



UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA

Índice neutrófilos-linfocitos y proteína C reactiva-linfocitos como predictores de resultados clínicos adversos en pacientes adultos con COVID-19. Hospital Regional Lambayeque. 2021

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE :

MÉDICO CIRUJANO

AUTOR:

De La Roca Collantes, Alberto Franco (ORCID: 0000-0002-4453-3015)

ASESOR:

Dr. Edinson Dante Meregildo Rodriguez (ORCID: 0000-0003-1814-5593)

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:

Enfermedades Infecciosas y Transmisibles

TRUJILLO – PERÚ

2021

Dedicatoria

A mi madre Gloria Collantes y mi padre Alberto De La Roca
por ayudarme a seguir mis sueños y por creer en mí.

Agradecimiento

A Dios por permitirme estar en el camino de la medicina y haber sido mi sustento hasta el día de hoy.

A mis familiares y amigos por la paciencia y apoyo.

A mi asesor el Dr. Dante Meregildo Rodriguez por las enseñanzas y guía durante el desarrollo de esta investigación.

Índice de contenidos:

| | |
|---|------------|
| Carátula | i |
| Dedicatoria | II |
| Agradecimiento | III |
| Índice de tablas | IV |
| Índice de gráficos | V |
| Resumen | VI |
| Abstract | VII |
| I. INTRODUCCIÓN | 1 |
| II. MARCO TEÓRICO | 3 |
| III. METODOLOGÍA | 17 |
| 3.1. Tipo y diseño de investigación | 17 |
| 3.2. Variables y operacionalización | 17 |
| 3.3. Población, muestra, muestreo y unidad de análisis | 17 |
| 3.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos | 18 |
| 3.5. Procedimientos | 19 |
| 3.6. Método de análisis de datos | 19 |
| 3.7. Aspectos éticos | 20 |
| IV. RESULTADOS | 22 |
| V. DISCUSIÓN | 26 |
| VI. CONCLUSIONES | 34 |
| VII. RECOMENDACIONES | 35 |
| REFERENCIAS | 36 |
| ANEXOS | 45 |

Índice de cuadros y tablas

| | |
|---|----|
| Cuadro 1: Operacionalización de las variables. | 45 |
| Cuadro 2: Instrumento de evaluación | 50 |
| Tabla 1: Características de los pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital Regional Lambayeque. | 51 |
| Tabla 2: Correlación de Rho de Spearman entre los índices estudiados y los resultados clínicos adversos. | 52 |
| Tabla 3: Prueba de Kruskal-Walis entre los índices y los niveles de severidad. 52 | |
| Tabla 4: Comparación de distribuciones del NLR entre parejas de niveles de severidad. | 53 |
| Tabla 5: Comparación de distribuciones del CLR entre parejas de niveles de severidad. | 54 |
| Tabla 6: Prueba de U de Mann Whitney entre los resultados clínicos adversos y los índices NLR y CLR. | 55 |
| Tabla 7: Prueba de Chi-cuadrado de Pearson y prueba exacta de Fisher entre los resultados clínicos adversos y las variables categóricas. | 56 |
| Tabla 8: Regresión logística binaria de uso de ventilación mecánica. | 57 |
| Tabla 9: Regresión logística binaria de estado vital a los 28 días. | 57 |
| Tabla 10: Regresión logística binaria para gravedad. | 58 |
| Tabla 11: Regresión logística multinomial para los distintos niveles de severidad. | 59 |
| Tabla 12: Regresión lineal múltiple para el número de días de estancia hospitalaria. | 60 |
| Tabla 13: Sensibilidad, especificidad, valor predictivo del NLR y CLR para los resultados adversos en la COVID-19. | 65 |

Índice de gráficos

| | |
|--|-----------|
| Gráfico 1: Cálculo de Muestra | 49 |
| Gráfico 2: Comparación de distribuciones del NLR entre los niveles de severidad..... | 53 |
| Gráfico 3: Comparación de distribuciones del CLR entre los niveles de severidad..... | 54 |
| Gráfico 4: Comparación entre curvas ROC de NLR Y CLR para estado vital a los 28 días. | 61 |
| Gráfico 5: Comparación entre curvas ROC de NLR Y CLR para el uso de ventilador mecánico. | 62 |
| Gráfico 6: Comparación entre curvas ROC de NLR Y CLR para la gravedad de la COVID-19..... | 63 |
| Gráfico 7: Comparación entre curvas ROC de NLR Y CLR para el nivel de severidad crítico de la COVID-19..... | 64 |

Resumen

En este estudio se evaluó si los índices neutrófilos-linfocitos y proteína C reactiva-linfocitos al ingreso eran predictores de muerte a los 28 días, severidad, uso de ventilación mecánica y tiempo de estancia hospitalaria. Se realizó un estudio transversal, retrospectivo, de valor diagnóstico que incluyó a 385 pacientes adultos hospitalizados por la COVID-19 en el Hospital Regional Lambayeque del 1 de enero al 30 de julio de 2021. El 62,3% de los participantes fueron varones, la edad media fue $58,47 \pm 15,45$ años, 35,6% usaron ventilación mecánica, el 30,9% fallecieron; el 83,6% fueron casos graves (34,5% severos y 49,1% críticos). Las principales comorbilidades fueron diabetes mellitus tipo 2 (33,5%), hipertensión arterial (27,01%) y obesidad (11,14%). La mediana del tiempo de estancia hospitalaria fue 9 días (IQR 6-14). La mediana del NLR y el CLR fueron 8,5 (IQR 4,27-15) y 9,6 (IQR 3,95-23,66), respectivamente. El NLR fue predictor de COVID-19 crítico (OR 1,135; IC 95%: 1,012-1,272; $p=0,03$); el CLR fue predictor de COVID-19 severo (OR 1,282; IC 95%: 1,140-1,440; $p=0,000$) y crítico (OR 1,305; IC 95%: 1,161-1,467; $p=0,000$); además el NLR fue predictor de uso de ventilación mecánica (OR 1,056; IC 95%: 1,013-1,100; $p=0,01$). Se concluye que, en pacientes adultos hospitalizados por COVID-19, el NLR al ingreso es predictor de enfermedad crítica y de uso de ventilación mecánica; por otra parte, el CLR es predictor de enfermedad severa y crítica. Ambos índices no son predictores de mortalidad ni de tiempo de estancia hospitalaria.

Palabras clave: COVID-19, gravedad del paciente, mortalidad, hospitalización, ventilación mecánica

Abstract

In this study, it was evaluated whether the neutrophil-lymphocyte and C-reactive protein-lymphocyte indices on admission were predictors of death at 28 days, severity, use of mechanical ventilation and length of hospital stay. A cross-sectional, retrospective study of diagnostic value was carried out that included 385 adult patients hospitalized for COVID-19 at the Lambayeque Regional Hospital from January 1 to July 30, 2021. 62.3% of the participants were men. the mean age was 58.47 ± 15.45 years, 35.6% used mechanical ventilation, 30.9% died; 83.6% were serious cases (34.5% severe and 49.1% critical). The main comorbidities were type 2 diabetes mellitus (33.5%), arterial hypertension (27.01%) and obesity (11.14%). The median length of hospital stay was 9 days (IQR 6-14). Median NLR and CLR were 8.5 (IQR 4.27-15) and 9.6 (IQR 3.95-23.66), respectively. The NLR was a critical predictor of COVID-19 (OR 1.135; 95% CI: 1.012-1.272; $p = 0.03$); CLR was a predictor of severe COVID-19 (OR 1.282; 95% CI: 1.140-1.440; $p = 0.000$) and critical (OR 1.305; 95% CI: 1.161-1.467; $p = 0.000$); Furthermore, the NLR was a predictor of the use of mechanical ventilation (OR 1.056; 95% CI: 1.013-1.100; $p = 0.01$). It is concluded that, in adult patients hospitalized for COVID-19, the NLR at admission is a predictor of critical illness and the use of mechanical ventilation; on the other hand, CLR is a predictor of severe and critical illness. Both indices are not predictors of mortality or length of hospital stay.

Keywords: COVID-19, patient acuity, mortality, hospitalization, mechanical ventilation

I. INTRODUCCIÓN

A finales de 2019, autoridades sanitarias de la localidad de Wuhan en China informaron acerca de un brote de una nueva enfermedad respiratoria severa de causa no conocida; en los días siguientes, el Centro de Control y Prevención de Enfermedades de China identificó como agente causal de esta enfermedad a un nuevo virus de la familia de los coronavirus. Los casos siguieron en aumento hasta que el 30 de enero de 2020, la Organización mundial de la salud (OMS), confirmó que este brote era una Emergencia en Salud Pública de Importancia Internacional. Posteriormente, esta misma entidad, nombró como COVID-19 a la enfermedad emergente, por la abreviatura a su nombre en inglés; y el Comité Internacional de Taxonomía de los Virus nombró al causante de esta enfermedad como Coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2). El 11 de marzo de 2020, la OMS declaró como pandemia a la COVID-19 (1).

Siendo casi 2 años de declarada la COVID-19 como pandemia, según la OMS, ha tenido un saldo, hasta el 7 de diciembre de 2021, de un total de 265 518 553 de casos confirmados en el mundo (incluidas 5,257,287 defunciones). Entre las zonas con más afectadas tenemos la región de América con el 37% de los casos y el 45% del total de las muertes, seguida por Europa con el 34% de los casos y el 30% de las defunciones, el sudeste de Asia con el 17% de los casos y el 14% de las defunciones, el Mediterráneo Oriental con el 6% de los casos y 6% de las defunciones, el Pacífico oeste con el 4% de casos y 3% de las defunciones y África con el 2% de casos y 3% de las defunciones (2).

El Perú se encuentra entre los países más afectados por esta pandemia (3). Hasta el 7 de diciembre de 2021, se notificó 2 246 633 casos positivos por parte del ministerio de salud, con un total de 201 450 fallecidos y una tasa de letalidad del 8,93%. Siendo las regiones con más casos positivos Lima metropolitana, Arequipa, Callao, Piura y La Libertad (4).

La gravedad clínica de las infecciones por COVID-19 varía ampliamente, desde proceso asintomático o enfermedad leve de las vías aéreas superiores hasta la enfermedad crítica como el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (5). Los recientes estudios sugieren que un grupo de pacientes con la enfermedad

grave llegarían a una inadecuada regulación de la respuesta inmune que permitiría el desarrollo de una hiperinflamación viral. Por lo tanto, en los pacientes con esta enfermedad se deberían realizar exámenes que detecten hiperinflamación precozmente a fin de tomar las medidas necesarias para reducir la mortalidad en estos pacientes. El índice de neutrófilos sobre linfocitos (NLR) y el índice proteína C reactiva sobre linfocitos a (CLR) son marcadores de inflamación establecidos que reflejan la respuesta inflamatoria sistémica, y ambos están disponibles en la mayoría de laboratorios. (6)

Esta investigación se centró en la problemática siguiente: ¿El índice neutrófilos-linfocitos y proteína C reactiva-linfocitos al ingreso son predictores de resultados clínicos adversos en pacientes adultos con COVID-19?

Este estudio es justificado debido a que tanto el número casos de COVID-19, como la mortalidad asociada a ésta, siguen en aumento; en un contexto donde la brecha entre la disponibilidad de recursos y la necesidad de estos es amplia, de tal manera que es imperativa la necesidad de marcadores pronósticos de severidad que sean de fácil accesibilidad, de bajo coste económico y de rápida interpretación, que permitan tomar decisiones oportunas sobre la necesidad de recursos tanto materiales como humanos que suplan las necesidades de los pacientes para su adecuado tratamiento con el fin de reducir la mortalidad.

Las hipótesis planteadas en este estudio son: H1: El Índice neutrófilos-linfocitos y proteína C reactiva-linfocitos al ingreso son predictores de resultados clínicos adversos en pacientes adultos con COVID-19. H0: El Índice neutrófilos-linfocitos y proteína C reactiva-linfocitos al ingreso no son predictores de resultados clínicos adversos en pacientes adultos con COVID-19.

El objetivo principal planteado es: Identificar si el índice neutrófilos-linfocitos y proteína C reactiva-linfocitos al ingreso son predictores de resultados clínicos adversos en pacientes adultos con COVID-19. Además, se plantean los siguientes objetivos específicos: Describir las características demográficas y clínicas en los pacientes adultos con COVID-19. Calcular cuales son los índices neutrófilos-linfocitos y proteína C reactiva-linfocitos al ingreso en los pacientes adultos con COVID-19. Evaluar si el índice neutrófilos-linfocitos y el índice proteína C reactiva-linfocitos al ingreso son predictores de severidad en pacientes adultos con COVID-

19. Determinar si el índice neutrófilos-linfocitos y el índice proteína C reactiva-linfocitos al ingreso son predictores de mortalidad en pacientes adultos con COVID-19. Establecer si el índice neutrófilos-linfocitos y el índice proteína C reactiva-linfocitos al ingreso son predictores de uso ventilación mecánica en pacientes adultos con COVID-19. Mostrar si el índice neutrófilos-linfocitos y el índice proteína C reactiva-linfocitos al ingreso son predictores del tiempo de estancia hospitalaria en pacientes adultos con COVID-19.

II. MARCO TEÓRICO

Yang M et al. determinaron el rol de la proteína C reactiva (PCR), los linfocitos (L) y el índice PCR a L (CRL) en la evaluación del pronóstico de la severidad en las primeras etapas de la COVID-19. Realizaron un estudio retrospectivo del 17 de enero al 12 de marzo de 2020 que incluyó a 108 pacientes hospitalizados con COVID-19 en un hospital de Wuhan. Obteniendo que 42 pacientes (38,9%) eran varones y 24 (22,2%) se consideraron casos graves, la edad media fue de 51 años. La PCR aumentó y los L disminuyeron en el grupo grave. Las áreas bajo la curva (AUC) de CRL y PCR utilizadas para evaluar COVID-19 grave fueron 0,787 (Intervalo de confianza (IC) 95%: 0,698-0,860, $p < 0,0001$) y 0,781 (IC 95%: 0,693-0,856, $p < 0,0001$), respectivamente; ambos resultados fueron mejores que los de L. Se calculó el valor de criterio asociado de CRL, con una excelente sensibilidad del 95,83%. Concluyendo que el papel de CRL y PCR en la evaluación de COVID-19 grave puede ser superior al de L solo. CRL es un indicador muy sensible para evaluar la gravedad en las etapas tempranas de COVID-19 (7).

Simadibrata D et al. investigaron si los niveles de la proporción NLR al ingreso podrían predecir la mortalidad y la gravedad en COVID-19. Realizaron una búsqueda bibliográfica, al 23 de julio de 2020, investigando la asociación entre el NLR al ingreso con la gravedad y mortalidad en COVID-19. Realizaron un metaanálisis para determinar la diferencia de medias estandarizada general (DME) en los valores de NLR y el riesgo relativo (RR) agrupado para la gravedad y la mortalidad. Se incluyeron un total de 38 artículos, incluidos 5699 pacientes con resultados de gravedad y 6033 pacientes con resultados de mortalidad. El metaanálisis mostró que los pacientes graves y no supervivientes de COVID-19 tenían niveles de NLR al ingreso más altos que los no graves y los supervivientes

(DME 0,88; IC 95%: 0,72-1,04; $I^2= 75,52\%$ y 1,87; IC 95%: 1,25-2,49; $I^2= 97,81\%$, respectivamente). El riesgo relativo (RR) de la mortalidad combinada en pacientes con niveles de NLR elevados frente a normales fue de 2,74 (IC 95%: 0,98 a 7,66). Concluyendo que los altos niveles de NLR al ingreso se asociaron con COVID-19 grave y mortalidad (8).

Liu J et al. analizaron el factor predictivo más útil de enfermedad crítica por COVID-19. Realizaron un estudio prospectivo donde incluyeron a 61 pacientes en una cohorte de derivación, y 54 en una de validación. El factor predictivo de enfermedad crítica se seleccionó mediante el análisis de regresión LASSO. Encontrando que la proporción NLR se asoció como un factor de riesgo independiente de enfermedad crítica en COVID-19. El NLR tenía AUC de 0,849 (IC 95%, 0,707 a 0,991) en la cohorte de derivación y 0,867 (IC 95%: 0,747 a 0,944) en la cohorte de validación. Además, la incidencia de enfermedad crítica fue del 9,1% (1/11) para los pacientes ≥ 50 años y que tenían un NLR $< 3,13$, y se predijo que el 50% (7/14) de los pacientes con edad ≥ 50 y NLR $\geq 3,13$ desarrollarían enfermedad crítica. Concluyendo que, el NLR es un factor predictivo en etapas tempranas en pacientes con COVID-19 para desarrollar enfermedad crítica. Se prevé que los pacientes que tengan 50 años o más y un NLR $\geq 3,13$ podrían padecer enfermedad crítica y requerir un acceso rápido a una unidad de cuidados intensivos (9).

Yang AP et al. buscaron evidencia que indique el rol fundamental de la inflamación en pacientes con la COVID-19. Realizaron un estudio de tipo retrospectivo acerca de las características clínicas de los casos confirmados con COVID-19. Se seleccionaron aleatoriamente casos con datos clínicos completos: edad, NLR, índice linfocitos sobre monocitos (LMR), índice plaquetas sobre linfocitos (PLR) y PCR en 93 pacientes (69 no graves y 24 graves). Se aplicó la curva de características operativas del receptor (ROC) para determinar los umbrales de cinco biomarcadores, y sus valores pronósticos se evaluaron mediante la curva de Kaplan-Meier y modelos de regresión Cox multivariante. Obteniendo que la edad promedio fue 46,4 años y 37 pacientes fueron mujeres. En el análisis de regresión logístico binario se identificó que un NLR incrementado (*Hazard ratio* [HR] 2,46; IC 95%: 1,98 - 4,57) y la edad (HR 2,52; IC 95%: 1,65 - 4,83) fueron factores independientes de resultados clínicos desfavorables en COVID-19. El NLR mostró

el AUC más elevado en 0,841, con la mayor especificidad (63,6%) y sensibilidad (88%). Concluyendo que la edad elevada y el NLR pueden considerarse marcadores independientes para resultados clínicos deficientes en COVID-19 (10).

Yan X et al. investigaron si el NLR era un factor pronóstico en COVID-19. Realizaron un estudio retrospectivo en pacientes ingresados en un hospital en la localidad de Wuhan entre el 11 de enero y el 3 de marzo de 2020. Se incluyó un total de 1004 pacientes con la COVID-19. Se excluyeron los pacientes con neoplasias hematológicas. Los valores de NLR se midieron al ingreso. El resultado primario fue la mortalidad intrahospitalaria por todas las causas. La tasa de mortalidad fue del 4% (40 casos). La edad media de los no supervivientes (68 años) fue mayor que la de los supervivientes (62 años). El sexo masculino fue mayor en el grupo sin supervivencia (27; 67,5%) que en el grupo de supervivencia (466; 48,3%). El valor de NLR del grupo de no supervivencia (mediana: 49,06; rango intercuartílico [IQR]: 25,71-69,70) fue mayor que el del grupo de supervivencia (mediana: 4,11; IQR: 2,44-8,12; $p < 0,001$). En el análisis de regresión logística multivariante, el NLR $>11,75$ se correlacionó con la mortalidad hospitalaria por todas las causas (*Odds ratio* (OR) 44,351; IC 95%: 4,627-425,088; $p < 0,05$). Concluyendo que, el NLR al ingreso se asocia con la mortalidad intrahospitalaria en COVID-19, por lo que podría ser un marcador pronóstico para COVID-19 crítico (11).

Kalabin A et al. investigaron el rol pronóstico del NLR, LMR y PLR en COVID-19. Analizaron retrospectivamente 184 pacientes ingresados con COVID-19 entre marzo y abril de 2020. Los pacientes se agruparon en intubados (IT) y no intubados (NIT), y se dividieron en subgrupos de sobrevivientes (S) y fallecidos (D). Obteniendo que la edad media fue 64,7 años; el índice de masa corporal (IMC) promedio fue de 29,10; 111 hombres (60,33%). La media de NLR para NIT fue de 8,27 (IC 95%: 6,99-9,56) versus 8,35 (IC 95%: 5,82-10,88) para el grupo IT ($p = 0,96$). La comparación de los grupos S vs D reveló un NLR medio de 8,01 (IC 95%: 6,72-9,28) y 9,58 (IC 95%: 6,88-12,28), respectivamente ($p = 0,29$). En el análisis de subgrupos de NIT no se encontró diferencias significativas respecto a los NIT-S versus los NIT-D ($p = 0,28$); en los subgrupos de IT tampoco se encontró diferencias significativas respecto a los IT-S versus los IT-D ($p = 0,91$). En el análisis de regresión multivariante, se demostró que solo PLR y LMR influyen en el NLR y se

correlacionó positivamente con PLR, lactato y PCR. En el LMR la diferencia entre los grupos de NIT-S y NIT-D fue estadísticamente significativa ($p= 0,03$). No se encontró significación estadística entre los grupos para PLR. Concluyeron que, los hallazgos sobre un papel pronóstico de NLR, LMR y PLR en COVID-19 no fueron validados en esta cohorte y advierten contra el uso de estas proporciones como marcadores independientes de la gravedad de la enfermedad (12).

Jimeno S et al. valoraron la utilidad de la proporción de NLR para identificar pacientes con mal pronóstico en COVID-19 hospitalizados. Realizaron un estudio observacional retrospectivo en un Hospital Universitario de España, incluyeron a 119 pacientes con COVID-19, desde el 1 de marzo al 31 de marzo de 2020. Los pacientes fueron categorizados según el Grupo de Expertos en I + D de la OMS. Obteniendo que 45 (12,1%) pacientes experimentaron insuficiencia respiratoria aguda grave que requirió asistencia respiratoria y fallecieron 47 (12,6%). Aquellos con peores resultados eran mayores ($p= 0,002$) y presentaban un NLR más alto al ingreso ($p= 0,001$), un mayor aumento en el pico NLR ($p< 0,001$) y una mayor velocidad de aumento del NLR ($p= 0,003$) en comparación con pacientes de seguimiento. En una regresión logística multivariable, la edad, la enfermedad cardiovascular, la PCR al ingreso y el pico de NLR se asociaron significativamente con la muerte. Concluyendo que la NLR es un parámetro fácilmente medible, disponible, rentable y confiable, cuyo monitoreo continuo podría ser útil en el diagnóstico y tratamiento de la COVID-19 (13).

Cillóniz C et al. identificaron factores predictivos de necesidad de ventilación mecánica invasiva (VMI), ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y mortalidad hospitalaria. Realizaron un estudio retrospectivo, incluyeron 240 pacientes consecutivos con COVID-19 entre el 28 de febrero y el 21 de abril de 2020. Se excluyeron los pacientes sin neumonía. Los pacientes se dividieron en dos grupos: no ingresados en UCI (115) y admitidos en UCI (125) (ingreso directo o traslado a UCI dentro de las 96 h de ingreso desde el departamento de emergencias). Obteniendo que para los pacientes que fueron directamente a la UCI, el IMC elevado (OR 2,13; IC 95%: 0,94–4,85), niveles de ferritina ($+100$ ng/ml: OR 1,06; IC 95%: 1,02 –1,09), el CLR ($+10$ unidades, OR 1,05; IC 95%: 1,03–1,07) y niveles de plaquetas ($+10 \times 10^9/L$, OR 1,05; IC 95%: 1– 1,09) se asociaron de

forma independiente con el ingreso a la UCI (AUC= 0,78; IC 95%: 0,72 a 0,84). Además, encontraron que el CLR (OR 1,04; IC 95%:1,02–1,06; $p < 0,001$) y los niveles de ferritina al ingreso se asociaron de forma independiente con la necesidad de VMI. Concluyendo que la relación CLR elevada es un factor predictor tanto para el ingreso en la UCI como para la necesidad de VMI (14).

Ramos C et al. describieron la utilidad de los NLR, MLR y LPR como factores pronósticos de necesidad de soporte ventilatorio y mortalidad en COVID-19. Evaluaron retrospectivamente historias clínicas de 125 pacientes hospitalizados con la COVID-19. Obteniendo que el 60% eran hombres, la edad media era de 51 años, 18,4% tenía hipertensión y 21,6% diabetes mellitus tipo 2. La media de leucocitos fue de $9,5 \times 10^3/\mu\text{L}$ y la de neutrófilos fue de $8 \times 10^3/\mu\text{L}$. La media del NLR era de 12,01; del MLR era de 0,442 y del PLR de 373,07. En el AUC se registró para mortalidad: NLR, 0,594; MLR, 0,628 e LPR, 0,505; para ventilación mecánica: NLR, 0,581; MLR, 0,619 e LPR, 0,547. En el análisis univariado, $\text{NLR} > 13$ (OR 2,75; $p = 0,001$) y $\text{MLR} > 0,5$ (OR 2,069; $p = 0,047$) se asociaron significativamente a mortalidad; sin embargo, no se asoció con el riesgo de necesidad de soporte ventilatorio. El LPR no tuvo asociación con la mortalidad ni con el soporte respiratorio. Concluyendo que el NLR e MLR podría tener utilidad como predictores de mortalidad en pacientes con COVID-19 (15).

Lagunas-Rangel F investigó si los valores de NLR y LCR pueden ayudar a predecir la gravedad en pacientes con la COVID-19. Realizaron una búsqueda en diferentes motores de búsqueda, incluyeron seis estudios en el metaanálisis, cuatro de ellos les permitieron calcular tanto el NLR como el LCR, en uno consideraron solo para cálculos de NLR y el otro solo para el LCR. Calcularon la DME y IC del 95% de los valores de NLR y LCR en pacientes con COVID-19 con o sin enfermedad grave. Obteniendo que todos los estudios se llevaron a cabo en China e incluyeron un total de 828 pacientes, donde 407 pacientes tenían enfermedad grave (49,15%). Encontraron que los valores de NLR aumentaron significativamente en pacientes con enfermedad grave (DME= 2,404, IC 95%: 0,98-3,82), mientras que los valores de LCR disminuyeron significativamente (DME= -0,912, IC 95%: -1,275 - -0,550). Concluyendo que niveles elevados de NLR y niveles bajos de LCR que reflejan un proceso inflamatorio incrementado pueden sugerir un mal pronóstico (6).

Basbus L et al. analizaron el valor pronóstico del índice NLR en COVID-19. Evaluaron retrospectivamente 131 pacientes hospitalizados de marzo a mayo de 2020. Examinaron si existe asociación entre un $NLR \geq 3$ con COVID-19 grave y la mortalidad. Obteniendo que, 54% fueron hombres, la mediana de la edad era 52 años. Encontraron que 21 pacientes fueron graves, 9 de estos necesitaron ventilación mecánica. El 81% (18/21) de los pacientes graves y el 33% (36/110) de los pacientes leves ($OR = 8,74$; $IC\ 95\%: 2,74-27,86$; $p < 0,001$) presentaron un $NLR \geq 3$. La edad y la hipertensión se asociaron con enfermedad grave. La mortalidad fue del 7% (9 pacientes); de los cuales 7 presentaron un $NLR \geq 3$ ($p = 0,03$). Concluyendo que, el NLR podría usarse como un predictor temprano para enfermedad grave y mortalidad en pacientes con COVID-19 (16).

Soca S evaluó el valor predictivo del NLR para diferenciar alto riesgo y bajo riesgo de complicaciones comparado con el índice de severidad de neumonía (PSI). Realizó un estudio transversal, retrospectivo en pacientes hospitalizados en el Hospital San José del Callao, entre enero y diciembre de 2019. Incluyeron a 84 pacientes. Obteniendo que el punto de corte con mejor rendimiento del NLR fue de 17,4 con una sensibilidad del 35,3%, una especificidad del 87,9%, un valor predictivo positivo (VPP) de 81,8%, y negativo (VPN) de 46,8%. Se obtuvo un $AUC = 0,62$ ($IC\ 95\%: 0,53-0,70$). Concluyendo que, en pacientes con NAC, un NLR de 17,4 tiene el rendimiento de un test regular, como un punto de corte, para diferenciar entre grupos de alto y bajo riesgo basado en el PSI (17).

La COVID-19 tiene como agente etiológico a un virus ARN llamado Coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), este tiene una estructura pleomórfica, monocatenaria y envuelta en sentido positivo; tiene un genoma con un tamaño variable entre 26 a 32 kilobases, el tamaño del virión tiene un diámetro entre 80 a 120 nm. Este virus pertenece a la familia *Coronaviridae*, del orden *Nidovirales* del tipo betacoronavirus, clase altamente infectiva en humanos. Se considera que está relacionado con el coronavirus de origen en el murciélago causante del SARS (bat-SL-CoVZC45) pues comparte una similitud genómica del 87,6 al 89%. Siendo probable que estos animales sean los huéspedes naturales de este nuevo coronavirus. Posiblemente, entre los huéspedes intermediarios hacia a los humanos se encuentren los pangolines (18).

El material genético del SARS-CoV-2 se compone de 12 marcos de lectura abiertos (ORF). Los ORF 1a y 1b, en el extremo 5' del genoma viral, codifican proteínas no estructurales, entre ellas la ARN polimerasa, ocupando aproximadamente dos terceras partes del genoma. En el tercio restante, se encuentra la información genética que codifica proteínas estructurales, entre ellas la pico (S), la membrana (M), la envoltura (E) y la nucleocápside (N). Así mismo, de manera similar que otros coronavirus, estos se unen al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2) presente en las superficies de las células, siendo esta unión un punto clave en su patogenicidad (19). Sin embargo, los estudios estructurales recientes destacan que la unión de la proteína ACE-2 y la proteína S del SARS-CoV-2 tiene una eficiencia que es 10 a 20 veces mayor que la del SARS-CoV (18).

La proteína N juntamente con el ARN del virus forman la ribonucleoproteína. La proteína E lleva a cabo acciones de los canales iónicos y contribuye al ensamblaje de los viriones. La proteína S es una proteína de fusión trimérica de clase I que contiene el dominio de unión al receptor (RBD) y permite la unión del virus a la superficie celular, la participación del receptor, el procesamiento de la proteasa y la fusión de la membrana, facilitando la entrada del virus en las células huésped (20). La proteína S se escinde en el límite entre las subunidades S1 y S2. Para el SARS-CoV, la escisión de la proteína S es desencadenada por la proteasa tipo 2 de la serina de la transmembrana (TMPRSS2) asociado a la superficie celular y la catepsina. Para activar un receptor de la célula huésped, el RBD de S1 experimenta movimientos conformacionales en forma de bisagra que exponen u ocultan transitoriamente los determinantes de la unión del receptor. La unión del receptor ACE-2 desestabiliza el trímero previo a la fusión, lo que da como resultado el desprendimiento de la subunidad S1 y la transición de la subunidad S2 a una conformación estable posterior a la fusión (21,22).

Posterior a la fusión de la membrana, el genoma viral de ARN se libera en la matriz citoplasmática y el ARN no recubierto traduce dos poliproteínas, pp1ab y pp1a, que expresan proteínas no estructurales y generan un complejo de replicación-transcripción (RTC) en vesículas de membrana doble. Los RTC replican y sintetizan un conjunto de ARN subgenómicos anidados, que expresan proteínas estructurales y accesorias. Mediados por el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi, el ARN

recién formado, las proteínas de la nucleocápside y las glicoproteínas de la envoltura se ensamblan, formando brotes de partículas virales (20).

Al ser un virus de ARN, la respuesta inmune innata del SARS-CoV-2 es desencadenada por receptores de reconocimiento de patrones (PRR) como los receptores tipo Toll (TLR) o el gen I inducible por ácido retinoico (RIG-I) de los componentes receptores (RLR) que permiten detectar el virus. Esto provoca una cascada de señalización descendente, que lleva a la secreción de citocinas como los interferones de tipo I / III (IFN), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la interleucina-1 (IL-1) y la IL-6, entre otras citocinas (23,24). Estas citocinas inducirán actividad antiviral en las células huésped, lo que posteriormente induce respuestas inmunes adaptativas. Además, si se libera temprano y se localiza adecuadamente, el IFN-I puede controlar eficazmente la infección por SARS-CoV (25). Los datos de in vitro estudios sugieren que el SARS-CoV-2 es susceptible de IFN-I/III pretratamiento. Los estudios han demostrado que el SARS-CoV-2 carece de firmas de IFN de tipo I / III fuertes, y los pacientes con COVID-19 grave muestran firmas de IFN-I deterioradas en comparación con los casos leves y moderados (26–30).

Tanto las respuestas de linfocitos T CD4 + como las de linfocitos T CD8 + ocurren en gran parte de los pacientes infectados por este nuevo coronavirus dentro de los primeros 14 días posterior al comienzo de los síntomas y generan principalmente células Th1 (23). La cantidad de células T CD4 + contra la proteína S se correlaciona con los títulos de anticuerpos neutralizantes, lo que puede sugerir que la respuesta de las células T podría ser diferente entre los pacientes con distinta gravedad en COVID-19 (31–33). Se ha demostrado una fuerte respuesta inmune de células T en personas convalecientes con COVID-19 asintomático o leve (34)

Una de las principales características de COVID-19, es la importante reducción general del recuento de linfocitos, en particular de linfocitos T CD4 + y CD8 +, que se correlaciona con la severidad de la enfermedad y con el desarrollo de complicaciones críticas (35). Además, los estudios han demostrado que se pueden predecir resultados deficientes en los casos en que hay una disminución en los niveles de células T CD8 + y células B o un aumento en la relación CD4+ / CD8 +. Se ha informado que el aumento de las respuestas de las células T en las

infecciones por SARS-Co-V-2 se correlaciona con la severidad de la enfermedad (31,36).

A pesar que los mecanismos de daño pulmonar y falla multiorgánica en Covid-19 todavía están en investigación, informes de hemofagocitosis y niveles elevados de citocinas, así como efectos terapéuticos positivos de los agentes inmunosupresores, particularmente en aquellos pacientes que son los más gravemente enfermos, sugieren que el sistema inmunológico, al encontrarse desregulado, responde liberando citocinas de manera descontrolada, lo que lleva a un incremento marcado de citocinas o un síndrome de tormenta de citocinas (37). La reacción inflamatoria mortal en pacientes graves podría explicarse por 3 factores: la replicación viral causa deterioro celular, disminución de la expresión de los receptores ACE-2 y células inmunes hiperactivadas (38).

COVID-19 infecta predominantemente células epiteliales pulmonares, macrófagos alveolares, células caliciformes nasales, endotelios vasculares y células ileales. Como estas células tienen un alto nivel de expresión de receptores ACE2, se puede inferir que el SARS-CoV-2 podría infectar varios tejidos, así como campos de células pulmonares. El SARS-CoV-2 puede infectar células dendríticas, macrófagos, monocitos y linfocitos, que en conjunto desarrollan un rol imprescindible en la generación de la tormenta de citocinas (31,39–41).

En particular, la infección del sistema respiratorio y su posterior replicación viral causa piroptosis, que elimina rápidamente los patógenos intracelulares mediante una muerte celular programada proinflamatoria. Esto puede causar una fuga vascular y la liberación masiva de citocinas proinflamatorias como IL-1 β , IL-6 e IFN- γ , lo que resulta en la apoptosis de las células infectadas. Además, el nivel sérico de patrones moleculares asociados al daño (DAMP), como ATP, ácido úrico y ADN; patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), como ARN viral; y las lipoproteínas aumentan como resultado de la piroptosis y sus reacciones inflamatorias posteriores. Luego, las células epiteliales alveolares y los macrófagos detectan estos patrones moleculares y aceleran la liberación de citocinas inflamatorias, que incluyen IL-6, IFN- γ y MCP1. Estas citocinas inducen a los monocitos y linfocitos T a infiltrarse en los sitios infectados desde el suero sanguíneo y también conducen a la apoptosis de las células infectadas. En apoyo

de este escenario, alrededor del 80% de los pacientes con COVID-19 presentan linfopenia sanguínea, lo que implica una enorme infiltración de células T, piroptosis celular e inflamación (42–47).

La correlación entre la carga viral nasofaríngea y los niveles de citocinas (p. Ej., Interferón- α , interferón- γ y TNF), así como una disminución de la carga viral en casos moderados, pero no graves, sugiere que la respuesta inmune está asociada positivamente con la respuesta de la carga viral (48).

Sin embargo, una porción relativamente pequeña de pacientes con COVID-19 muestra una inflamación severa. Esto se debe a un aclaramiento viral retardado, que induce una inflamación sistémica crónica y un daño tisular generalizado, que incluso da lugar a tormentas de citocinas (49). En particular, los pacientes con COVID-19 grave muestran células T CD4 y CD8 periféricas muy activadas pero disminuidas. (50) Por lo tanto, esto explica la razón por la cual los pacientes con COVID-19 tienen una disfunción inmunológica y un aclaramiento viral retrasado que conduce a tormentas de citocinas (42,51).

En los seres humanos, la función fisiológica principal de la ECA-2 es convertir los péptidos angiotensina I y II en angiotensina 1-9 y angiotensina 1-7, que proporcionan funciones cardiovasculares protectoras a través de mecanismos que incluyen vasodilatación, disminución de la fibrosis, control de la permeabilidad endotelial y mitigación de la inflamación al inhibir el eje del receptor ECA-angiotensina II-angiotensina I tipo 1 (52). Otros estudios incluso sugirieron que la ECA-2 puede desempeñar un papel fundamental en la protección de la salud cardiovascular e intestinal al mitigar la inflamación (53,54).

La superficie apical del epitelio de las vías respiratorias tiene un alto nivel de expresión de ACE-2. La infección con SARS-CoV-2 da como resultado una disminución de los niveles de ACE-2 (regulación a la baja) y la interrupción del sistema renina angiotensina aldosterona (RAAS), que amplifica la señalización a través de la vía de la angiotensina II, lo que da como resultado una disfunción circulatoria e inflamatoria potencialmente grave que conduce a una lesión pulmonar aguda (LPA) o SDRA (55).

Además de su expresión en las células respiratorias, incluidas las vías respiratorias superiores, los receptores ECA-2 también se han aislado del endotelio, los tejidos

gastrointestinales y renales, lo que explica las presentaciones multisistémicas. Por lo cual, podríamos inferir que los síntomas poco comunes de COVID-19, incluidos los síntomas gastrointestinales (diarrea y vómitos) y las enfermedades vasculares y pulmonares, podrían resultar de la función interrumpida del sistema renina-angiotensina y la inflamación. La prevalencia comparativamente alta de COVID-19 en personas con hipertensión o diabetes planteó la preocupación por el papel de los receptores ECA-2 en esta población vulnerable, especialmente dado que una proporción significativa de ellos podrían ser tratados concomitantemente con inhibidores de la ECA (IECA) o bloqueadores del receptor de angiotensina II (ARA II); planteándose que podrían tener un papel perjudicial, pero afortunadamente, esto no ha sido respaldado por evidencia clínica (23,56–58).

Clínicamente, los pacientes con COVID-19 tienen niveles séricos más altos de marcadores proinflamatorios que incluyen IL-1 β , IFN- γ , IP-10, MCP-1, IL-4 e IL-10. Además, los pacientes en las unidades de cuidados intensivos (UCI) tienen niveles séricos más altos de IL-2, IL-7, IL-10, GCSF, IP-10, MCP-1, MIP-1A y TNF- α que los que no están en la UCI. (59) De manera similar, un metaanálisis de 2984 casos de 18 estudios informó que los niveles séricos de IL-6, IL-10 y ferritina eran mucho más altos en pacientes con enfermedad fatal por COVID-19 que en pacientes con síntomas leves (47).

La activación y diferenciación de las células T aceleran y amplifican las respuestas inmunitarias. Las células T activadas producen además citocinas proinflamatorias y reclutan más células inmunes, como linfocitos y leucocitos, en sitios inflamatorios. (60) Las citocinas proinflamatorias anteriores son indicadores de la activación de las células T helper 1 y el reclutamiento de linfocitos. (44) En la mayoría de los casos clínicos, esas células reclutadas aumentan temporalmente las reacciones inflamatorias, pero finalmente matan a las células infectadas. Las células T auxiliares promueven la producción de anticuerpos contra un virus en las células B, y las células T citotóxicas eliminan las células infectadas por el virus. Esto implica que las reacciones inflamatorias iniciales son esenciales para hacer frente a los virus. En la mayoría de los pacientes, después de eliminar el virus y las células infectadas, se alivió la inflamación (42).

Una diferencia con los trastornos por tormentas de citocinas de otras causas es que la linfopenia no se observa a menudo, pero esta es una característica del Covid-19 grave. Actualmente no está claro si la linfopenia observada en Covid-19 se debe a la infiltración tisular o la destrucción de linfocitos (37).

Los neutrófilos hiperactivados y los monocitos-macrófagos son la fuente habitual de la tormenta de citocinas. En este aspecto, los recuentos absolutos de neutrófilos y la proporción NLR se asociaron fuertemente con la gravedad de la enfermedad en una gran cohorte de pacientes con COVID-19 y se propusieron como marcadores de pronóstico adverso de la enfermedad (61–63). Además, la NLR es uno de los principales indicadores de tormentas de citocinas (hipercitocinemia), expresado como un aumento de NLR en la sangre debido a los niveles elevados de citocinas, las cuales son esenciales para la autodefensa contra cualquier infección (18).

Además de los niveles elevados de citocinas sistémicas y las células inmunitarias activadas, varias anomalías clínicas y de laboratorio, como PCR elevada y Niveles de dímero d, hipoalbuminemia, disfunción renal y derrames, también se observan en Covid-19, al igual que en los trastornos por tormentas de citocinas. Se encontró que los resultados de las pruebas de laboratorio que reflejan hiperinflamación y daño tisular predicen un empeoramiento de los resultados en Covid-19 (64). Una proporción elevada de CLR indica un aumento de la respuesta inflamatoria sistémica y una disminución de la respuesta inmunitaria (14). Por tanto, la regulación a la baja de las reacciones proinflamatorias tiene que ser un objetivo de investigaciones clínicas urgentes sobre nuevos medicamentos que puedan tratar con éxito a pacientes gravemente enfermos (65).

Las respuestas inmunitarias del huésped y los síntomas relacionados con la inmunidad son extremadamente variables entre los pacientes asintomáticos (que tienen un control eficaz del SARS-CoV-2) y los pacientes con Covid-19 grave (que no pueden controlar el virus), lo que sugiere que la desregulación inmunitaria del huésped contribuye a la patogenia en algunos casos. Una pregunta crítica se refiere a los factores que contribuyen al fenotipo de tormenta de citocinas severa observado en una pequeña fracción de pacientes. Las condiciones coexistentes como la hipertensión, la diabetes y la obesidad se asocian con casos más graves

de Covid-19, posiblemente debido al estado inflamatorio crónico preexistente o un umbral más bajo para el desarrollo de disfunción orgánica a partir de la respuesta inmune (37).

Al parecer, la susceptibilidad a la infección por este nuevo virus se da en todas las edades, siendo la edad media alrededor de los 50 años. Además, la presentación clínica suele diferir con la edad. Por lo general, las personas mayores del sexo masculino (> 60 años) que presentan comorbilidades tienen mayor probabilidad de desarrollar enfermedad respiratoria grave que necesite hospitalización o deceso. Por otra parte, la mayoría de los jóvenes y los niños suelen presentar una enfermedad leve (sin neumonía o neumonía leve) o son asintomáticos. El riesgo de enfermedad no ha sido superior en las mujeres embarazadas. A pesar de esto, se ha reportado evidencia de transmisión transplacentaria del SARS-CoV-2 aunque fue un caso aislado (66).

Los síntomas más comunes de COVID-19 en un estudio de pacientes en China fueron fiebre, fatiga y tos seca. Los síntomas menos comunes son producción de esputo, hemoptisis, dolor de cabeza, diarrea, anorexia, dolor de garganta, dolor de pecho, escalofríos, náuseas y vómitos; además existen otros identificados por la OMS como pérdida del gusto o el olfato, congestión nasal, conjuntivitis (enrojecimiento ocular), dolores musculares o articulares, diferentes tipos de erupciones cutáneas, vértigo (66,67).

Algunos pacientes a pesar de estar asintomáticos o con síntomas mínimos tienen lecturas de oximetría de pulso reducidas. Esta condición se ha denominado "hipoxia silenciosa" o "apática". (68) Esta "hipoxia silenciosa" puede considerarse como una indicación clínica para determinar el estado de los pacientes que tienen un mayor riesgo de descompensación repentina que conduce a la muerte (69).

Las características del SDRA relacionado con COVID-19 y el SDRA típico deben entenderse completamente para un diagnóstico temprano y un tratamiento preciso. Según la definición de Berlín, el cual propone como criterios, un inicio agudo dentro de los primeros siete días (o comienzo de nuevos síntomas respiratorios o empeoramiento de los ya presentes) , una radiografía con evidencia de opacidades en ambos campos pulmonares no secundarias a derrame pleural, nódulos o atelectasias; insuficiencia respiratoria por edema no atribuible a sobrecarga hídrica

o falla cardiaca; divide la gravedad del SDRA en tres etapas según el índice de oxigenación (presión parcial de oxígeno arterial / oxígeno inspirado fraccional ($\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$)) con una presión positiva al final de la espiración (PEEP) ≥ 5 cm H₂O: leve ($200 \text{ mm Hg} < \text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mm Hg}$), moderada ($100 \text{ mm Hg} < \text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mm Hg}$) y grave ($\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mm Hg}$). (70) Los expertos de la comisión nacional de salud de China desarrollaron un protocolo de tratamiento estándar para COVID-19, según su clasificación del índice de oxigenación derivada de la experiencia, el SDRA relacionado con COVID-19 se dividió en tres categorías, a saber, ($\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$) en PEEP ≥ 5 cm H₂O: leve ($200 \text{ mm Hg} \leq \text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 300 \text{ mm Hg}$), leve-moderada ($150 \text{ mm Hg} \leq \text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 200 \text{ mm Hg}$) y moderada-grave ($\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 150 \text{ mm Hg}$) (71).

Según la OMS la gravedad de la COVID-19 se divide en leve, moderada, grave y crítica. En la enfermedad leve en el adolescente o adulto, se encuentran los pacientes con síntomas según la definición de caso de COVID-19, pero no presentan neumonía vírica ni hipoxia. La enfermedad moderada, el paciente presenta signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, taquipnea) pero no tiene signos de neumonía grave, en particular $\text{SpO}_2 \geq 90\%$ en aire ambiente. La enfermedad grave, se presentan signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, taquipnea) más uno o varios de los siguientes: frecuencia respiratoria > 30 inspiraciones/min, dificultad respiratoria grave o $\text{SpO}_2 < 90\%$ en aire ambiente. La enfermedad crítica comprende el SDRA, la septicemia, el choque séptico y la trombosis aguda (5,70).

La llamada “tormenta de citoquinas”, que consiste en una exagerada respuesta inflamatoria resultado de que las células inmunitarias activadas, liberan de grandes cantidades de citoquinas y quimiocinas proinflamatorias, generando un estado hiperinflamatorio. Este estado puede ocasionar un SDRA, un fallo multiorgánico, hasta incluso la muerte del paciente. Por lo cual, la detección precoz y el manejo oportuno de este estado podría mejorar el pronóstico y orientar el tratamiento de estos pacientes. Teniendo esto en consideración, según el MINSA los siguientes parámetros son considerados marcadores inflamatorios en COVID-19: Linfocitos $\leq 800 \text{ cel/uL}$, DHL $\geq 350 \text{ U/L}$, PCR $\geq 100 \text{ mg/dL}$., dímero D $\geq 1000 \text{ ug/mL}$., ferritina $\geq 700 \text{ ng/mL}$ (72).

III. METODOLOGÍA

3.1. Tipo y diseño de investigación

TIPO: Aplicado (73).

DISEÑO: No experimental, cuantitativo, analítico, transversal, retrospectivo, de valor diagnóstico de la prueba (73).

3.2. Variables y operacionalización

Variables independientes:

- Índice neutrófilos-linfocitos
- Índice Proteína C reactiva-linfocitos (Anexo 1).

Variables dependientes:

- Severidad de COVID-19 en adultos.
- Muerte.
- Uso de Ventilación mecánica.
- Estancia hospitalaria (Anexo 1).

3.3. Población, muestra, muestreo y unidad de análisis

POBLACIÓN:

Pacientes adultos ingresados a hospitalización con diagnóstico de COVID-19 según los criterios de definición de caso de la OMS (infección por SARS-COV-2 confirmada en laboratorio) en el Hospital Regional Lambayeque desde 1 de enero al 30 julio del 2021 (5).

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

Criterios de inclusión:

- Pacientes que tenían resultados de hemograma (principalmente linfocitos y neutrófilos) y proteína C reactiva dentro de las primeras 24 horas de ingreso.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que no tenían resultados de hemograma (principalmente linfocitos y neutrófilos) y proteína C reactiva dentro de las primeras 24 horas.
- Pacientes que presentaban algún tipo de trastorno hematológico crónico.

- Pacientes inmunosuprimidos o que hayan usado fármacos inmunosupresores de manera prolongada.
- Pacientes que hayan fallecido en menos de 24 horas desde el ingreso hospitalario.

MUESTRA: Se hizo el cálculo estadístico para este estudio que tiene carácter observacional para población infinita, obteniéndose en términos numéricos una muestra de 385 pacientes (73). (Anexo 2)

MUESTREO: Probabilístico, aleatorio simple

Unidad de Análisis:

Cada paciente hospitalizado por COVID-19 en el Hospital Regional Lambayeque.

Unidad de muestra:

Cada historia clínica revisada.

3.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos

TÉCNICA: La técnica utilizada en este estudio fue el análisis documental debido a que se recolectó información de las historias clínicas de los pacientes en la base de datos del Hospital Regional Lambayeque. (73).

INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS: Se realizó la ficha de recolección de datos epidemiológicos y de laboratorio necesarios: edad, sexo, comorbilidades, severidad de la enfermedad, estado vital a los 28 días, necesidad de ventilación mecánica, número de días de estancia hospitalaria, nivel de linfocitos, neutrófilos y proteína C reactiva dentro de las primeras 24 horas de ingreso (Anexo 3) (73).

VALIDEZ Y CONFIABILIDAD DEL INSTRUMENTO: El instrumento no requirió validación pues cada ítem mide una variable diferente provenientes de parámetros objetivos a partir de datos epidemiológicos, laboratoriales y clínicos obtenidos de la atención médica registrados en un sistema informático, que no permiten la influencia de los sesgos o tendencias que pudiera tener el investigador. Por otra parte, el instrumento no utiliza un sistema de calificación o interpretación. El instrumento es confiable pues produce resultados consistentes y coherentes con los registros de la atención médica de los pacientes (73).

3.5. Procedimientos

Se solicitó autorización al comité de ética del Hospital Regional Lambayeque para el acceso y uso de la información de la base de datos virtual de dicho establecimiento de salud, para los fines de este estudio; posteriormente se registró de forma aleatoria a 385 participantes tomados del total de hospitalizados por la COVID-19 del 1 enero al 30 de julio de 2021, asignándoles un código a cada participante que cumpla los criterios de selección, en caso de exclusión de participantes se completó la muestra eligiendo aleatoriamente a otros; luego, mediante una ficha de recolección, se recopiló la información clínica, epidemiológica y de laboratorio al ingreso hospitalario y se hizo un seguimiento de los resultados clínicos como severidad, muerte [se accedió al Sistema Informático Nacional de Defunciones (SINADEF) para verificar el deceso de los pacientes en un periodo de 28 días después del ingreso hospitalario, en algunos casos], necesidad de ventilación mecánica y estancia hospitalaria hasta los 28 días posterior al ingreso. Se dividió a los participantes en grupos de no graves (enfermedad leve o moderada) y graves (graves propiamente dichos y críticos); así mismo, se dividió a los participantes en supervivientes y fallecidos, a los 28 días de seguimiento. Finalmente, se realizó el análisis de datos, se presentó resultados, se discutieron los hallazgos, se emitieron las conclusiones de acuerdo a los objetivos planteados y se dieron las recomendaciones pertinentes.

3.6. Método de análisis de datos

La información se recolectó por el autor en una matriz de datos en Excel®; se utilizó el programa estadístico IBM SPSS Statistics 26.0® para Windows®. Las características basales se expresaron como medias con desviaciones estándar o medianas con rangos intercuartílicos (IQR 25-75%), según su distribución, para las variables continuas y para las variables categóricas se expresaron por el número con porcentajes. Los datos se comprobaron para establecer la normalidad de la distribución mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Para establecer las correlaciones paramétricas se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson y las correlaciones no paramétricas mediante el coeficiente de correlación de Rho

de Spearman. Para la comparación de las variables continuas se utilizó la prueba de T de Student, la prueba de U de Mann Whitney o Kruskal-Wallis según la distribución de las variables; por otra parte, para la comparación de las variables categóricas se empleó la prueba de Chi cuadrado de Pearson o la prueba exacta de Fisher.

Se realizó un análisis de regresión logística binario para examinar las variables independientes predictoras de los resultados desfavorables dicotómicos. Se llevó a cabo modelos de regresión lineal múltiple para determinar los predictores independientes de las variables continuas.

Se realizó el análisis de las curvas ROC para determinar y comparar las capacidades predictivas de los índices estudiados para los resultados clínicos desfavorables y se informó el AUC; luego se agrupó a los pacientes según puntos de corte de acuerdo al índice de Youden (Sensibilidad + Especificidad -1) más alto; se presentó la sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictor positivo (VPP) y valor predictor negativo (VNP) de mejor rendimiento. Los resultados se informaron mediante OR con un IC del 95%. Se consideró estadísticamente significativos los valores bilaterales de $p < 0,05$ (73).

3.7. Aspectos éticos

Este estudio respetó las normas de ética establecidos en la declaración de Helsinki, haciendo énfasis en los principios 9, 10, 12, 14, 21, 23, 24, 25, 26 y 31, donde se puntualiza la confidencialidad de los datos que se obtenga, por lo cual los datos de identificación de los pacientes no serán compartidos con terceros; se asignó un código aleatorio a cada paciente en la base de datos del estudio que no permita que estos puedan ser identificados ni que se pueda inferir la identidad de los participantes una vez publicados los resultados. El estudio fue supervisado y se hizo en colaboración con un personal médico de la institución para una adecuada recolección de datos, no se afectó de manera adversa la salud del paciente debido a que se tomaron datos de pacientes previamente tratados bajo ninguna influencia del estudio; se solicitó la autorización del estudio por un comité de ética que verifique el cumplimiento de las normas internacionales y nacionales. El

estudio recolectó información a partir de la base de datos digital del Hospital Regional de Lambayeque, por lo cual se solicitó el consentimiento del comité de ética de dicha institución hospitalaria para la recolección de la información necesaria para el estudio, los cuales serán usados solo para los fines planteados en la presente; además, se cumplieron las disposiciones adicionales que este organismo requiera (77).

Así mismo, tomando en cuenta las pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos elaboradas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) y de la OMS, el presente estudio se justifica éticamente por su valor social y científico debido a que los resultados de esta investigación permitirán tomar decisiones que repercutan la salud individual y pública positivamente. En medio de una situación de emergencia por la pandemia de la COVID-19 donde la brecha entre la disponibilidad de recursos y la necesidad de estos es amplia, de tal manera que es imperativa la necesidad de marcadores pronósticos de severidad que sean de fácil accesibilidad, de bajo coste económico y de rápida interpretación, que permitan tomar decisiones oportunas sobre la necesidad de recursos tanto materiales como humanos que suplan las necesidades de los pacientes, cumpliendo los índices en estudio el ser de fácil acceso, de bajo coste y de rápida interpretación (78).

Así mismo, se respetaron los preceptos del código de ética y deontología del Colegio médico del Perú, haciendo énfasis en sus artículos 42, 43, 46, 47 y 48 respecto del trabajo de investigación. Se cumplió lo expresado por estos preceptos pues se respetó la normativa internacional y nacional que regula los estudios con seres humanos, se contará con la aprobación y consentimiento del comité de ética del Hospital Regional Lambayeque para realización de este estudio, se publicará la información obtenida de la investigación, sin cometer falsificación ni plagio; además, se declara que no existe ningún tipo de conflicto de interés (79).

Este estudio a su vez solicitó el permiso correspondiente del comité de investigación de la Universidad César Vallejo, estando pendiente su aprobación.

IV. RESULTADOS

En este estudio se incluyeron a 385 pacientes hospitalizados por COVID-19. De los cuales el 62,3% (240) fueron del sexo masculino, con una edad media de $58,47 \pm 15,5$ años, el 30,9% (119) de los participantes fallecieron; 35,6% (137) usaron ventilación mecánica; el 83,6% (322) fueron casos graves (34,5% severos y 49,1% críticos), el restante 16,4% fueron casos no graves (3,4% leves y 13% moderados). Las comorbilidades más frecuentes fueron diabetes mellitus tipo 2 con un 33,5% (129), la hipertensión arterial 27,01% (104) y la obesidad 11,14% (66) (tabla 1).

Al final del seguimiento de 28 días desde el ingreso a la hospitalización, la mediana del número de días de estancia hospitalaria fue de 9 días (IQR 6-14); sin embargo, fue de 10 días (IQR 7-16) para los sobrevivientes y 7 días (IQR 4-11) para los fallecidos; por otra parte, para los pacientes no graves fue de 7 días (IQR 6-10) y para los graves fue de 10 días (IQR 7-15). La mediana del NLR para el total de participantes fue de 8,5 (IQR 4,27-15); sin embargo, fue de 7,08 (IQR 3,6-11,25) para los sobrevivientes y fue de 13 (IQR 6,38-21,25) para los fallecidos; por otra parte, la mediana para los pacientes no graves fue de 2,92 (IQR 2,4-5,53) y para los pacientes graves fue de 9,5 (IQR 5,28-15,67). En el caso del CLR, la mediana para el total de la población fue de 9,6 (IQR 3,95-23,66); siendo de 6,92 (IQR 3,14-18,24) para los sobrevivientes y de 17,93 (IQR 8,18-44,70) para los fallecidos; por otra parte, la mediana para los casos no graves fue 2,36 (IQR 1,15-3,86) y para los graves fue de 11,71 (IQR 5,84-28,28) (tabla 1).

Se evaluó la relación entre cada uno de los índices y las variables mediante la correlación de Spearman, obteniendo así que el NLR se relacionó significativamente con el estado vital a los 28 días ($r= 0,323$) y la gravedad ($r= 0,418$) con un $p= 0,000$; mas no estuvo relacionado significativamente con los días de estancia hospitalaria $p=0,491$. Por otra parte, el CLR también se relacionó significativamente con el estado vital a los 28 días ($r= 0,319$) y la gravedad ($r=0,500$) con un $p= 0,000$; mas tampoco estuvo relacionado con los días de estancia hospitalaria ($p= 0,735$). Además, se encontró relación significativa entre el NLR y el CLR ($r= 0,803$) con un $p= 0,000$ (tabla 2).

Se aplicó la prueba de Kruskal-Wallis entre cada uno de los índices y los niveles de severidad, obteniéndose que existen diferencias significativas entre los valores del NLR en los distintos niveles de severidad con un $p=0,000$ (tabla 3); en el análisis emparejado se obtuvo diferencias significativas entre los niveles leve-severo ($p=0,001$), leve-crítico ($p=0,000$), moderado-severo ($p=0,000$), moderado-crítico ($p=0,000$) y severo-crítico ($p=0,001$); sin embargo, no se encontró diferencia significativa entre los niveles leve y moderado (tabla 4: gráfico 2). Por otra parte, se obtuvo que existen diferencias significativas entre los valores del CLR en los distintos niveles de severidad con un $p=0,000$ (tabla 3); en el análisis emparejado se obtuvo diferencias significativas entre los niveles leve-severo ($p=0,000$), leve-crítico ($p=0,000$), moderado-severo ($p=0,000$), moderado-crítico ($p=0,000$) y severo-crítico ($p=0,006$); sin embargo, no se encontró diferencia significativa entre los niveles leve y moderado (tabla 5; gráfico 3).

Se aplicó, además, la prueba de U de Mann Whitney entre el estado vital a los 28 días con los índices NLR y CLR al ingreso, obteniéndose diferencias significativas con un $p=0,000$ para ambos índices. Así mismo, se obtuvo diferencias significativas entre el uso de ventilador mecánico con los índices NLR y CLR al ingreso con un $p=0,000$ para ambos índices. Además, se encontró diferencias significativas entre la gravedad con los índices NLR y CLR al ingreso con un $p=0,000$ para ambos índices (tabla 6).

Se compararon las variables categóricas para evaluar la independencia entre los resultados adversos y las comorbilidades presentes en el estudio mediante la prueba de Chi cuadrado de Pearson o la prueba exacta de Fisher (si más del 20% de las frecuencias esperadas son menores que 5). Comprobándose que el estado vital a los 28 días tiene una relación de dependencia significativa con el uso de ventilación mecánica ($p=0,000$), la hipertensión arterial ($p=0,000$) y los niveles de severidad ($p=0,000$). El uso de ventilación mecánica presenta una relación de dependencia significativa con el sexo ($p=0,02$), la hipertensión arterial ($p=0,000$), la obesidad ($p=0,001$) y los niveles de severidad ($p=0,000$); además de los ya mencionados. Los niveles de severidad presentan una relación de

dependencia significativa con la hipertensión arterial ($p=0,002$), la obesidad ($p= 0,007$), el asma ($p= 0,008$) y las otras variables dependientes ya mencionadas (tabla 7).

Se realizó un análisis de regresión logística binario para examinar las variables independientes predictoras de los resultados desfavorables dicotómicos. En el modelo para uso de ventilador mecánico se evidenció como predictores significativos a la edad (OR 1,034; IC 95%: 1,014-1,054; $p= 0,001$), el sexo masculino (OR 2,125; IC 95%: 1,222-3,696; $p= 0,008$), al NLR (OR 1,056; IC 95%: 1,013-1,100; $p= 0,01$), el número de días de estancia hospitalaria (OR 1,057; IC 95%: 1,024-1,092; $p= 0,001$), la hipertensión arterial (OR 2,676; IC 95%: 1,489-4,808; $p= 0,001$) y la obesidad (OR 3,885; IC 95%: 1,962-7,694; $p= 0,000$); no evidenciándose el CLR como predictor significativo para uso de ventilación mecánica (OR 0,997; IC 95%: 0,981-1,013; $p= 0,726$) (tabla 8). Por otra parte, en el modelo para el estado vital a los 28 días (muerte) se evidenció como predictores significativos a la edad (OR 1,075; IC 95%: 1,040-1,112; $p= 0,000$), el número de días de estancia hospitalaria (OR 0,716; IC 95%: 0,654-0,784; $p= 0,000$) y el uso de ventilación mecánica (OR 120,659; IC 95%: 37,476-388,483; $p= 0,000$); sin embargo, el NLR (OR 0,994; IC 95%: 0,937-1,054; $p= 0,848$) ni el CLR (OR 0,996; IC 95%: 0,974-1,019; $p= 0,760$) no fueron predictores significativos (tabla 9). Además, en el modelo para gravedad se evidenció como predictores significativos al CLR (OR 1,233; IC 95%: 1,102-1,378; $p= 0,000$) y el número de días de estancia hospitalaria (OR 1,195; IC 95%: 1,083-1,319; $p= 0,000$); no evidenciándose que el NLR sea un predictor significativo (OR 1,112; IC 95%: 0,986-1,254; $p= 0,098$) (tabla 10). Por último, se realizó un análisis de regresión logística multinomial para evaluar las variables independientes predictoras de los diferentes niveles de severidad. Para este análisis se agruparon en 3 niveles de severidad (leve-moderado, severo y crítico), tomando como referencia el nivel leve-moderado. Se obtuvo que para el nivel severo los predictores significativos fueron el CLR (OR 1,282; IC 95%: 1,140-1,440; $p= 0,000$) y los días de estancia hospitalaria (OR 1,174; IC 95%: 1,076-1,281; $p= 0,000$); por otra parte, el NLR no fue un predictor significativo (OR 1,091; IC 95%: 0,974-1,222; $p= 0,134$). Para el nivel crítico,

las variables independientes predictoras significativas fueron la edad (OR 1,028; IC 95%: 1,002-1,054; $p= 0,038$), el NLR (OR 1,135; IC 95%: 1,012-1,272; $p= 0,03$), el CLR (OR 1,305; IC 95%: 1,161-1,467; $p= 0,000$), los días de estancia hospitalaria (OR 1,242; IC 95%: 1,136-1,357; $p= 0,000$) y la obesidad (OR 5,345; IC 95%: 1,978-14,445; $p= 0,001$) (tabla 11).

Se llevó a cabo modelos de regresión lineal múltiple para determinar los predictores independientes de la variable continua número de días de estancia hospitalaria, obteniéndose que los índices NLR ($p= 0,222$) y CLR ($p= 0,482$) no fueron predictores independientes significativos; sin embargo, si lo fueron el uso de ventilación mecánica ($p= 0,000$), la gravedad ($0,000$) y el estado vital (fallecido) ($p= 0,000$) (tabla 12).

Se realizó el análisis de las curvas ROC para determinar y comparar las capacidades predictivas de los índices estudiados. Para el estado vital a los 28 días, tomando como estado real positivo al fallecimiento, se obtuvo que el NLR tiene un AUC de 0,703 (IC 95%: 0,646-0,758; $p=0,000$) y el CLR tiene un AUC DE 0,699 (IC 95%: 0,645-0,753; $p=0,000$) (gráfico 4); el punto de corte de mejor rendimiento según el índice de Youden para el NLR fue de 8.85 (S= 66.39%; E= 65.04%; VPP= 45.93%; VPN= 81.22%) y para el CLR fue de 8.678 (S= 74.79%; E= 56.77%; VPP= 43.63%; VPN= 83.43%) . Para el uso de ventilador mecánico, se obtuvo que el NLR tuvo un AUC de 0,657 (IC 95%: 0,600-0,714; $p=0,000$) y el CLR tiene un AUC DE 0,645 (IC 95%: 0,590-0,701; $p=0,000$) (gráfico 5); el punto de corte de mejor rendimiento para el NLR fue de 8.65 (S= 60.58%; E= 60.08%; VPP= 45.60%; VPN= 73.40%) y para el CLR fue de 8.368 (S= 68.61%; E= 54.44%; VPP= 45.41%; VPN= 75.84%). Para la gravedad, se obtuvo que el NLR tiene un AUC de 0,826 (IC 95%: 0,772-0,879; $p=0,000$) y el CLR tiene un AUC DE 0,890 (IC 95%: 0,846-0,935; $p=0,000$) (gráfico 6); el punto de corte de mejor rendimiento para el NLR fue de 5.031 (S= 75.78%; E= 73.02%; VPP= 93.49%; VPN= 37.10%) y para el CLR fue de 4.884 (S= 79.50%; E= 84.13%; VPP= 96.24%; VPN= 44.54%). Adicionalmente, se analizó las curvas ROC para el nivel crítico de severidad, obteniéndose que el NLR tuvo un AUC de 0,707 (IC 95%: 0,655-0,758; $p= 0,000$) y el CLR tuvo un AUC de 0,713 (IC

95%: 0,663-0,764; $p= 0,000$) (gráfico 7); el punto de corte de mejor rendimiento para el NLR fue de 8.55 (S= 62.96%; E= 65.31%; VPP= 63.64%; VPN= 64.65%) y para el CLR fue de 8.369 (S= 70.37%; E= 62.24%; VPP= 64.25%; VPN= 68.54%) (tabla 13).

V. DISCUSIÓN

El presente estudio incluyó a 385 pacientes hospitalizados por COVID-19 ingresados del 1 de enero al 30 de julio de 2021 en el Hospital Regional Lambayeque. Se evaluó si los índices NLR y CLR al ingreso eran predictores de resultados clínicos adversos como muerte a los 28 días, uso de ventilación mecánica, tiempo de estancia hospitalaria y severidad. Este estudio tuvo un predominio de participantes del sexo masculino y una edad media aproximada de 58 años, comparable con informes anteriores (35, 59, 66). Al ser pacientes que requirieron manejo hospitalario la tasa de casos graves (34,5% severos y 49,1% críticos) fue mayor que la de no graves (3,4% leves, 13% moderados) siendo estas proporciones diferentes a las de la población general donde aproximadamente el 80% de los casos son leves a moderados, 14% severos y 5% críticos (80). La mortalidad hospitalaria encontrada en este estudio es alta (30,9%); sin embargo, es menor que la de otros estudios en el mismo país quienes tuvieron una mortalidad del 46,4%, 36,9% y 49,59% respectivamente (81-83); por otra parte el 35,6% recibieron ventilación mecánica, siendo mayor este porcentaje comparado a otro hospital de tercer nivel (14%), pudiendo esto ser explicado por la mayor muestra en el otro estudio, la diferencia de enfoque de tratamiento o en la disponibilidad del recurso; sin embargo este porcentaje es inferior con lo observado a nivel internacional (41%) (81,84). Las tres principales comorbilidades encontradas fueron diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial y obesidad, las cuales son variables de interés que se consideraron en los diferentes modelos predictores de los índices en estudio (79,81,84).

Se encontró que la mediana en el número de días de estancia hospitalaria fue menor para los fallecidos [7 días (IQR 4-11)] que para los sobrevivientes [10 días (IQR 7-16)]; esto puede explicarse debido a que los fallecidos por su mismo grado de severidad tenían un tiempo de supervivencia menor que

los sobrevivientes, los cuales permanecían más tiempo en hospitalización hasta ser dados de alta, por lo general, siendo esto comparable con otro estudio a nivel nacional que presentó una estancia hospitalaria mayor en sobrevivientes [8 días (IQR 5-12)] que en fallecidos [5 días (IQR 2-8)] (83). Por otra parte, la estancia hospitalaria fue mayor en los pacientes graves [10 días (IQR 7-15)] que en los no graves [7 días (IQR 6-10)], esto debido a que la mayor proporción de pacientes graves sobrevivieron y permanecieron hospitalizados hasta su recuperación.

La mediana del NLR fue mayor para fallecidos [13 (IQR 6,38-21.25)] que para los sobrevivientes [7,08 (IQR 3,6-11.25)], este hallazgo es comparable con un estudio nacional donde el NLR fue mayor en los fallecidos ($12,9 \pm 8,0$) que en los sobrevivientes ($10,2 \pm 5,4$); así mismo, también fue mayor en los pacientes graves que en los no graves (82). Esto posiblemente debido a una desregulación del sistema inmunológico en los pacientes graves que los lleva finalmente a resultados fatales; es decir, hay aumento de la respuesta inflamatoria y migración leucocitaria con una disminución de los linfocitos y su respuesta inmune innata contra virus, secundaria a mayor infiltración tisular o destrucción de linfocitos, que lleva a un menor aclaramiento viral, que ocasiona mayor daño multiorgánico y finalmente la muerte (37-38).

La mediana del CLR fue notablemente mayor en los fallecidos [17,93 (IQR 8,18-44,70)] que los sobrevivientes [6,92 (IQR 3,14-18,24)]; de la misma manera el NLR fue mayor en los casos graves [11,71 (IQR 5,84-28,28)] que en los no graves [2,36 (IQR 1,15-3,86)]. Esto posiblemente es debido a que la PCR es una proteína de fase aguda producida en el hígado en respuesta a citocinas inflamatorias, como la IL- 6 (la cual a su vez puede activar otras citocinas, empeorando el daño tisular); pudiendo significar el aumento de la PCR como un indicador de hiperinflamación sistémica (7). Por lo cual, la PCR asociada a la disminución de los linfocitos, es un indicador de una desregulación inmunológica con aumento de la respuesta inflamatoria sistémica y una disminución de la respuesta inmunitaria (14).

En el análisis del NLR al ingreso y la gravedad, mediante la prueba de U de Mann Whitney se encontró diferencias significativas de las medianas entre

los grupos grave y no grave con un $p=0,000$ y una relación significativa mediante la correlación de Spearman ($p=0,000$). Esto es comparable con los hallazgos de Lagunas-Rangel F (6) que mediante un metaanálisis de 6 estudios chinos encontró que en los pacientes graves hubo un aumento significativo del NLR; así mismo, Simadibrata D et al (8) en su metaanálisis que incluyó a 5699 pacientes mostró que los niveles de NLR al ingreso eran significativamente más altos en los pacientes graves que en los no graves. Además, se encontró diferencias significativas entre los distintos niveles de severidad ($p= 0,000$) mediante Kruskal-Wallis.

Por otra parte, en el modelo de regresión logística binario se encontró que el NLR no era un predictor significativo de severidad (OR 1,112; IC 95%: 0,986-1,254; $p= 0,098$); sin embargo, si fue un predictor significativo para el nivel crítico de la enfermedad (OR 1,135; IC 95%: 1,012-1,272; $p= 0,03$). Estos hallazgos son comparables con el estudio de Kalabin A et al. (12) quien no evidenció un papel pronóstico del NLR en la gravedad de la COVID-19; de la misma forma, son comparables con el estudio de Liu J et al. (9) quien encontró que el NLR era un factor predictivo temprano para desarrollar una enfermedad crítica. Por el contrario, los estudios de Yang A-P et al (10) y Basbus L et al (16) mostraron que el NLR fue un predictor significativo de gravedad. La diferencia entre los resultados podría a las diferencias poblacionales o a la influencia de otras variables independientes no tomadas en cuenta; sin embargo, la mayoría de estudios coinciden en que el NLR es un predictor significativo de enfermedad crítica. El aumento del NLR en la enfermedad crítica se da por la presencia de una respuesta inmune desregulada que consiste en una hiperinflamación que genera un aumento de los neutrófilos y una respuesta inmunitaria específica insuficiente con disminución de linfocitos (17,38).

En el análisis de las curvas ROC para gravedad, se obtuvo que el NLR tuvo un AUC de 0,826 (IC 95%: 0,772-0,879; $p=0,000$) con un punto de corte de mayor rendimiento de 5.031 (S= 75.78%; E= 73.02%; VPP= 93.49%; VPN= 37.10%). El AUC para gravedad es similar al obtenido en el estudio de Yang

A-P et al (10) con un AUC de 0,841, mostrando un potencial valor predictor con una exactitud moderada (85).

En el análisis del CLR al ingreso y la gravedad mediante la prueba de U de Mann Whitney se encontró diferencias significativas de las medianas ($p=0,000$) y hubo una correlación significativa ($p= 0,000$) mediante Spearman. Además, mediante la prueba de Kruskal-Wallis se obtuvo diferencias significativas entre los distintos grupos de severidad $p= 0,000$. De la misma forma, Cillóniz C et al (14) encontró diferencias significativas en el CLR al ingreso entre pacientes en UCI y no UCI.

En el modelo de regresión logística binaria el CLR fue un predictor significativo de gravedad (OR 1,233; IC 95%: 1,102-1,378; $p= 0,000$). Además, fue predictor significativo de los niveles severo (OR 1,282; IC 95%: 1,140-1,440; $p= 0,000$) y crítico (OR 1,305; IC 95%: 1,161-1,467; $p= 0,000$). En el mismo sentido, Cillóniz C et al (14) evidenció que el CLR era un predictor de ingreso directo a UCI y transferencia a UCI dentro de las 96 horas, mostrando así la tendencia de este índice como predictor de la enfermedad crítica. El aumento del CLR en la enfermedad grave se da por el aumento de producción hepática de la PCR en respuesta al estímulo de citocinas proinflamatorias, las cuales a su vez generan mayor daño tisular; por lo tanto, asociado a la disminución de los linfocitos genera que el daño multiorgánico continúe y se agrave el estado del paciente (7,14).

En el análisis de las curvas ROC para gravedad, se obtuvo que el CLR tuvo un AUC de 0,890 (IC 95%: 0,846-0,935; $p=0,000$) con un punto de corte de mayor rendimiento en 4.884 (S= 79.50%; E= 84.13%; VPP= 96.24%; VPN= 44.54%). Concordante con esto, Yang M et al. (7) encontró que el CLR como predictor de gravedad tuvo un AUC de 0,781 (IC 95%: 0,693-0,856; $p <0,0001$) en donde su punto de corte de mejor rendimiento tuvo una S= 95,83% y una E=55,95%; en comparación el AUC y el punto de corte de este estudio presentaron una capacidad predictiva más equilibrada con un VPP alto. Por último, para la enfermedad crítica el CLR tuvo un AUC de 0,713 (IC 95%: 0,663-0,764; $p= 0,000$) con un punto de corte de 8.369 (S= 70.37%; E= 62.24%; VPP= 64.25%; VPN= 68.54%). De manera similar Cillóniz C et al

(14) encontró que el AUC del CLR para ingreso a UCI fue de 0.70 (IC 95%: 0,62–0,78; $p < 0,05$), mostrando también una exactitud moderada como predictor de enfermedad crítica (85).

En el análisis del NLR al ingreso y el estado vital a los 28 días, mediante la prueba de U de Mann Whitney se evidenció diferencias significativas entre las medianas del NLR de los sobrevivientes y fallecidos con un $p = 0,000$ y hubo una correlación de Spearman significativa ($p = 0,000$). Estos hallazgos son similares a los de Simadibrata D et al. (8) quien encontró que había diferencias significativas en el NLR al ingreso entre fallecidos y sobrevivientes.

En el modelo de regresión logística binario, el NLR no fue un predictor significativo de muerte a los 28 días (OR 0,994; IC 95%: 0,937-1,054; $p = 0,848$). Esto concuerda con el estudio de Jimeno S et al (13) quien no encontró que el NLR al ingreso sea predictor significativo de muerte; sin embargo, si encontró que el pico del NLR fue un predictor de muerte, pudiendo ser esta otra manera de analizar este índice. En el análisis de las curvas ROC para muerte a los 28 días, el NLR tuvo un AUC de 0,703 (IC 95%: 0,646-0,758; $p = 0,000$) con un punto de corte de mayor rendimiento en 8.85 (S= 66.39%; E= 65.04%; VPP= 45.93%; VPN= 81.22%). A pesar de que no fue factor predictivo significativo, presenta una exactitud moderada y un VPN aceptable por lo cual podría servir para estimar cuantos sujetos con un $NLR < 8.85$, no fallecerán (85). Si bien existe una relación significativa entre el NLR y el estado vital a los 28 días y hay diferencia entre los grupos, esto no es suficiente para establecer el valor predictor pues hubo otras variables independientes que influyeron significativamente para el estado vital a los 28 días como la edad, el tiempo de estancia hospitalaria y el uso de ventilador mecánico.

En el análisis del CLR al ingreso y el estado vital a los 28 días, mediante la prueba de U de Mann Whitney se evidenció que hubo diferencias significativas entre las medianas del CLR de los sobrevivientes y fallecidos ($p = 0,000$) y hubo una correlación de Spearman significativa ($p = 0,000$). En el modelo de regresión logística binaria, el CLR no fue un predictor

significativo de muerte a los 28 días (OR 0,996; IC 95%: 0,974-1,019; $p=0,760$). Estos datos concuerdan con el estudio de Cillóniz et al (14) quien no evidenció que el CLR sea un predictor significativo de muerte intrahospitalaria.

En el análisis de las curvas ROC para muerte, el CLR tuvo un AUC DE 0,699 (IC 95%: 0,645-0,753; $p=0,000$) con un punto de corte de 8.678 ($S=74.79\%$; $E=56.77\%$; $VPP=43.63\%$; $VPN=83.43\%$). Según estos datos el CLR al ingreso presenta una exactitud baja para predecir muerte en pacientes con la COVID-19, sin embargo, posee un VPN aceptable, por lo cual podría ser útil para estimar cuantos sujetos por con un $CLR < 8,678$, no fallecerán (85). A pesar de que existe una relación significativa entre el CLR y el estado vital a los 28 días y hay diferencia entre los grupos, esto no fue suficiente por la presencia de otras variables independientes que influyeron significativamente en el estado vital como son la edad, el tiempo de estancia hospitalaria y el uso de ventilador mecánico.

En el análisis del NLR al ingreso y el uso de ventilador mecánico, mediante la prueba de U de Mann Whitney se evidenció que hubo diferencias significativas entre las medianas del NLR al ingreso de los que usaron y no usaron ventilación mecánica ($p=0,000$) y hubo una correlación de Spearman significativa del NLR con el uso de ventilador mecánico ($p=0,000$). En el modelo de regresión logística binaria el NLR al ingreso se asoció significativamente con el uso de ventilación mecánica (OR 1,056; IC 95%: 1,013-1,100; $p=0,01$). Los hallazgos son comparables con el estudio de Tatum D et al. (86) quien evidenció que el NLR al ingreso fue un predictor significativo de ventilación mecánica. Esto ocurre debido a que los pulmones tienen abundantes receptores que permiten la entrada del virus, los cuales se replicarán y la célula mediante muerte celular programada liberará posteriormente citocinas proinflamatorias que activarán a las células inmunitarias como los neutrófilos, generando su proliferación y mayor liberación de citocinas por parte de estos; así mismo, esta liberación de citocinas generará migración de linfocitos desde el suero sanguíneo al tejido pulmonar que conducirá la apoptosis de las células infectadas, generando

su disminución en sangre; estos mecanismo llevan finalmente a mayor destrucción del tejido pulmonar y la insuficiencia respiratoria con requerimiento de ventilación mecánica (42–47).

En el análisis de las curvas ROC, el NLR tuvo un AUC de 0,657 (IC 95%: 0,600-0,714; $p=0,000$) con un punto de corte de 8.65 (S= 60.58%; E= 60.08%; VPP= 45.60%; VPN= 73.40%). Estos nos sugieren, que el NLR tuvo una exactitud baja, la cual es comparable por la obtenida por Tatum D et al (86) y a diferencia de este, el punto de corte es mayor que el obtenido por ese estudio (4.94 versus 8.65), lo cual permite tener una sensibilidad y especificidad equilibradas, y un VPN aceptable (85).

En el análisis del CLR al ingreso y el uso de ventilador mecánico, mediante la prueba de U de Mann Whitney se evidenció que hubo diferencias significativas entre las medianas del CLR al ingreso de los que usaron y no usaron ventilación mecánica ($p= 0,000$) y hubo una correlación de Spearman significativa ($p= 0,000$). En el modelo de regresión logística binaria el CLR al ingreso no fue un predictor significativo de uso de ventilador mecánico (OR 0,997; IC 95%: 0,981-1,013; $p= 0,726$). Por su parte, Cillóniz et al (14) encontró diferencias significativas en el CLR al ingreso en los pacientes que sí y no requirieron ventilación mecánica; sin embargo, en su análisis multivariable identificaron que el CLR no fue un predictor significativo de ventilación mecánica no invasiva, pero sí de ventilación mecánica invasiva. A pesar del CLR estar relacionado significativamente con el uso de ventilador mecánico y haber diferencias significativas entre los grupos, no fue suficiente para predecir el uso de ventilador mecánico pues hubo otras variables independientes que influyeron significativamente como la edad, el sexo masculino, el tiempo de estancia hospitalaria, la hipertensión arterial y la obesidad.

En el análisis de la curva ROC, el CLR tuvo un AUC de 0,645 (IC 95%: 0,590-0,701; $p=0,000$) con un punto de corte de 8.368 (S= 68.61%; E= 54.44%; VPP= 45.41%; VPN= 75.84%). De acuerdo a estos datos el CLR presenta una exactitud baja para predecir uso de ventilación mecánica, puedo ser de

utilidad para estimar cuantos pacientes con un $CLR < 8.368$, no usarán ventilación mecánica (85).

El NLR al ingreso no estuvo relacionado significativamente el número de días de estancia hospitalaria $p = 0,491$. Además, en el modelo de regresión lineal múltiple el NLR no fue un predictor significativo del tiempo de estancia hospitalaria ($p = 0,222$). Estos hallazgos son comparables con el estudio de Tatum D et al (86) quien no evidenció que el NLR al ingreso fuera un predictor significativo del tiempo de estancia hospitalaria.

El CLR al ingreso no estuvo relacionado significativamente con el número de días de estancia hospitalaria $p = 0,735$. Además, en el modelo de regresión lineal múltiple el CLR no fue un predictor significativo del tiempo de estancia hospitalaria ($p = 0,482$). No se encontraron trabajos previos evaluaran si el CLR es un predictor del tiempo de estancia hospitalaria.

El presente estudio cuenta con un tamaño de muestra adecuado de tal manera que sus resultados podrían ser contrastados con otros estudios y así tomar decisiones que puedan ser de referencia para la práctica clínica. El estudio es fácilmente replicable debido a que se utilizan parámetros de laboratorio al ingreso como el hemograma y los niveles de proteína C reactiva, los cuales son de fácil accesibilidad y bajo coste.

Este estudio tuvo algunas limitaciones. El estudio se realizó en un solo hospital y no hubo una cohorte de validación dentro del hospital con los que los resultados se puedan comparar los resultados, por lo que existe el riesgo de sesgo de los datos. No se consideró la evolución del NLR ni el CLR en función del tiempo y la clínica. No se realizó un estudio dicotomizado de los índices al ingreso basados en los puntos de corte para evaluar los resultados adversos.

VI. CONCLUSIONES

Este estudio, en pacientes adultos hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Regional Lambayeque, estuvo conformada principalmente por participantes del sexo masculino (62,3%), con una edad media de $58,47 \pm 15,45$ años; las principales comorbilidades fueron diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial y obesidad; el 83,6% fueron casos graves; 35,6% usaron ventilación mecánica; 30,9% fallecieron y la mediana del tiempo de estancia hospitalaria fue 9 días (IQR 6-14).

La mediana del NLR al ingreso fue 8,5 (IQR 4,27-15); sin embargo, fue mayor en los pacientes fallecidos que en los sobrevivientes; así mismo, fue mayor en los graves que en los no graves. Por otra parte, la mediana del CLR fue 9,6 (IQR 3,95-23,66); siendo mayor en los pacientes fallecidos que en los sobrevivientes; además, fue mayor en los pacientes graves.

El NLR al ingreso fue un predictor significativo de COVID-19 crítico (OR 1,135; IC 95%: 1,012-1,272; $p= 0,03$). Por otra parte, el CLR al ingreso fue predictor significativo de COVID-19 severo (OR 1,282; IC 95%: 1,140-1,440; $p= 0,000$) y crítico (OR 1,305; IC 95%: 1,161-1,467; $p= 0,000$).

El NLR y el CLR al ingreso no fueron predictores significativos de muerte a los 28 días en pacientes adultos hospitalizados por COVID-19.

El NLR al ingreso fue un predictor significativo de uso de ventilación mecánica (OR 1,056; IC 95%: 1,013-1,100; $p= 0,01$) en pacientes adultos hospitalizados por COVID-19; sin embargo, el CLR al ingreso no fue predictor de uso de ventilación mecánica en estos pacientes.

El NLR y el CLR al ingreso no fueron predictores significativos del tiempo de estancia hospitalaria en pacientes adultos hospitalizados por COVID-19.

Ambos índices podrían sumarse a la evaluación inicial del paciente adulto con COVID-19 como predictores de enfermedad crítica pues son de fácil accesibilidad, bajo coste y rápida interpretación.

VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda la realización de estudios multicéntricos o que incluyan cohortes de validación interna para la comparación de los resultados y disminuir el riesgo de sesgos. Además, se recomienda realizar estudios prospectivos donde se analice la evolución de los índices NLR y CLR en función del tiempo y la clínica, para evaluar como sus variaciones predicen resultados adversos. Por último, se recomienda realizar estudios dicotomizados de los índices al ingreso, tomando en cuenta los puntos de corte para evaluar los resultados adversos.

REFERENCIAS

1. Pan American Health Organization. Epidemiological Update: Coronavirus disease (COVID-19) - 18 September 2020. PAHO [Internet]. 2020 [citado 14 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/53105>
2. World Health Organization. Weekly epidemiological update on COVID-19 - 7 December 2021. WHO [Internet]. 2021 [citado 8 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---7-december-2021>
3. Johns Hopkins University. COVID-19 Map. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center [Internet]. 2021 [citado 8 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
4. Ministerio de salud del Perú. Sala situacional COVID-19 en el Perú. MINSA [Internet]. 2021 [citado 8 de diciembre de 2021]. Disponible en: https://covid19.minsa.gob.pe/sala_situacional.asp
5. World Health Organization. COVID-19 Clinical management: living guidance. WHO [Internet]. 2021 [citado 13 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>
6. Lagunas-Rangel FA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *J Med Virol* [Internet]. 8 de abril de 2020 [citado 14 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7228336/>
7. Yang M, Chen X, Xu Y. A Retrospective Study of the C-Reactive Protein to Lymphocyte Ratio and Disease Severity in 108 Patients with Early COVID-19 Pneumonia from January to March 2020 in Wuhan, China. *Med Sci Monit* [Internet]. 11 de septiembre de 2020 [citado 14 de mayo de 2021]; 26:e926393. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7507794/>
8. Simadibrata DM, Calvin J, Wijaya AD, Ibrahim NAA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio on admission to predict the severity and mortality of COVID-19 patients: A meta-analysis. *Am J Emerg Med* [Internet]. Abril de 2021 [citado 14 de mayo de 2021]; 42:60-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33453617/>
9. Liu J, Liu Y, Xiang P, Pu L, Xiong H, Li C, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *Journ of Transl Med* [Internet]. 20 de mayo de 2020 [citado 14 de mayo de 2021];18(1):206. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32434518/>
10. Yang A-P, Liu J, Tao W, Li H. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol* [Internet]. Julio de 2020 [citado 14 de mayo de 2021]; 84:106504. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32304994/>
11. Yan X, Li F, Wang X, Yan J, Zhu F, Tang S, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio as prognostic and predictive factor in patients with coronavirus disease 2019: A retrospective cross-sectional study. *J Med Virol* [Internet]. 9 de junio de 2020 [citado

- 14 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7283791/>
12. Kalabin A, Mani VRK, Valdivieso SC, Donaldson B. Role of neutrophil-to-lymphocyte, lymphocyte-to-monocyte and platelet-to-lymphocyte ratios as predictors of disease severity in COVID-19 patients. *Infez Med* [Internet]. 1 de marzo de 2021 [citado 14 de mayo de 2021]; 29(1):46-53. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33664172/>
 13. Jimeno S, Ventura PS, Castellano JM, García-Adasme SI, Miranda M, Touza P, et al. Prognostic implications of neutrophil-lymphocyte ratio in COVID-19. *Eur J Clin Invest* [Internet]. Enero de 2021 [citado 14 de mayo de 2021]; 51(1): e13404. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32918295/>
 14. Cillóniz C, Torres A, Garcia-Vidal C, Moreno-Garcia E, Amaro R, Soler N, et al. The Value of C-Reactive Protein-to-Lymphocyte Ratio in Predicting the Severity of SARS-CoV-2 Pneumonia. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 1 de enero de 2021 [citado 14 de mayo de 2021]; 57: 79-82. Disponible en: <https://www.archbronconeumol.org/es-the-value-c-reactive-protein-to-lymphocyte-ratio-articulo-S0300289620302775>
 15. Ramos-Peñafiel C, Santos-González B, Flores-López E, Galván-Flores F, Hernández-Vázquez L, Santoyo-Sánchez A, et al. Utilidad de los índices neutrófilo/linfocito, monocito/linfocito y linfocito/plaqueta para el pronóstico de complicaciones asociadas a COVID-19. *Gac Med Mex* [Internet]. 1 de julio de 2020 [citado 14 de mayo de 2021]; 156:413-9. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-38132020000500413
 16. Basbus L, Lapidus MI, Martingano I, Puga MC, Pollán J. Índice neutrófilo-linfocito como factor pronóstico de COVID-19. *Med Bue Air* [Internet]. 5 de mayo de 2020 [citado 14 de mayo de 2021]; 80: 31-6. Disponible en: <https://www.medicinabuenosaires.com/revistas/vol80-20/s3/31.pdf>
 17. Soca R. Valor predictor del índice neutrófilo / linfocito en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad en un Hospital Nivel II-2019.Lima, Perú. [Tesis de pregrado en Internet]. [Perú]: Universidad Nacional Federico Villarreal; 2020 [citado 15 de mayo de 2021]. Disponible en: <http://repositorio.unfv.edu.pe/handle/UNFV/4223>
 18. Machhi J, Herskovitz J, Senan AM, Dutta D, Nath B, Oleynikov MD, et al. The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections. *J Neuroimmune Pharmacol* [Internet]. Septiembre de 2020 [citado 15 de mayo de 2021]; 15 (3): 359-386. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32696264/>
 19. Shah VK, Firmal P, Alam A, Ganguly D, Chattopadhyay S. Overview of Immune Response During SARS-CoV-2 Infection: Lessons From the Past. *Front Immunol* [Internet]. 7 de agosto de 2020 [citado 15 de mayo de 2021]; 11:1949. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32849654/>
 20. Tizaoui K, Zidi I, Lee KH, Ghayda RA, Hong SH, Li H, et al. Update of the current knowledge on genetics, evolution, immunopathogenesis, and transmission for coronavirus disease 19 (COVID-19). *Int J Biol Sci* [Internet]. 12 de septiembre de 2020

- [citado 15 de mayo de 2021]; 16(15):2906-23. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7545713/>
21. Tortorici MA, Veesler D. Structural insights into coronavirus entry. *Adv Virus Res* [Internet]. 22 de agosto de 2019 [citado 15 de mayo de 2021]; 105:93-116. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31522710/>
 22. Tortorici MA, Walls AC, Lang Y, Wang C, Li Z, Koerhuis D, et al. Structural basis for human coronavirus attachment to sialic acid receptors. *Nat Struct Mol Biol* [Internet]. 3 de junio de 2019 [citado 15 de mayo de 2021]; 26(6):481-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31160783/>
 23. Triggler CR, Bansal D, Ding H, Islam MM, Farag EABA, Hadi HA, et al. A Comprehensive Review of Viral Characteristics, Transmission, Pathophysiology, Immune Response, and Management of SARS-CoV-2 and COVID-19 as a Basis for Controlling the Pandemic. *Front Immunol* [Internet]. 26 de febrero de 2021 [citado 13 de mayo de 2021];12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7952616/>
 24. Dixit E, Kagan JC. Intracellular pathogen detection by RIG-I-like receptors. *Adv Immunol* [Internet]. 2013 [citado 13 de mayo de 2021]; 117:99-125. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23611287/>
 25. Mantlo E, Bukreyeva N, Maruyama J, Paessler S, Huang C. Potent Antiviral Activities of Type I Interferons to SARS-CoV-2 Infection. *bioRxiv* [Internet]. 5 de abril de 2020 [citado 13 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7239057/>
 26. Kindler E, Thiel V. SARS-CoV and IFN: Too Little, Too Late. *Cell Host Microbe* [Internet]. 10 de febrero de 2016 [citado 13 de mayo de 2021]; 19(2):139-41. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26867172/>
 27. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu W-C, Uhl S, Hoagland D, Møller R, et al. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell* [Internet]. 28 de mayo de 2020 [citado 13 de mayo de 2021]; 181(5):1036-1045.e9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32416070/>
 28. Lokugamage KG, Hage A, de Vries M, Valero-Jimenez AM, Schindewolf C, Dittmann M, et al. Type I Interferon Susceptibility Distinguishes SARS-CoV-2 from SARS-CoV. *J Virol* [Internet]. 9 de noviembre de 2020 [citado 13 de mayo de 2021]; 94(23). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32938761/>
 29. Stanifer ML, Kee C, Cortese M, Zumaran CM, Triana S, Mukenhirn M, et al. Critical Role of Type III Interferon in Controlling SARS-CoV-2 Infection in Human Intestinal Epithelial Cells. *Cell Rep* [Internet]. 7 de julio de 2020 [citado 13 de mayo de 2021]; 32(1):107863. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7303637/>
 30. Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, Corneau A, Boussier J, Smith N, et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science* [Internet]. 7 de agosto de 2020 [citado 13 de mayo de 2021]; 369(6504):718-24. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7402632/>

31. Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, Mateus J, Dan JM, Moderbacher CR, et al. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell* [Internet]. 25 de junio de 2020 [citado 13 de mayo de 2021]; 181(7):1489-1501.e15. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7237901/>
32. de Vries RD. SARS-CoV-2-specific T-cells in unexposed humans: presence of cross-reactive memory cells does not equal protective immunity. *Signal Transduct Target Ther* [Internet]. 6 de octubre de 2020 [citado 13 de mayo de 2021]; 5(1):224. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7537775/>
33. Sekine T, Perez-Potti A, Rivera-Ballesteros O, Strålin K, Gorin J-B, Olsson A, et al. Robust T Cell Immunity in Convalescent Individuals with Asymptomatic or Mild COVID-19. *Cell* [Internet]. 1 de octubre de 2020 [citado 13 de mayo de 2021]; 183(1):158-168.e14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7427556/>
34. Gallais F, Velay A, Nazon C, Wendling M-J, Partisani M, Sibilia J, et al. Intrafamilial Exposure to SARS-CoV-2 Associated with Cellular Immune Response without Seroconversion, France. *Emerg Infect Dis* [Internet]. Enero de 2021 [citado 13 de mayo de 2021]; 27(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7774579/>
35. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest* [Internet]. 13 de abril de 2020 [citado 13 de mayo de 2021]; 130(5):2620-2629. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7190990/>
36. Le Bert N, Tan AT, Kunasegaran K, Tham CYL, Hafezi M, Chia A, et al. SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls. *Nature* [Internet]. Agosto de 2020 [citado 13 de mayo de 2021]; 584(7821):457-62. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2550-z>
37. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. Longo DL, editor. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 [citado 13 de mayo de 2021]; 383(23): 2255-73. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra2026131>
38. Fu Y, Cheng Y, Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools. *Virol Sin* [Internet]. 3 de marzo de 2020 [citado 13 de mayo de 2021]; 35(3):266-71. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7090474/>
39. Li M-Y, Li L, Zhang Y, Wang X-S. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty* [Internet]. 28 de abril de 2020 [citado 13 de mayo de 2021]; 9(1):45. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7186534/>
40. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol* [Internet]. Junio de 2020 [citado 13 de mayo de 2021]; 215:108427. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7169933/>
41. Park MD. Macrophages: a Trojan horse in COVID-19? *Nat Rev Immunol* [Internet]. 17 de abril de 2020 [citado 13 de mayo de 2021]; 20 (6): 351. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7186930/>

42. Choi HM, Moon SY, Yang HI, Kim KS. Understanding Viral Infection Mechanisms and Patient Symptoms for the Development of COVID-19 Therapeutics. *Int J Mol Sci* [Internet]. 9 de febrero de 2021 [citado 13 de mayo de 2021]; 22(4). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7915126/>
43. Yang M. Cell Pyroptosis, a Potential Pathogenic Mechanism of 2019-nCoV Infection. *Soc Scie Res Net* [Internet]; 2020 [citado 16 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://papers.ssrn.com/abstract=3527420>
44. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol* [Internet]. Junio de 2020 [citado 16 de mayo de 2021]; 20 (6): 363-374. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7187672/>
45. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J infectar* [Internet]. Junio de 2020 [citado 16 de mayo de 2021]; 80(6):607. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7194613/>
46. Li L, Huang T, Wang Y, Wang Z, Liang Y, Huang T, et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol* [Internet]. 23 de marzo de 2020 [citado 16 de mayo de 2021]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7228329/>
47. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* [Internet]. 25 de junio de 2020 [citado 16 de mayo de 2021]; 58(7): 1021-8. Disponible en: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/cclm-2020-0369/html>
48. Lucas C, Wong P, Klein J, Castro TBR, Silva J, Sundaram M, et al. Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. *Nature* [Internet]. Agosto de 2020 [citado 16 de mayo de 2021]; 584(7821): 463-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7477538/>
49. Soy M, Keser G, Atagündüz P, Tabak F, Atagündüz I, Kayhan S. Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment. *Clin Rheumatol* [Internet]. 30 de mayo de 2020 [citado 16 de mayo de 2021]; 39 (7): 2085-2094. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7260446/>
50. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* [Internet]. Abril de 2020 [citado 16 de mayo de 2021]; 8(4):420-2. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7164771/>
51. Madabhavi I, Sarkar M, Kadakol N. COVID-19: a review. *Monaldi Arch Chest Dis* [Internet]. 14 de mayo de 2020 [citado 16 de mayo de 2021]; 90(2). Disponible en: <https://www.monaldi-archives.org/index.php/macd/article/view/1298>
52. Simões e Silva AC, Teixeira MM. ACE inhibition, ACE2 and angiotensin-(1-7) axis in kidney and cardiac inflammation and fibrosis. *Pharmacol Res* [Internet]. 1 de mayo de 2016 [citado 16 de mayo de 2021]; 107:154-62. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26995300/>

53. Crackower MA, Sarao R, Oudit GY, Yagil C, Kozieradzki I, Scanga SE, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature* [Internet]. Junio de 2002 [citado 16 de mayo de 2021]; 417(6891):822-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12075344/>
54. Hashimoto T, Perlot T, Rehman A, Trichereau J, Ishiguro H, Paolino M, et al. ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation. *Nature* [Internet]. 25 de julio de 2012 [citado 16 de mayo de 2021]; 487(7408):477-81. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7095315/>
55. Jia H. Pulmonary Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) and Inflammatory Lung Disease. *Shock* [Internet]. Septiembre de 2016 [citado 16 de mayo de 2021]; 46(3):239-48. Disponible en: https://journals.lww.com/shockjournal/Fulltext/2016/09000/Pulmonary_Angiotensin_Converting_Enzyme_2__ACE2_.3.aspx
56. Peng Z, Lihua Z, Jingjing C, Fang L, Juanj Q, Jing X, et al. Association of Inpatient Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers With Mortality Among Patients With Hypertension Hospitalized With COVID-19. *Circulation research* [Internet]. 6 de mayo de 2020 [citado 15 de mayo de 2021]; 126(12). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32302265/>
57. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* [Internet]. 1 de julio de 2020 [citado 15 de mayo de 2021]; 5(7):811-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32219356/>
58. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nature Med* [Internet]. 10 de julio de 2020 [citado 15 de mayo de 2021]; 26(7):1017-32. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41591-020-0968-3>
59. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* [Internet]. 15 de febrero de 2020 [citado 15 de mayo de 2021]; 395(10223):497-506. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31986264/>
60. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol* [Internet]. Abril de 2020 [citado 15 de mayo de 2021]; 92(4):424. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7166547/>
61. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* [Internet]. 12 de marzo de 2020 [citado 15 de mayo de 2021]; 71(15): 762-768. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7108125/>
62. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science* [Internet]. 1 de mayo de 2020 [citado 15 de mayo de 2021]; 368(6490):473-4. Disponible en: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.abb8925>
63. Zhang C, Wu Z, Li J-W, Zhao H, Wang G-Q. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce

- mortality. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. Mayo de 2020 [citado 15 de mayo de 2021]; 55(5):105954. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32234467/>
64. Caricchio R, Gallucci M, Dass C, Zhang X, Gallucci S, Fleece D, et al. Preliminary predictive criteria for COVID-19 cytokine storm. *Ann Rheum Dis* [Internet]. Enero de 2021 [citado 15 de mayo de 2021]; 80(1):88-95. Disponible en: <https://ard.bmj.com/content/80/1/88>
 65. Song P, Li W, Xie J, Hou Y, You C. Cytokine storm induced by SARS-CoV-2. *Clin Chim Acta* [Internet]. Octubre de 2020 [citado 15 de mayo de 2021]; 509:280-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7283076/>
 66. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi Z-L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. Marzo de 2021 [citado 15 de mayo de 2021]; 19 (3): 141-154. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33024307/>
 67. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Ginebra: WHO. [actualizado 13 de mayo de 2021; citado 17 de mayo de 2021] Información básica sobre la COVID-19. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-covid-19>
 68. Wilkerson RG, Adler JD, Shah NG, Brown R. Silent hypoxia: A harbinger of clinical deterioration in patients with COVID-19. *Am J Emerg Med* [Internet]. Octubre de 2020 [citado 17 de mayo de 2021]; 38(10): 2243.e5-2243.e6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7243756/>
 69. Muralidar S, Ambi SV, Sekaran S, Krishnan UM. The emergence of COVID-19 as a global pandemic: Understanding the epidemiology, immune response and potential therapeutic targets of SARS-CoV-2. *Biochimie* [Internet]. Diciembre de 2020 [citado 17 de mayo de 2021]; 179:85. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7505773/>
 70. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* [Internet]. 20 de junio de 2012 [citado 17 de mayo de 2021]; 307(23):2526-33. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/1160659>
 71. Li X, Ma X. Acute respiratory failure in COVID-19: is it “typical” ARDS? *Crit Care* [Internet]. 6 de mayo de 2020 [citado 17 de mayo de 2021]; 24 :198. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7202792/>
 72. Ministerio de Salud del Perú. Resolución Ministerial N° 254-2020-MINSA. Minsa [Internet]. 2020 [citado 17 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/558776-254-2020-minsa>
 73. Hernández Sampieri R, Fernández Collado C, Baptista Lucio M del P. Metodología de la investigación. 6a ed. México: McGRAW-HILL; 2014.
 74. Diccionario de la lengua española [Internet]. España: Real Academia Española. [actualizado 2020; citado 17 de junio de 2021]. Muerte. Disponible en: <https://dle.rae.es/muerte>
 75. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*

- [Internet]. 25 de febrero de 2021 [citado 17 de mayo de 2021]; 384(8):693-704. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2021436>
76. Ministerio de Salud del Perú. Indicadores de gestión y evaluación hospitalaria, para hospitales, institutos y DIRESA. Minsa [Internet]. 2013 [citado 17 de mayo de 2021]. Disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/2739.pdf>
 77. Asamblea Médica Mundial [Internet]. Francia: The World Medical Association [Actualizado 21 de marzo de 2017; citado 21 de junio de 2021]. Declaración de Helsinki de la AMM – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Disponible en: <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
 78. Organización Panamericana de la Salud, Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas. Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos. OPS [Internet]. 4a ed. Ginebra: Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS); 2016 [citado 17 de mayo de 2021]. Disponible en: https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/12/CIOMS-EthicalGuideline_SP_INTERIOR-FINAL.pdf
 79. Colegio Médico del Perú. Código de Ética y Deontología (2020) Modificado mediante Resolución N° 088 – CN – CMP – 2020. CMP [Internet]. 2020 [citado 17 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.cmp.org.pe/wp-content/uploads/2020/01/CODIGO-DE-ETICA-Y-DEONTOLOG%C3%8DA.pdf>
 80. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA [Internet]. 24 de febrero de 2020 [citado 10 de diciembre de 2021]; 323(13):1239–1242. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762130>
 81. Vences M, Pareja-Ramos J, Otero P, Verammendi-Espinoza L, Vega-Villafana M, Mogollón-Lavi J et al. Factores asociados a mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19: cohorte prospectiva en un hospital de referencia nacional de Perú. Medwave [Internet]. 2021 [citado 10 de diciembre de 2021]; 21(6): e8231. Disponible en: <https://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/Estudios/Investigacion/8231.act>
 82. Rodríguez-Zúñiga M, Quintana-Aquehua A, Díaz-Lajo V, Charaja-Coata K, Becerra-Bonilla W, Cueva-Tovar K et al. Factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes adultos con neumonía por SARS-CoV-2 en un hospital público de Lima, Perú. Acta Med Peru [Internet]. 2020 [citado 10 de diciembre de 2021]; 37(4):437-46. Disponible en: <https://amp.cmp.org.pe/index.php/AMP/article/view/1676/1246>
 83. Mejía F, Medina C, Cornejo E, Morello E, Vásquez S, Alave J et al. La saturación de oxígeno como predictor de mortalidad en pacientes adultos hospitalizados con COVID-19 en un hospital público de Lima, Perú. PLoS One [Internet]. 28 de diciembre de 2020 [citado 10 de diciembre de 2021]; 15 (12): e0244171. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7769479/>
 84. Cummings M, Baldwin M, Abrams D, Jacobson S, Meyer B, Balough E et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. Lancet [Internet]. 6 de junio de 2020 [citado 10

de diciembre de 2021]; 395(10239):1763-1770. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7237188/>

85. Valle A. Curvas ROC (Receiver-Operating-Characteristic) y sus aplicaciones [Internet]. España: Universidad de Sevilla; 2017 [citado 10 de diciembre 2021]. Disponible en: <https://idus.us.es/bitstream/handle/11441/63201/Valle%20Benavides%20Ana%20Roc%C3%ADo%20del%20TFG.pdf>
86. Tatum D, Taghavi S, Houghton A, Stover J, Toraih E, Duchesne J. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Outcomes in Louisiana COVID-19 Patients. Shock [Internet]. 19 de junio de 2020 [citado 10 de diciembre de 2021]; 54(5): 652-658. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7326320/>

ANEXOS

Anexo 1:

Cuadro 1: Operacionalización de las variables.

| VARIABLE | DEFINICIÓN CONCEPTUAL | DEFINICIÓN OPERACIONAL | INDICADORES | ESCALA DE MEDICIÓN |
|--|--|--|----------------------------|--|
| Variable independiente: Índice neutrófilos-linfocitos (NLR) | El índice neutrófilos a linfocitos es un marcador inflamatorio derivado del cociente entre los recuentos absolutos de neutrófilos (cel/uL) y linfocitos (cel/uL) en sangre (8). | El NLR es el cociente entre el recuento absoluto de neutrófilos (cel/uL) en sangre sobre recuento absoluto de linfocitos (cel/uL) en sangre (8). | G1: NLR al ingreso. | Cuantitativo, de razón, continuo. |
| Variable independiente: Índice Proteína C reactiva-linfocitos (CLR) | El índice Proteína C reactiva a linfocitos es un marcador inflamatorio derivado del cociente entre la concentración sérica de Proteína C reactiva (mg/L) y la proporción de linfocitos (%) en sangre (14). | El CLR es el cociente entre la concentración sérica de Proteína C reactiva (mg/L) y la proporción de linfocitos (%) en sangre (14). | G1: CLR al ingreso | Cuantitativo, de razón, continuo. |

| | | | | |
|--|---|--|---|-------------------------------------|
| <p>Variable dependiente: Severidad de COVID-19 en adultos.</p> | <p>Es una escala que mide cuán grave es la situación de la población afectada por la COVID-19. Según la OMS la severidad esta se divide en leve, moderada, grave y crítica (5).</p> | <p>Leve: Paciente con síntomas que se ajusta a la definición de caso de COVID-19 pero no presenta neumonía vírica ni hipoxia (5).</p> <p>Moderado: Signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, taquipnea) pero sin signos de neumonía grave, en particular $SpO_2 \geq 90\%$ con aire ambiente (5).</p> <p>Grave Signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, taquipnea) más alguno de los siguientes: frecuencia respiratoria > 30 inspiraciones/min, dificultad respiratoria grave o $SpO_2 < 90\%$ con aire ambiente (5).</p> <p>Crítico: SDRA Inicio agudo dentro de los primeros siete días (o aparición de nuevos síntomas respiratorios o empeoramiento de los existentes), una radiografía con evidencia de opacidades en ambos campos pulmonares no secundarias a derrame pleural, nódulos o atelectasias; insuficiencia respiratoria por edema no atribuible a sobrecarga hídrica o falla cardíaca; Gravedad del SDRA en tres etapas según el índice de oxigenación (presión parcial de oxígeno arterial / oxígeno inspirado fraccional (PaO_2 / FiO_2)) con una presión positiva al final de la espiración (PEEP) ≥ 5 cm H₂O:</p> | <p>a. Leve</p> <p>b. moderado</p> <p>c. Grave</p> <p>d. Crítico</p> | <p>Cualitativo, nominal.</p> |
|--|---|--|---|-------------------------------------|

| | | | | |
|--|---|---|---|-------------------------------------|
| | | <p>leve ($200 \text{ mm Hg} < \text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mm Hg}$), moderada ($100 \text{ mm Hg} < \text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mm Hg}$) y grave ($\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mm Hg}$) (5).</p> <p>○ Septicemia (5).</p> <p>○ Choque séptico (5).</p> <p>○ Trombosis aguda (5).</p> | | |
| <p>Variable dependiente:</p> <p>Muerte</p> | <p>Cesación o término de la vida (74).</p> | <p>Resultado clínico de muerte al final del periodo de seguimiento de 28 días (75).</p> | <p>a) Vivo.</p> <p>b) Muerto.</p> | <p>Cualitativo, nominal.</p> |

| | | | | |
|--|---|--|--|--|
| <p>Variable dependiente:</p> <p>Uso de ventilación mecánica (VM)</p> | <p>Es el uso de una estrategia terapéutica que consiste en sustituir o asistir mecánicamente la ventilación pulmonar espontánea cuando ésta es inexistente o ineficaz para la vida y como prevención de un colapso inminente de las funciones fisiológicas, o por un intercambio gaseoso deficiente (76).</p> | <p>Es cualquier forma de soporte ventilatorio mecánico administrado con el uso o no de intubación endotraqueal (76).</p> | <p>a) Usó VM.</p> <p>b) No usó VM.</p> | <p>Cualitativo, nominal.</p> |
| <p>Variable dependiente:</p> <p>Días de estancia hospitalaria</p> | <p>Es el número de días de permanencia en el hospital de un paciente egresado, comprendido entre la fecha de ingreso y la fecha de egreso (76).</p> | <p>Número de días de permanencia en el hospital de un paciente egresado, entre la fecha de ingreso y egreso; se cuenta el día de ingreso, pero no el de egreso. A los pacientes ingresados y egresados el mismo día se les computa un día de permanencia (76).</p> | <p>Número de días.</p> | <p>Cuantitativo, de razón, continuo.</p> |

Anexo 2:

Gráfico 1: Cálculo de Muestra

$$n = \frac{Z^2 \times p \times q}{d^2}$$

Z= nivel de confianza = 1.96 (95%)

p=variabilidad positiva = 0.5

q=variabilidad negativa = 0.5

d=precisión o error =0.05

n= Tamaño de la muestra = 385

Anexo 3

Cuadro 2: Instrumento de evaluación

| Datos clínico-epidemiológicos del paciente: | |
|--|--|
| N° Registro | |
| Edad | |
| Sexo | |
| Comorbilidades | |
| Severidad | |
| Estado vital a los 28 días | |
| Uso de ventilación mecánica | |
| Número de días de estancia hospitalaria | |
| Datos de laboratorio* | |
| Linfocitos (cel/uL) | |
| Neutrófilos (cel/uL) | |
| Proteína C Reactiva (mg/dL) | |

*Primeras 24 horas de ingreso.

ANEXO 4: Resultados.

Tabla 1: Características de los pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital Regional Lambayeque.

| Variables | N | Estado vital a los 28 días | | p* | Gravedad | | p* |
|------------------------------------|-----------------------|----------------------------|-------------------------|--------------|------------------------|-------------------------|--------------|
| | | Vivo | Fallecido | | No Grave | Grave | |
| | | 266 (69,1%) | 119 (30,9%) | | 63 (16,4%) | 322 (83,6%) | |
| Edad promedio | 58,47 ± 15,496 | 54,62 ± 14,922 | 67,08 ± 13,167 | 0,000 | 55,54 ± 18,002 | 59,05 ± 14,921 | 0,151 |
| Sexo | | | | | | | |
| Hombre | 240 (62,3%) | 164 (61,7%) | 76 (63,9%) | 0,679 | 33 (52,4%) | 207 (64,3%) | 0,075 |
| Mujer | 145 (37,7%) | 102 (38,3%) | 43 (36,1%) | | 30 (47,6%) | 115 (35,7%) | |
| Uso de Ventilación mecánica | 137 (35,6%) | 43 (16,2%) | 94 (79%) | 0,000 | 0 (0%) | 137 (42,5%) | 0,000 |
| Estancia hospitalaria | 9 (6-14) | 10 (7-16) | 7 (4-11) | 0,000 | 7 (6-10) | 10 (7-15) | 0,000 |
| Comorbilidades | | | | | | | |
| Hipertensión arterial | 104 (27,01%) | 54 (20,3%) | 50 (42,0%) | 0,000 | 12 (19%) | 92 (28,6%) | 0,135 |
| Diabetes mellitus tipo 2 | 129 (33,5%) | 86 (32,3%) | 43 (36,1%) | 0,465 | 20 (31,7%) | 109 (33,9%) | 0,746 |
| Obesidad | 66 (11,14%) | 44 (16,5%) | 22 (18,5%) | 0,651 | 8 (12,7%) | 58 (18%) | 0,329 |
| Asma | 5 (1,23%) | 4 (1,5%) | 1 (0,8%) | 1,000 | 3 (4,8%) | 2 (0,6%) | 0,033 |
| Índices | | | | | | | |
| NLR | 8,5 (4,278-15) | 7,083 (3,6-11,25) | 13,0 (6,384-21,25) | 0,000 | 2,92 (2,407-5,533) | 9,5 (5,281-15,667) | 0,000 |
| CLR | 9,6 (3,953-23,661) | 6,917 (3,141-18,242) | 17,933 (8,175-44,70) | 0,000 | 2,365 (1,145-3,862) | 11,712 (5,84-28,277) | 0,000 |

*Para los diferentes valores de p se empleó la t de student para muestras independientes, la prueba de Chi cuadrado, la prueba exacta de Fisher y la prueba de U de Mann Whitney. El nivel de significancia es p< 0,05.

Tabla 2: Correlación de Rho de Spearman entre los índices estudiados y los resultados clínicos adversos.

| | | NLR | CLR | Estado vital a los 28 días | Uso de ventilador mecánico | Días de estancia hospitalaria | Gravedad |
|---|------------------------------------|---------|---------|----------------------------|----------------------------|-------------------------------|----------|
| NLR | Coefficiente de correlación | 1.000 | 0,803** | 0,323** | -0,261** | -0.035 | 0,418** |
| | Sig. (bilateral) | | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.491 | 0.000 |
| | N | 385 | 385 | 385 | 385 | 385 | 385 |
| CLR | Coefficiente de correlación | 0,803** | 1.000 | 0,319** | -0,241** | -0.017 | 0,500** |
| | Sig. (bilateral) | 0.000 | | 0.000 | 0.000 | 0.735 | 0.000 |
| | N | 385 | 385 | 385 | 385 | 385 | 385 |
| **La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral). | | | | | | | |
| *La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral). | | | | | | | |

Tabla 3: Prueba de Kruskal-Walis entre los índices y los niveles de severidad.

| Índice | Hipótesis nula | Prueba | p* | Decisión |
|--|--|---|-------|-----------------------------|
| NLR | La distribución del NLR es la misma entre las distintas categorías de severidad. | Kruskal-Walis para muestras independientes. | 0,000 | Rechazar la hipótesis nula. |
| CLR | La distribución del CLR es la misma entre las distintas categorías de severidad. | Kruskal-Walis para muestras independientes. | 0,000 | Rechazar la hipótesis nula. |
| *El nivel de significancia es de 0,05. | | | | |

Tabla 4: Comparación de distribuciones del NLR entre parejas de niveles de severidad.

| Niveles de severidad | Estadístico de contraste | Error estándar | Desv. Estadístico de contraste | Sig. | Sig. Ajustada* |
|----------------------|--------------------------|----------------|--------------------------------|-------|----------------|
| Leve - Moderado | -35,729 | 34,644 | -1,031 | 0,302 | 1,000 |
| Leve - Severo | -126,499 | 32,336 | -3,881 | 0,000 | 0,001 |
| Leve - Crítico | -173,708 | 31,907 | -5,444 | 0,000 | 0,000 |
| Moderado - Severo | -89,769 | 18,460 | -4,863 | 0,000 | 0,000 |
| Moderado - Crítico | -137,979 | 17,697 | -7,797 | 0,000 | 0,000 |
| Severo – Crítico | -48,210 | 12,595 | -3,828 | 0,000 | 0,001 |

*Se muestran las significaciones asintóticas (pruebas bilaterales). El nivel de significancia es 0,05.

Gráfico 2: Comparación de distribuciones del NLR entre los niveles de severidad.

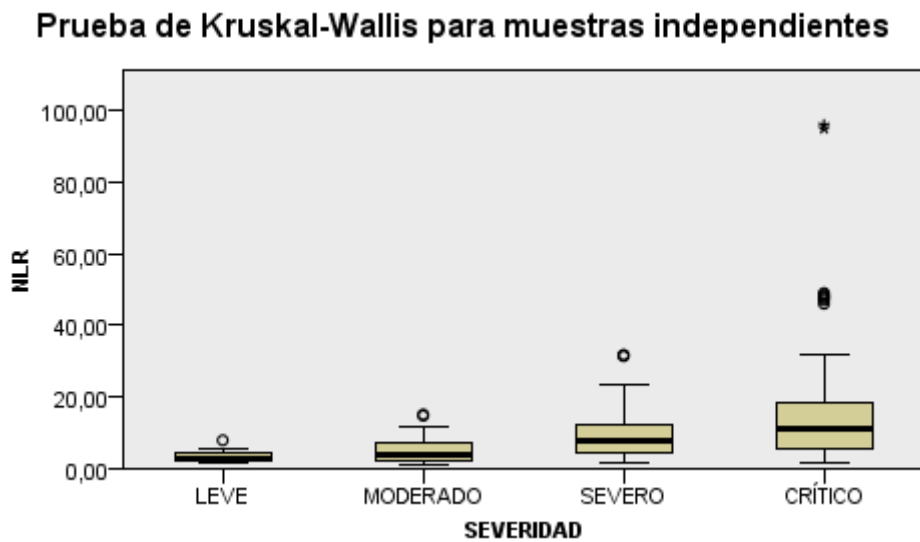


Tabla 5: Comparación de distribuciones del CLR entre parejas de niveles de severidad.

| Niveles de severidad | Estadístico de contraste | Error estándar | Desv. Estadístico de contraste | Sig. | Sig. Ajustada * |
|---------------------------|--------------------------|----------------|--------------------------------|-------|-----------------|
| Leve - Moderado | -48,521 | 34,645 | -1,400 | 0,161 | 0,968 |
| Leve - Severo | -164,381 | 32,338 | -5,083 | 0,000 | 0,000 |
| Leve - Crítico | -206,032 | 31,908 | -6,457 | 0,000 | 0,000 |
| Moderado - Severo | -115,860 | 18,461 | -6,276 | 0,000 | 0,000 |
| Moderado - Crítico | -157,512 | 17,698 | -8,900 | 0,000 | 0,000 |
| Severo – Crítico | -41,651 | 12,595 | -3,307 | 0,001 | 0,006 |

*Se muestran las significaciones asintóticas (pruebas bilaterales). El nivel de significancia es 0,05.

Gráfico 3: Comparación de distribuciones del CLR entre los niveles de severidad.

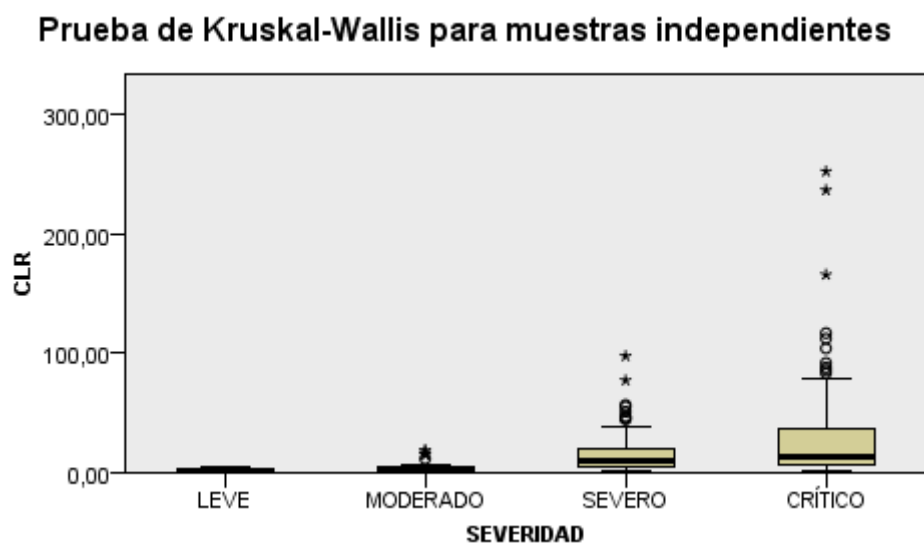


Tabla 6: Prueba de U de Mann Whitney entre los resultados clínicos adversos y los índices NLR y CLR.

| Resultados clínicos adversos | | NLR | CLR |
|-------------------------------------|--------------------------------------|------------|------------|
| Estado vital a los 28 días | U de Mann-Whitney | 9427,000 | 9523,000 |
| | W de Wilcoxon | 44938,00 | 45034,00 |
| | Z | -6,343 | -6,247 |
| | Sig. Asintótica (bilateral) * | ,000 | ,000 |
| Uso de ventilador mecánico | U de Mann-Whitney | 11647,000 | 12047,000 |
| | W de Wilcoxon | 42523,000 | 42923,000 |
| | Z | -5,109 | -4,726 |
| | Sig. Asintótica (bilateral) * | ,000 | ,000 |
| Gravedad | U de Mann-Whitney | 3533,500 | 2222,500 |
| | W de Wilcoxon | 5549,500 | 4238,500 |
| | Z | -8,183 | -9,805 |
| | Sig. Asintótica (bilateral) * | ,000 | ,000 |

*El nivel de significancia es 0,05.

Tabla 7: Prueba de Chi-cuadrado de Pearson y prueba exacta de Fisher entre los resultados clínicos adversos y las variables categóricas.

| Resultados clínicos adversos | Variable categórica | Prueba | Valor | df | Sig. asintónica (bilateral)* | Sig. exacta (bilateral)* |
|-------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|--------------|-----------|-------------------------------------|---------------------------------|
| Estado vital a los 28 días | Uso de ventilador mecánico | Chi-cuadrado de Pearson | 141,579 | 1 | 0,000 | - |
| | Hipertensión arterial | Chi-cuadrado de Pearson | 19,473 | 1 | 0,000 | - |
| | Gravedad | Exacta de Fisher | - | - | - | 0,000 |
| Uso de ventilador mecánico | Sexo | Chi-cuadrado de Pearson | 5,420 | 1 | 0,020 | |
| | Hipertensión arterial | Chi-cuadrado de Pearson | 20,517 | 1 | 0,000 | |
| | Obesidad | Chi-cuadrado de Pearson | 10.458 | 1 | 0,001 | |
| | Gravedad | Exacta de Fisher | - | - | - | 0,000 |
| Gravedad | Asma | Exacta de Fisher | - | - | - | 0,033 |

*El nivel de significancia es 0,05.

Tabla 8: Regresión logística binaria de uso de ventilación mecánica.

| Variables independientes | B | Error estándar | Sig. | Odds ratio | IC 95% para Odds ratio | |
|--|---------|----------------|--------|---------------|------------------------|----------|
| | | | | | Inferior | Superior |
| Edad | 0,033 | 0,010 | 0,001* | 1,034 | 1,014 | 1,054 |
| Sexo (Masculino) | 0,754 | 0,282 | 0,008* | 2,125 | 1,222 | 3,696 |
| NLR | 0,054 | 0,021 | 0,010* | 1,056 | 1,013 | 1,100 |
| CLR | -0,003 | 0,008 | 0,726 | 0,997 | 0,981 | 1,013 |
| Días de estancia hospitalaria | 0,056 | 0,016 | 0,001* | 1,057 | 1,024 | 1,092 |
| Diabetes mellitus tipo 2 | -0,131 | 0,277 | 0,637 | 0,877 | 0,510 | 1,510 |
| Hipertensión arterial | 0,984 | 0,299 | 0,001* | 2,676 | 1,489 | 4,808 |
| Obesidad | 1,357 | 0,349 | 0,000* | 3,885 | 1,962 | 7,694 |
| Asma | 1,106 | 1,560 | 0,478 | 3,022 | 0,142 | 64,267 |
| Gravedad | 20,267 | 4759,626 | 0,997 | 633615553,040 | 0,000 | . |
| Constante | -24,814 | 4759,626 | 0,996 | 0,000 | | |
| Nota: R²= 0,301 (Cox y Snell), 0,414 (Nagelkerke). *p< 0,05 | | | | | | |

Tabla 9: Regresión logística binaria de estado vital a los 28 días.

| Variables independientes | B | Error estándar | Sig. | Odds ratio | IC 95% para Odds ratio | |
|--|---------|----------------|--------|---------------|------------------------|----------|
| | | | | | Inferior | Superior |
| EDAD | 0,073 | 0,017 | 0,000* | 1,075 | 1,040 | 1,112 |
| NLR | -0,006 | 0,030 | 0,848 | 0,994 | 0,937 | 1,054 |
| CLR | -0,004 | 0,012 | 0,760 | 0,996 | 0,974 | 1,019 |
| Días de estancia hospitalaria | -0,334 | 0,046 | 0,000* | 0,716 | 0,654 | 0,784 |
| Uso de ventilación mecánica | 4,793 | 0,597 | 0,000* | 120,659 | 37,476 | 388,483 |
| Diabetes mellitus tipo 2 | 0,189 | 0,426 | 0,657 | 1,208 | 0,524 | 2,786 |
| Hipertensión arterial | -0,024 | 0,467 | 0,959 | 0,977 | 0,391 | 2,439 |
| Obesidad | -0,395 | 0,604 | 0,512 | 0,673 | 0,206 | 2,198 |
| Gravedad | 20,092 | 4514,982 | 0,996 | 531781176,688 | 0,000 | . |
| Constante | -23,580 | 4514,982 | 0,996 | 0,000 | | |
| Nota: R²= 0,558 (Cox y Snell), 0,786 (Nagelkerke). *p< 0,05 | | | | | | |

Tabla 10: Regresión logística binaria para gravedad.

| Variables independientes | B | Error estándar | Sig. | Odds ratio | IC 95% para Odds ratio | |
|--|--------|----------------|--------|---------------|------------------------|----------|
| | | | | | Inferior | Superior |
| EDAD | -0,002 | 0,013 | 0,874 | 0,998 | 0,973 | 1,023 |
| NLR | 0,106 | 0,061 | 0,084 | 1,112 | 0,986 | 1,254 |
| CLR | 0,209 | 0,057 | 0,000* | 1,233 | 1,102 | 1,378 |
| Días de estancia hospitalaria | 0,178 | 0,050 | 0,000* | 1,195 | 1,083 | 1,319 |
| Uso de ventilación mecánica | 19,184 | 2666,291 | 0,994 | 214492303,425 | 0,000 | . |
| Diabetes mellitus tipo 2 | 0,290 | 0,426 | 0,496 | 1,336 | 0,580 | 3,082 |
| Hipertensión arterial | -0,480 | 0,539 | 0,374 | 0,619 | 0,215 | 1,781 |
| Obesidad | 0,434 | 0,531 | 0,414 | 1,544 | 0,545 | 4,374 |
| Asma | -1,320 | 1,459 | 0,366 | 0,267 | 0,015 | 4,661 |
| Constante | -2,661 | 0,950 | 0,005 | 0,070 | | |
| Nota: R²= 0,349 (Cox y Snell), 0,592 (Nagelkerke). *p< 0,05 | | | | | | |

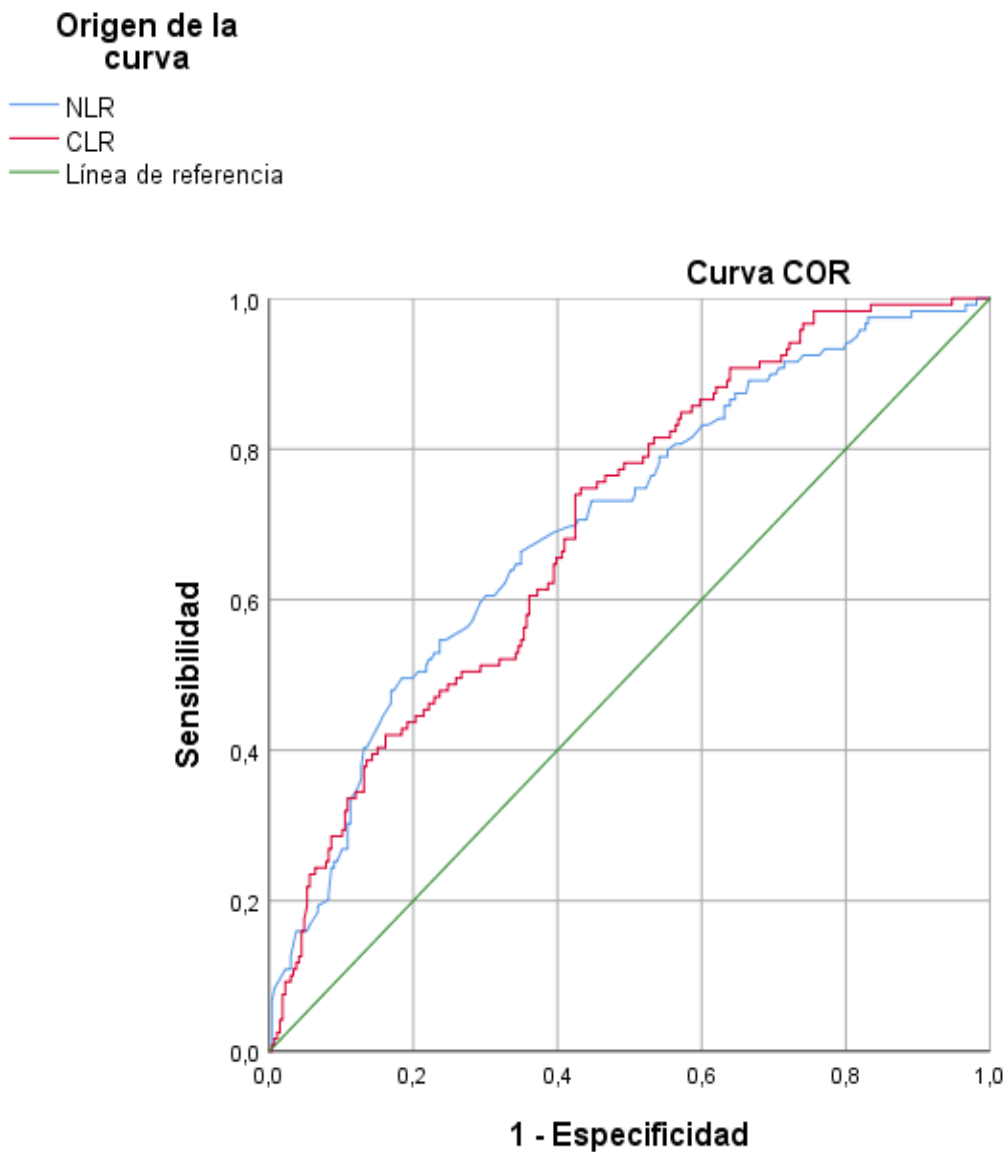
Tabla 11: Regresión logística multinomial para los distintos niveles de severidad.

| Niveles de severidad ^a | | B | Desv. Error | Sig. | Odds ratio | IC 95% para Odds ratio | |
|--|--------------------------------------|--------|-------------|------------|------------|------------------------|----------|
| | | | | | | Inferior | Superior |
| SEVERO | Intersección | -2,803 | 0,909 | 0,002 | | | |
| | EDAD | -0,001 | 0,012 | 0,963 | 0,999 | 0,976 | 1,024 |
| | NLR | 0,087 | 0,058 | 0,134 | 1,091 | 0,974 | 1,222 |
| | CLR | ,248 | 0,060 | 0,000 * | 1,282 | 1,140 | 1,440 |
| | Días de estancia hospitalaria | 0,161 | 0,045 | 0,000 * | 1,174 | 1,076 | 1,281 |
| | Obesidad | 0,189 | 0,529 | 0,721 | 1,208 | 0,428 | 3,403 |
| | Hipertensión arterial | -0,302 | 0,476 | 0,526 | 0,739 | 0,291 | 1,879 |
| CRÍTICO | Intersección | -5,939 | 1,003 | 0,000 | | | |
| | EDAD | 0,027 | 0,013 | 0,038 * | 1,028 | 1,002 | 1,054 |
| | NLR | 0,126 | 0,058 | 0,030 * | 1,135 | 1,012 | 1,272 |
| | CLR | 0,266 | 0,060 | 0,000 * | 1,305 | 1,161 | 1,467 |
| | Días de estancia hospitalaria | 0,217 | 0,045 | 0,000 * | 1,242 | 1,136 | 1,357 |
| | Obesidad | 1,676 | 0,507 | 0,001 * | 5,345 | 1,978 | 14,445 |
| | Hipertensión arterial | 0,320 | 0,468 | 0,493 | 1,377 | 0,551 | 3,444 |
| <p>a. La categoría de referencia es: LEVE-MODERADO.</p> <p>Nota: Pseudo R cuadrado = 0,412 (Cox y Snell), 0,475 (Nagelkerke), 0,262 (McFadden). *p< 0,05</p> | | | | | | | |

Tabla 12: Regresión lineal múltiple para el número de días de estancia hospitalaria.

| MODELO | B | Desv. Error | Beta | t | Sig. | IC 95% para B | |
|--|---------|-------------|--------|---------|--------|-----------------|-----------------|
| | | | | | | Límite inferior | Límite superior |
| (Constante) | 3,433 | 1,709 | | 2,009 | 0,045 | 0,073 | 6,793 |
| NLR | -0,068 | 0,056 | -0,092 | -1,224 | 0,222 | -0,178 | 0,041 |
| CLR | 0,015 | 0,021 | 0,052 | 0,704 | 0,482 | -0,027 | 0,057 |
| Ventilación mecánica | 9,343 | 0,888 | 0,560 | 10,525 | 0,000* | 7,597 | 11,088 |
| Gravedad | 4,681 | 0,967 | 0,217 | 4,840 | 0,000* | 2,780 | 6,583 |
| Estado vital (fallecido) | -11,823 | 0,911 | -0,684 | -12,985 | 0,000* | -13,613 | -10,032 |
| <p>Nota: R= 0,598; R² = 0,357; R² ajustado= 0,349; Sig. cambio en F= 0,000. Durbin-Watson= 1,853. *p< 0,05</p> | | | | | | | |

Gráfico 4: Comparación entre curvas ROC de NLR Y CLR para estado vital a los 28 días.



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

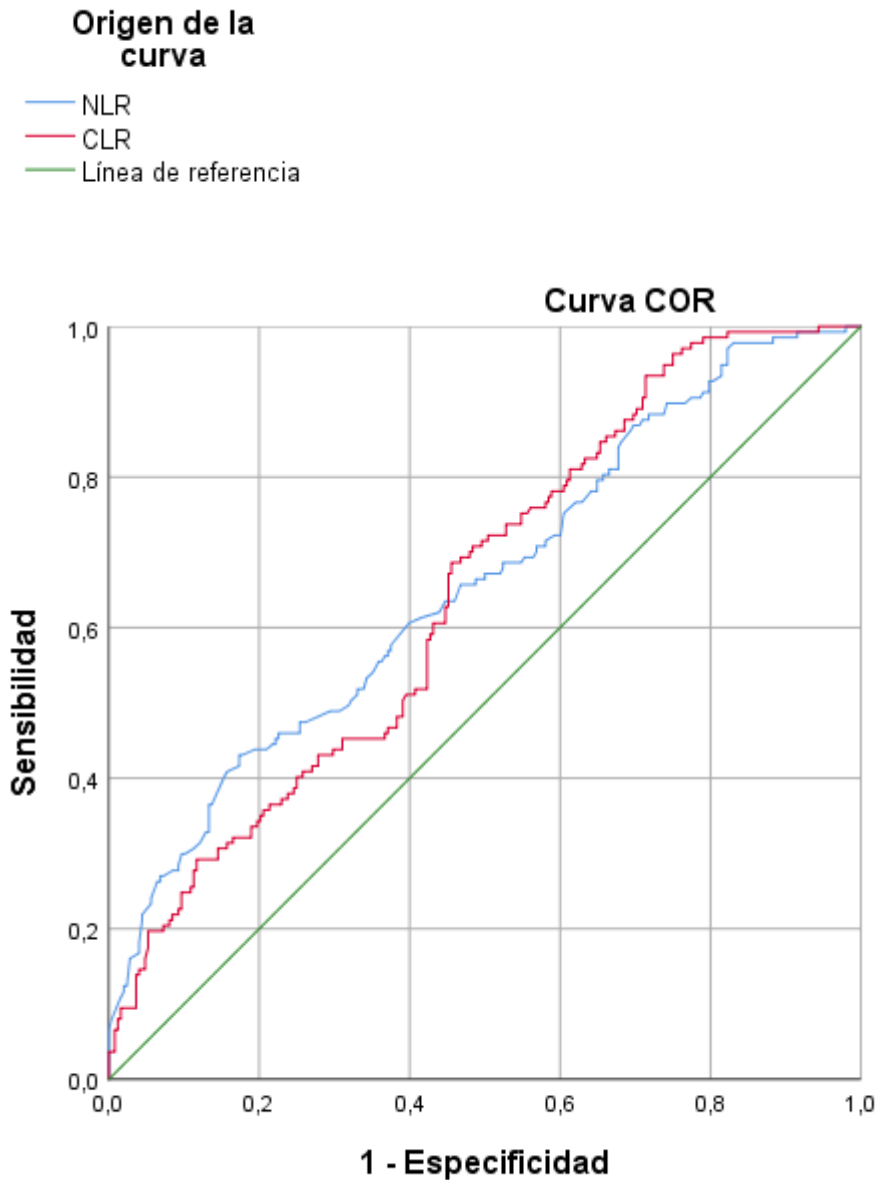
Área bajo la curva

| Variables de resultado de prueba | Área | Desv. Error ^a | Significación asintótica ^b | 95% de intervalo de confianza asintótico | |
|----------------------------------|-------|--------------------------|---------------------------------------|--|-----------------|
| | | | | Límite inferior | Límite superior |
| NLR | 0,702 | 0,029 | 0,000 | 0,646 | 0,758 |
| CLR | 0,699 | 0,028 | 0,000 | 0,645 | 0,753 |

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Gráfico 5: Comparación entre curvas ROC de NLR Y CLR para el uso de ventilador mecánico.



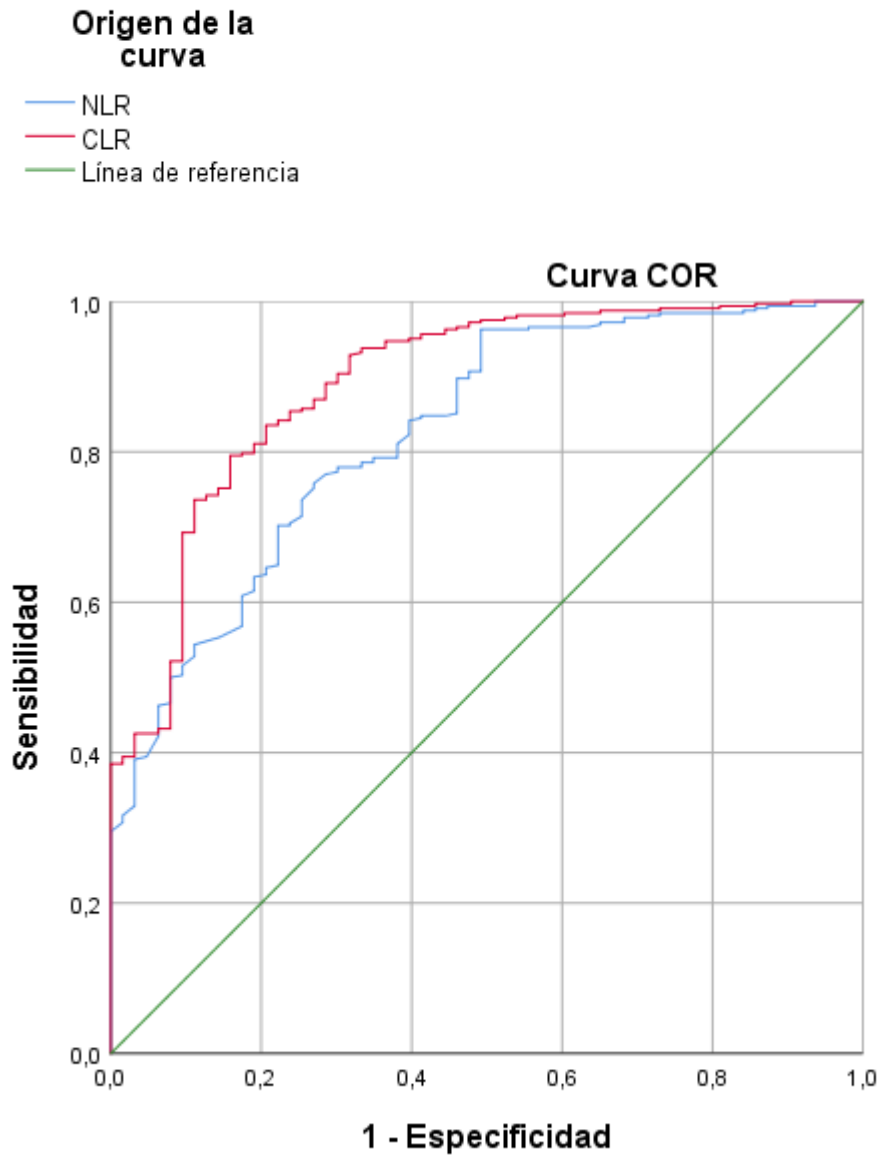
Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

| Área bajo la curva | | | | | |
|----------------------------------|-------|--------------------------|---------------------------------------|--|-----------------|
| Variables de resultado de prueba | Área | Desv. Error ^a | Significación asintótica ^b | 95% de intervalo de confianza asintótico | |
| | | | | Límite inferior | Límite superior |
| NLR | 0,657 | 0,029 | 0,000 | 0,600 | 0,714 |
| CLR | 0,645 | 0,028 | 0,000 | 0,590 | 0,701 |

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Gráfico 6: Comparación entre curvas ROC de NLR Y CLR para la gravedad de la COVID-19.



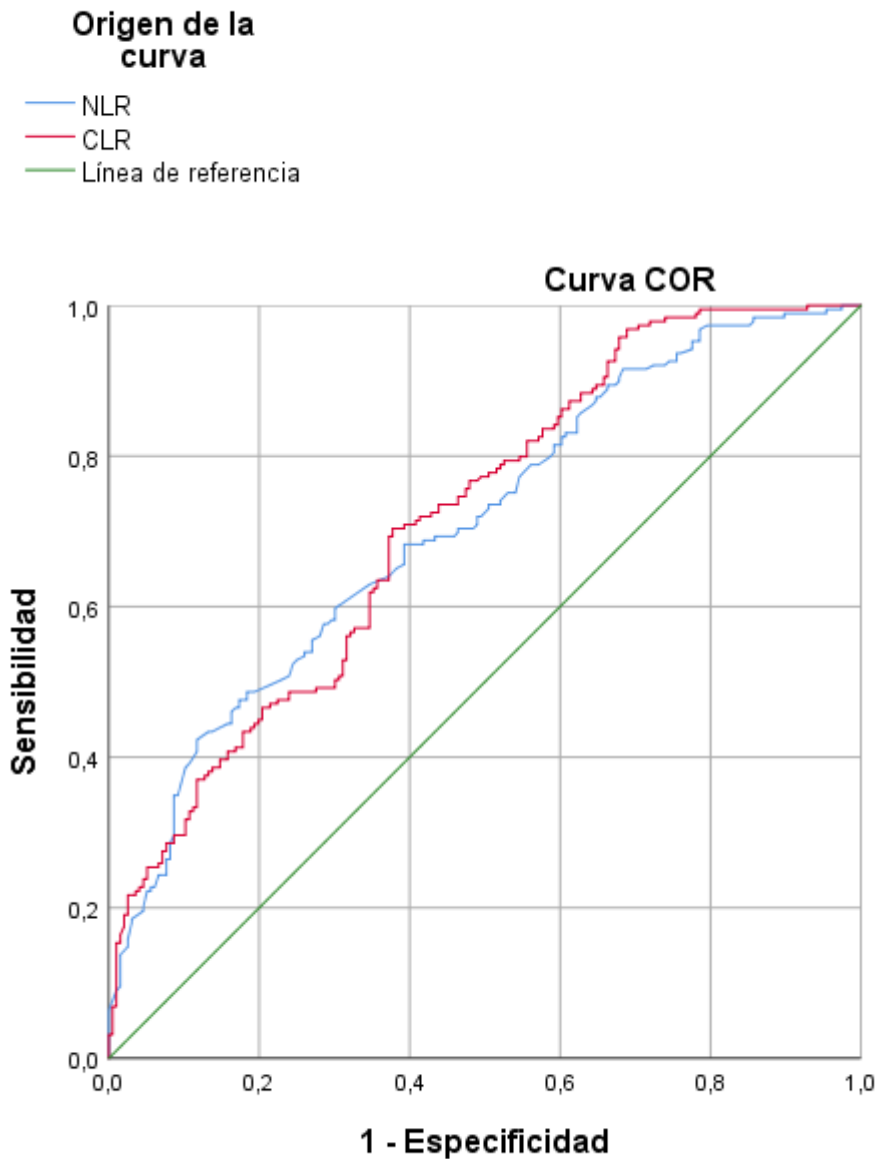
Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

| Área bajo la curva | | | | | |
|----------------------------------|-------|--------------------------|---------------------------------------|--|-----------------|
| Variables de resultado de prueba | Área | Desv. Error ^a | Significación asintótica ^b | 95% de intervalo de confianza asintótico | |
| | | | | Límite inferior | Límite superior |
| NLR | 0,826 | 0,027 | 0,000 | 0,772 | 0,879 |
| CLR | 0,890 | 0,023 | 0,000 | 0,846 | 0,935 |

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Gráfico 7: Comparación entre curvas ROC de NLR Y CLR para el nivel de severidad crítico de la COVID-19.



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

| Área bajo la curva | | | | | |
|----------------------------------|-------|--------------------------|---------------------------------------|--|-----------------|
| Variables de resultado de prueba | Área | Desv. Error ^a | Significación asintótica ^b | 95% de intervalo de confianza asintótico | |
| | | | | Límite inferior | Límite superior |
| NLR | 0,707 | 0,026 | 0,000 | 0,655 | 0,758 |
| CLR | 0,713 | 0,026 | 0,000 | 0,663 | 0,764 |

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Tabla 13: Sensibilidad, especificidad, valor predictivo del NLR y CLR para los resultados adversos en la COVID-19.

| Resultado adverso | índice | Punto de corte | Capacidad discriminativa | Valor |
|--|---------------|-----------------------|---------------------------------|--------------|
| Muerte a los 28 días del ingreso. | NLR | 8.85 | Sensibilidad | 66.39% |
| | | | Especificidad | 65.04% |
| | | | VPP | 45.93% |
| | | | VPN | 81.22% |
| | CLR | 8.678 | Sensibilidad | 74.79% |
| | | | Especificidad | 56.77% |
| | | | VPN | 83.43% |
| Uso de ventilador mecánico. | NLR | 8.65 | Sensibilidad | 60.58% |
| | | | Especificidad | 60.08% |
| | | | VPP | 45.60% |
| | | | VPN | 73.40% |
| | CLR | 8.368 | Sensibilidad | 68.61% |
| | | | Especificidad | 54.44% |
| | | | VPN | 75.84% |
| Gravedad. | NLR | 5.031 | Sensibilidad | 75.78% |
| | | | Especificidad | 73.02% |
| | | | VPP | 93.49% |
| | | | VPN | 37.10% |
| | CLR | 4.884 | Sensibilidad | 79.50% |
| | | | Especificidad | 84.13% |
| | | | VPN | 44.54% |
| Nivel de severidad crítico. | NLR | 8.55 | Sensibilidad | 62.96% |
| | | | Especificidad | 65.31% |
| | | | VPP | 63.64% |
| | | | VPN | 64.65% |
| | CLR | 8.369 | Sensibilidad | 70.37% |
| | | | Especificidad | 62.24% |
| | | | VPN | 68.54% |