 50 (1).
32. Yildiz H, Castanares-Zapatero D, Pierman G, et al. Validación del valor de corte de la relación de neutrófilos a linfocitos asociado con una alta mortalidad hospitalaria en pacientes con COVID-19. *Int J Gen Med.* 2021; 14: 5111-5117.
33. Organización Mundial de la Salud. Definiciones de casos de COVID-19 utilizadas en la OMS: actualizadas en el documento titulado vigilancia de salud pública en relación con la COVID-19. OMS. 2020 diciembre. [Internet]. [Consultado 3 agosto 2022]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/338330>.
34. Ministerio de Salud. Directiva Sanitaria N°135-MINSA/CDC-2021. Directiva sanitaria para la vigilancia epidemiológica de la enfermedad por coronavirus (COVID-19) en el Perú. MINSA/CDC. 2021. [Internet]. [Consultado 3 mayo 2022]. Disponible en:

- <https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/2024343/Directiva%20Sanitaria%20N%C2%B0%20135-MINSA/CDC-2021.pdf>
35. Real Academia Española. Edición Tricentenario: Actualizada 2021; [Internet]. [Consultado 28 mayo 2022]. Disponible en: <https://www.rae.es/>
 36. Organización Panamericana de la Salud. Boletín de enfermedades no transmisibles y salud mental. [Internet]. [Consultado 3 abril 2022]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/enfermedades-no-transmisibles>
 37. Guía de bolsillo para atención integral de la Enfermedad Renal Crónica Para el primero y segundo nivel de atención. OPS. Guatemala: 2014. [Internet]. [Consultado 28 mayo 2022]. Disponible en: [https://extranet.who.int/ncdccc/Data/GTM_D1_Guia%20CD%20de%20Bolsillo%20ERC%20\(6\)XF.pdf](https://extranet.who.int/ncdccc/Data/GTM_D1_Guia%20CD%20de%20Bolsillo%20ERC%20(6)XF.pdf)
 38. Diccionario médico. Clínica Universidad de Navarra. 2024. [Internet]. [Consultado 28 mayo 2022]. Disponible en: <https://www.cun.es/diccionario-medico>
 39. Cheng B. Hu J. Zuo X. Chen J. Et al. Predictors of progression from moderate to severe coronavirus disease 2019: a retrospective cohort. *Clin Microbiol Infect.* 2020 Oct;26(10):1400-1405.
 40. Ramirez M. Arroyo H. Ortega G. Sex differences in the incidence, mortality, and fatality of COVID-19 in Peru. *PLoS One.* 2021 Jun 14;16(6).
 41. Martos F. Soler C. García D. Chronic comorbidities and clinical outcomes in patients with and without COVID-19: a large population-based study using national administrative healthcare open data of Mexico. *Intern Emerg Med.* 2021 Sep;16(6):1507-1517.
 42. Aguilar A. Méndez S. Toledo R. García M. Mayoral A. Tlecuitl N et al. Influencia de factores de riesgo sobre mortalidad por COVID-19. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 4 de julio de 2022; 60 (4): 433-439.
 43. Yılmaz A. Taşkın Ö. Demir U. Soylu VG. Predictive Role of Biomarkers in COVID-19 Mortality. *Cureus.* 2023 Jan 24;15(1):34.
 44. Cheng B. Hu J. Zuo X. Chen J. Li X. Chen Y. Yang G. Shi X. Deng A. Predictors of progression from moderate to severe coronavirus disease 2019: a retrospective cohort. *Clin Microbiol Infect.* 2020 Oct;26(10):1400-1405.

45. Giannis D, Ziogas IA, Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *J Clin Virol.* 2020 Jun; 127.
46. Romero D. Hernández M. Solorio S. Mortalidad asociada a daño miocárdico mediante troponina I en pacientes con COVID-19 [Mortality associated with myocardial damage by troponin I in patients with COVID 19]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2023 Sep 18;61 (Suppl 2): S155-S160.
47. Tineo J. Ayala R. Apolaya M. Mamani R. Matta J. et al. Factores asociados a mortalidad en enfermedad SARS-CoV-2 grave de un hospital peruano. *Revista Del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo,* 2021, 14(3), 280 - 286.
48. Qin C. Zhou L. Hu Z. Zhang S. Yang S. Tao Y. Xie C. Ma K. Shang K. Wang W. Tian DS. Dysregulation of Immune Response in Patients with Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020 Jul 28;71(15):762-768.
49. Alagbe E. Pedroso G. Oliveira B. Maia G. Costa E. et al. Association of lymphocyte counts, NLR and PLR with mortality in covid-19 patients. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy.* Volume 43, Supplement 1. 2021: Pages S508-S50
50. Ullah K. Qureshi M. Chaudhry A. Safdar M. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) in COVID-19: A cheap prognostic marker in a resource constraint setting. *Pak J Med Sci.* 2021 Sep-Oct;37(5):1435-1439.
51. Liu YP. Li GM. He J. Liu Y. Li M. Zhang R. Li YL. Wu YZ. Diao B. Combined use of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and CRP to predict 7-day disease severity in 84 hospitalized patients with COVID-19 pneumonia: a retrospective cohort study. *Ann Transl Med.* 2020 May;8(10):635.
52. Liu Y. Li GM, He J, Liu Y, Li M, Zhang R, Li YL, Wu Y. Diao B. Combined use of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and CRP to predict 7-day disease severity in 84 hospitalized patients with COVID-19 pneumonia: a retrospective cohort study. *Ann Transl Med.* 2020 May;8(10):635.
53. Kulkarni A. Prabhu D. Likitesh A. Kumar A. Varun Vinayak P. Rao, Shaivya P. Murthy. Utility of Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) as an Indicator of Disease Severity and Prognostic Marker among Patients with Covid-19 Infection in a

- Tertiary Care Centre in Bangalore – A Retrospective Study. *J Evid Based Med Healthc*, pISSN. Vol. 8/Issue 16. 2021: 1020-1024.
54. Prasetya I. Cucunawangsih L. Sungono V. Khoabar K. Wijaya RS. Prognostic value of inflammatory markers in patients with COVID-19 in Indonesia. *Clin Epidemiol Glob Health*. 2021 Jul-Sep;11: 100803.
 55. Parthasarathi A. Padukudru S. Arunachal S. Basavaraj C. Krishna M. Ganguly K. Upadhyay S. Anand M. The Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Risk Stratification and Prognostication of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Vaccines (Basel)*. 2022 Aug 1;10(8):1233.
 56. Asghar M. Khan N. Kazmi S. 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*. 2020 Oct 29;10(6):514-520.
 57. Regolo M, Vaccaro M, Sorce A, Stancanelli B, Colaci M, Natoli G, Russo M, Alessandria I. et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) Is a Promising Predictor of Mortality and Admission to Intensive Care Unit of COVID-19 Patients. *J Clin Med*. 2022 Apr 16;11(8):2235.
 58. Moisa E, Corneci D, Negoita S, Filimon C. Serbu A, Negutu MI, Grintescu IM. Dynamic Changes of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Systemic Inflammation Index, and Derived Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Independently Predict Invasive Mechanical Ventilation Need and Death in Critically Ill COVID-19 Patients. *Biomedicines*. 2021 Nov 10;9(11):1656.
 59. Montalvo A. González L. Índice neutrófilos/linfocitos: un predictor de mortalidad en paciente con infección por SARS-CoV-2. *Med Crit*. 2021;35(3):130-135.
 60. Sala situacional COVID-19: SE 08-2024. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades - MINSA. 2024. [Internet]. [Consultado 16 marzo 2024]. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/portalnuevo/>

III. ANEXOS.

ANEXO 1: FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

NUMERO DE HC: _____

EDAD: _____ GENERO: _____

FECHA INGRESO A EMERGENCIA: _____

FECHA INGRESO A UCI: _____

COMORBILIDADES:

HEMOGRAMA COMPLETO:

		EMERGENCIA	UCI
LEUCOCITOS			
NEUTROFILO	SEGMENTADOS		
	ABASTONADOS		
BASOFILOS			
EOSINOFILOS			
MONOCITOS			
LINFOCITOS			
PLAQUETAS			

INDICE NEUTROFILOS LINFOCITOS:

	NEUTROFILOS	LINFOCITOS	INL
EMERGENCIA			
UCI			

EXAMENES AUXILIARES:

DIMERO D	PCR	TROPONINA I

ANEXO 2: CONSTANCIA DE AUTORIZACION HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE TRUJILLO

 GERENCIA REGIONAL DE SALUD  HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE TRUJILLO  BICENTENARIO PERÚ 1821-2021

"AÑO DEL FORTALECIMIENTO DE LA SOBERANÍA NACIONAL"

CONSTANCIA

EL JEFE DE LA OFICINA DE APOYO A LA DOCENCIA E INVESTIGACION DEL HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE TRUJILLO.

AUTORIZA:

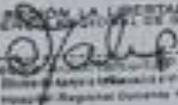
Realizar el proyecto de Tesis Titulado: "INDICE DE NEUTRÓFILOS / LINFOCITOS A LA LLEGADA A EMERGENCIA E INGRESO A LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON COVID -19 SEVERO"

Teniendo como autora a la alumna de la facultad Medicina Humana Universidad Privada Antenor Orrego.

- ROSANGELA SIMONE MORENO NUÑEZ

No se autoriza el ingreso a UCI de Emergencia

Trujillo, 14 diciembre de 2022


Dña. *[Nombre]*
Jefa de la Oficina de Apoyo a la Docencia e Investigación
Hospital Regional Docente de Trujillo

CTP/Boh
C.L. Anchoa
Folios Nº 52
Regístre Reg. 6970

"Juntos por la Prosperidad"
Dirección: Av. Mercedes Nº 206 – Urb. Sánchez Carrión – Teléfono 211181
Página Web: www.hrdt.trujillo.gob.pe