

UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SANTA

FACULTAD DE CIENCIAS

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



“Ratio neutrófilo linfocito asociado a gravedad del Covid-19 en pacientes del Hospital III EsSalud Chimbote 2021”

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

AUTORES

Bach. Vasquez Saenz, Nuria Ximena
Bach. Valverde Soriano, Harold Bryce

ASESOR

Mc. Mg. Alpaca Salvador, Hugo Aurelio
ORCID: 0000-0002-6805-6786

Nuevo Chimbote - Perú

2024

UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SANTA
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



UNS
UNIVERSIDAD
NACIONAL DEL SANTA

REVISADO Y V°B° DE:

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'H. Alpaca', is positioned above a horizontal line. The signature is fluid and cursive.

Mc. Mg. Hugo Aurelio Alpaca Salvador
INTEGRANTE
DNI:18212554
ID ORCID: 0000-0002-6805-6786

UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SANTA

FACULTAD DE CIENCIAS

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



UNS
UNIVERSIDAD
NACIONAL DEL SANTA

REVISADO Y V°B° DE:

Mc. Mg. Rafael Roberto Beltrán Osorio
PRESIDENTE
DNI:32811980
ID ORCID: 0000-0001-6464-0697

Mc. Mg. Lorenzo Emilio Pérez Luján
SECRETARIO
DNI:32816855
ID ORCID: 0000-0001-9118-3938

Mc. Mg. Hugo Aurelio Alpaca Salvador
INTEGRANTE
DNI:18212554
ID ORCID: 0000-0002-6805-6786

ACTA DE CALIFICACIÓN DE LA SUTENTACIÓN DE LA TESIS

En el Distrito de Nuevo Chimbote, en la Universidad Nacional de Santa, en el
Aula Magna 2 EPMH - Campus 2 - UNS, siendo las 14:00 horas del
día 21 de Febrero del 2024, dando cumplimiento a la Resolución N°
047-2024-UNS-FC se reunió el Jurado Evaluador presidido por MC Mg. Rafael
Roberto Beltrán Osorio, teniendo como miembros a MC Mg. Lorenzo Emilio
Pérez Luján (secretario) (a), y MC Mg. Hugo Aurelio Alpaca Salvador (integrante),
para la sustentación de tesis a fin de optar el título de Médico Cirujano
realizado por el, (la), (los) tesista (as) Bach. Nuria Ximena Vázquez Sáenz y Bach. Harold Bryce
Valverde Soriano, quien (es) sustentó (aron) la tesis intitulada:

"Ratio neutrófilo linfocito asociado a gravedad del
COVID-19 en pacientes del Hospital III EsSalud
Chimbote 2021"

Terminada la sustentación, el, (la), (los) tesista (as) respondió (ieron) a las preguntas formuladas
por los miembros del jurado.

El Jurado después de deliberar sobre aspectos relacionados con el trabajo, contenido y
sustentación del mismo y con las sugerencias pertinentes, declara la sustentación como
Buena asignándole un calificativo de 18 (dieciocho) puntos, según
artículo 111° del Reglamento General de Grados y Títulos vigente (Resolución N° 580-2022-CU-
R-UNS)

Siendo las 15:00 horas del mismo día se dio por terminado el acto de sustentación firmando
los miembros del Jurado en señal de conformidad

Nombre: MC Mg. Rafael Roberto Beltrán Osorio
DNI: 32811980 Presidenta
ORCID: 0000-0001-6464-0697

Nombre: MC Mg. Lorenzo Emilio Pérez Luján
DNI: 32816855 Secretario
ORCID: 0000-0001-9118-3938

Nombre: MC Mg. Hugo Aurelio Alpaca Salvador
DNI: 18212554 Integrante
ORCID: 0000-0002-6805-6786

Distribución: Integrantes J.E (), tesistas () y archivo (02).





Recibo digital

Este recibo confirma que su trabajo ha sido recibido por Turnitin. A continuación, podrá ver la información del recibo con respecto a su entrega.

La primera página de tus entregas se muestra abajo.

Autor de la entrega:	Nuria Ximena VÁSQUEZ SÁENZ
Título del ejercicio:	Tesis pregrado
Título de la entrega:	“Ratio neutrófilo linfocito asociado a gravedad del Covid-19 en pacientes del Hospital III EsSalud Chimbote 2021”
Nombre del archivo:	TURNITIN.docx
Tamaño del archivo:	348.32K
Total páginas:	39
Total de palabras:	13,931
Total de caracteres:	73,896
Fecha de entrega:	31-ene.-2024 08:47p. m. (UTC-0500)
Identificador de la entre...	2269547271

CAPÍTULO I: INTRODUCCION

1. DESCRIPCIÓN Y FORMULACIÓN DEL PROBLEMA:

La enfermedad del coronavirus 2019 causada por el coronavirus de tipo 2 (en ocasiones el síndrome respiratorio agudo severo reconocido por primera vez en Wuhan (China) en el mes de diciembre del 2019), ha logrado extenderse por más de 200 países a nivel mundial, siendo declarada como pandemia el 11 de marzo de 2020 por la OMS (1) y hasta la actualidad nos ha dejado con grandes pérdidas humanas. Lo cual, nos ha sumado dentro de un marco de crisis sanitaria, social y económica global (2).

En América Latina y el Caribe, en cuanto al número de casos confirmados de COVID-19 el 11 de mayo del 2022 se tiene un total de 68 millones de casos, siendo Brasil el país más afectado con alrededor de 20 millones de casos confirmados. Argentina ocupa el segundo lugar con 9.1 millones de infectados hasta el momento. Dentro de los países más afectados se encuentran Colombia, México, Chile, Ecuador y Perú (datos actualizados por un scrapeo al sitio web de los países con mayor número de infectados con 2.2 millones aproximadamente (3). Por otro lado, en cuanto a la mortalidad por COVID-19 se tiene un total de 664730 fallecidos, siendo Brasil el país más afectado por esta pandemia con alrededor de 67 mil fallecidos. México lo sigue con alrededor de 229 mil fallecidos y en tercer lugar se encuentra Perú con alrededor de 201 mil fallecidos (4).

En el Perú, el 6 de marzo del 2020 se confirmó el primer caso para COVID-19, y 9 días después, el MINSA reportó 71 casos confirmados, y decretó el estado de emergencia sanitaria nacional (5). Según el Instituto Nacional de Salud y Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades - MINSA, a la fecha 23 de Diciembre del 2022 la cifra nacional existe un total de 36 921 134 casos confirmados y se ven por la Resolución en calidad de polímeros (PCR), pruebas rápidas y prueba de ácidos nucleicos, en un número de fealdad de 4 878 427 794 personas fallecidos. Según fallecidos por causa de COVID, se observa en mayor medida a los adultos mayores de 60 a 69 años de acuerdo a sexo presentando la mortalidad en el sexo masculino con un 60.22% frente al 36.98% en el sexo femenino (6).

Durante la primera ola de la pandemia por COVID-19 en el Perú, que abarcó desde marzo hasta octubre del 2020, se reportó que en el mes de junio hubo mayor mortalidad con 8,165 fallecidos, siendo considerado ese mes como el más letal, según las cifras del Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (CNEC), en cuanto a lo reportado, comprendido desde el 1 de noviembre 2020 al 29 de octubre 2021, hubo un país más alto en el mes de abril del 2021, convirtiéndose en el mes con mayor cantidad de fallecidos, superando la barrera de las 400 muertes al día (7), según el Sistema Nacional de Datos sobre COVID-19 revela que al día 1 de mayo del 2021 se reportó 84 507 fallecidos, siendo el mayor número de defunciones en toda la pandemia, la tasa de letalidad alcanzó al 9.11% (113 212 defunciones) lo que representa una de las tasas de mortalidad más altas a nivel mundial y lo ubicó como el quinto país con mayor número de defunciones después de los EE.UU., Brasil, India y México (8).

“Ratio neutrófilo linfocito asociado a gravedad del Covid-19 en pacientes del Hospital III EsSalud Chimbote 2021”

INFORME DE ORIGINALIDAD

22%

INDICE DE SIMILITUD

22%

FUENTES DE INTERNET

5%

PUBLICACIONES

4%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1

repositorio.uns.edu.pe

Fuente de Internet

6%

2

hdl.handle.net

Fuente de Internet

2%

3

www.ncbi.nlm.nih.gov

Fuente de Internet

1%

4

repositorio.usanpedro.edu.pe

Fuente de Internet

1%

5

repositorio.upsjb.edu.pe

Fuente de Internet

1%

6

scielo.iics.una.py

Fuente de Internet

1%

7

www.scielo.cl

Fuente de Internet

1%

8

www.medicinabuenosaires.com

Fuente de Internet

1%

9

alicia.concytec.gob.pe

Fuente de Internet

1%

DEDICATORIA

A Dios por acompañarme siempre, y no abandonarme en los momentos más difíciles.

A mis padres Augusto y Liliana, quienes me han educado y brindado todo su amor, por haberme motivado y aconsejado a superarme cada día y a cumplir mis metas. A mi hermana Ruddy, por escucharme y haberme brindado su apoyo incondicional y ser mi modelo a seguir.

A esa persona especial T. quien siempre estuvo conmigo en mis momentos más vulnerables y me dio esa fuerza para continuar en este largo camino, llamado vida.

A todas las familias en donde la pandemia del Covid 19 se llevó a nuestros seres queridos, que mantengan la fe que algún día volverán a reencontrarse con ellos.

Nuria Ximena Vásquez Sáenz.

A Dios por conducirme por el sendero correcto, levantarme cuando estaba postrado, permitirme estar aquí con vida, darme sabiduría, aprender de mis errores y consolarme cuando más lo necesitaba. A mis padres Antonieta y Segundo que son las personas que me apoyaron en mis peores momentos, por darme aliento, consejo e impulsarme a seguir con esta dura pugna que es la vida, a Claudia por estar siempre a mi lado, por creer en mí, ser mi mano derecha y ayudarme en este largo camino que elegí, a mi amada mascota salchi, que salvo mi vida, fue mi fiel compañera todos estos años y que sin poder decir una sola palabra podía sentir cuanto me amaba y comprendía incluso más que algún amigo o compañero, por darme alegría y paz.

Jamás terminaré de agradecer a cada uno de ustedes en este corto periodo de tiempo llamado vida.

Harold Bryce Valverde Soriano.

AGRADECIMIENTO

A Dios por su infinito amor, misericordia y bondad el cual nos ha permitido sobrellevar todas las dificultades en este camino y nos dio valor para seguir adelante y dar un paso más hacia el éxito en nuestras vidas.

A “Ustedes” nuestra querida familia, quienes estuvieron durante los momentos más desafiantes de nuestras jornadas de estudio, brindándonos su apoyo incondicional. Ellos han sido nuestros más valiosos mentores a lo largo de la vida. En este día en que finalizamos nuestros estudios, queremos dedicarles este logro, como una nueva meta alcanzada, en reconocimiento a su amor y guía constante.”

Agradecer sinceramente al Dr. Hugo Alpaca Salvador por sus invaluable virtudes, su paciencia y dedicación constante, los cuales fueron fundamentales para la realización exitosa de este trabajo. Le estamos muy agradecido por sus orientaciones a lo largo de este extenso trayecto.

A nuestra casa de estudio Universidad Nacional del Santa donde nos albergó a lo largo de nuestro camino en el pre-grado brindándonos las bases académicas para formarnos como profesionales, asimismo, a la Red Asistencial EsSalud Ancash quienes nos permitieron aplicar nuestra investigación.

A nuestras preciadas mascotas, Sashi y Miti, quienes han sido fuentes constantes de alegría, confort, apoyo emocional y nos brindaron su leal compañía en nuestra formación como profesionales.

ÍNDICE GENERAL

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN.....	15
1. DESCRIPCIÓN Y FORMULACIÓN DEL PROBLEMA:	15
2. OBJETIVOS:.....	18
2.1. Objetivo general.	18
2.2. Objetivos específicos.	18
3. FORMULACIÓN DE LA HIPÓTESIS:.....	18
3.1. Hipótesis nula (H0).....	18
3.2. Hipótesis alterna (Ha).....	18
4. JUSTIFICACIÓN.....	19
5. LIMITACIONES.....	19
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO.....	20
1. ANTECEDENTES.....	20
2. MARCO CONCEPTUAL.....	24
CAPÍTULO III: MATERIALES Y MÉTODOS:	29
1. MATERIAL:	29
1.1. Universo:	29
1.2. Población:.....	29
1.3. Unidad de análisis:	29
1.4. Muestra:.....	29
2. METODOLOGÍA.....	30
2.1. Diseño de investigación:.....	30
2.2. Definición y operacionalización de variables:	31
2.3. Técnica e instrumentos de recolección de datos:	35
2.4. Procedimientos para la recolección de datos:	35
2.5. Validez y confiabilidad:.....	35
2.6. Técnica de procesamiento, análisis e interpretación de datos:	35
2.7. Ética de la investigación:	36
CAPÍTULO IV: RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	37
1. RESULTADOS:.....	37
1.1. Análisis Descriptivo:	38
1.2. Análisis bivariante.....	38
1.3. Análisis Multivariante.....	40
1.4. Valoración del ajuste del Modelo de Entrenamiento Predictivo.....	42
1.5. Requisitos de la Regresión Logística del Modelo Predictivo.....	44
2. DISCUSIONES:.....	45
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	51
CAPITULO VI: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	52
CAPÍTULO VII: ANEXOS.....	57

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro 1: Características de los pacientes al ingreso en el Hospital III – EsSalud Chimbote, 2021	38
Cuadro 2: Análisis Bivariante entre las variables y la gravedad por Covid-19 en el Hospital III – EsSalud Chimbote, 2021	39
Cuadro 3: Modelo Introducir	40
Cuadro 4: Regresión logística binaria multivariante	41
Cuadro 5: Modelo de Entrenamiento Predictivo	43

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Diseño de investigación tipo cohorte retrospectiva.	30
Figura 2: Algoritmo de estudio.....	37
Figura 3: Prueba de ajuste discriminatorio mediante el área bajo la curva ROC (AUC) ...	43
Figura 4: Linealidad de las variables predictoras con el logit Factor de Inflación de la Varianza (VIF).....	44
Figura 5: Factor de Inflación de la Varianza (VIF)	44

ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO 1: Hoja de recolección de datos.....	57
ANEXO 2: Resumen de los datos en conjunto.....	59
ANEXO 3: Prueba Chi cuadrado para las variables cualitativas.....	60
ANEXO 4: Test de Normalidad – Kolmogórov Smirnov	61
ANEXO 5: Prueba de Wilcoxon para las variables cuantitativas.....	62
ANEXO 6: Prueba T Student para la edad (variable parametrica).....	63
ANEXO 7: Lista de variables predictoras que se incluyen al modelo introducir.....	64
ANEXO 8: Modelo introducir y Odds ratios.....	65
ANEXO 9: Prueba de Bondad de Hosmer and Lemeshow	66
ANEXO 10: Constancia de aprobación por el Comité de ética.....	67
ANEXO 11: Autorización para ejecución de Trabajo de Investigación.....	68

RESUMEN

Introducción. La pandemia ocasionada por la enfermedad del coronavirus 2019 causada por el SARS-Cov-2, como tal, nos puso en un marco de crisis sanitaria, social y económica a nivel global, llevándose grandes pérdidas humanas. Por lo que surgieron múltiples estudios para poder identificar los factores de riesgo asociados a la gravedad, así como, identificar biomarcadores sencillos, rápidos y de bajo costo, que sean útiles tanto para predecir y/o pronosticar casos potencialmente graves de Covid-19; por lo que en los últimos estudios relacionan el Ratio neutrófilo linfocito (RNL) con el riesgo de desarrollar COVID 19 grave. **Objetivos.** El presente trabajo de investigación tiene como objetivo principal demostrar la asociación entre el Ratio neutrófilo linfocito y la gravedad por Covid-19 según la clasificación de gravedad del MINSA, en el Hospital III EsSalud Chimbote, durante el periodo de febrero a mayo del año 2021. **Materiales y métodos.** Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo con muestreo consecutivo. Se incluyó pacientes con diagnóstico confirmado de Covid-19 al ingreso de la emergencia y que cumplan los criterios de selección. Se realizó la estadística descriptiva y el análisis bivariante en el programa R commander versión 4.0.5. Se evaluó las variables independientes y la asociación con la gravedad del Covid-19 durante la hospitalización. Se realizó también el análisis multivariante. Se desarrolló un modelo de entrenamiento predictivo de gravedad. **Resultados.** Se incluyó 200 pacientes, la edad media fue de 61 años, el sexo masculino representó el 64.5% de los individuos analizados, así como solo el 16% (32) eran obesos, el 17.5% (35) eran diabéticos, el 25% (50) fueron hipertensos y solo el 1.5% (3) tenían enfermedad cardiovascular. En el análisis multivariante, en el modelo de paso a paso se determinó que el Ratio neutrófilo linfocito (RNL), lactato deshidrogenasa (LDH) y la edad fueron aquellas variables más asociadas a gravedad por Covid-19. **Conclusiones.** Los predictores de gravedad hospitalaria por Covid-19 fueron el RNL, LDH y la edad.

Palabras clave: Covid-19, Ratio neutrófilo linfocito, Biomarcadores. Predictor (DeCs – BVS)

ABSTRACT

Introduction. The pandemic caused by the coronavirus disease 2019 caused by SARS-Cov-2, as such, placed us in a context of global health, social and economic crisis, causing great human losses. For this reason, multiple studies emerged to identify risk factors associated with severity, as well as identify simple, rapid and low-cost biomarkers, which are useful both to predict and/or forecast potentially serious cases of Covid-19; Therefore, the latest studies relate the Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR) with the risk of developing severe COVID 19. **Objectives.** The main objective of this research work is to demonstrate the association between the Neutrophil Lymphocyte Index and the severity of Covid-19 according to the MINSa severity classification, at Hospital III EsSalud Chimbote, during the period from February to May 2021. **Materials and methods.** A retrospective cohort study was carried out with consecutive sampling. Patients with a confirmed diagnosis of Covid-19 upon emergency admission and who meet the selection criteria are included. Descriptive statistics and bivariate analysis were performed in R Commander version 4.0.5. Independent variables and association with Covid-19 severity during hospitalization were evaluated. A multivariate analysis was also performed. A severity predictive training model was developed. **Results.** 200 patients were included, the average age was 61 years, the male sex represented 64.5% of the individuals analyzed, as well as only 16% (32) were obese, 17.5% (35) were diabetic, 25% (50) were hypertensive and only 1.5% (3) had cardiovascular disease. In the multivariate analysis, in the step-by-step model, it was determined that the Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR), lactate dehydrogenase (LDH) and age were those variables most associated with severity due to Covid-19. **Conclusions.** The predictors of hospital severity due to Covid-19 were NRL, LDH and age.

Keywords: Covid-19, Neutrophil lymphocyte ratio, Biomarkers. Predictor (DeCs – BVS)

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

1. DESCRIPCIÓN Y FORMULACIÓN DEL PROBLEMA:

La enfermedad del coronavirus 2019 causada por el coronavirus de tipo 2 el cual ocasiona el síndrome respiratorio agudo severo reconocido por primera vez en Wuhan (China) en el mes de diciembre del 2019, ha logrado extenderse por más de 200 países a nivel mundial, siendo declarado como pandemia el 30 de Enero del 2020 por la OMS (1) y hasta la actualidad nos ha dejado con grandes pérdidas humanas, lo cual nos ha situado frente a un marco de crisis sanitaria, social y económica global. (2)

En América Latina y el Caribe, en cuanto al número de casos confirmados de COVID 19 al 11 de mayo del 2022 se tiene un total de 68 millones de casos, siendo Brasil el país más afectado con alrededor de 30 millones de casos confirmados, Argentina ocupa el segundo lugar con 9,1 millones de infectados aprox. Asimismo, dentro de los países más afectados se encuentran Colombia, México, Chile, Ecuador y Perú siendo este último país en ocupar el sexto lugar dentro de los países con mayor número de infectados con 3,5 millones aproximadamente.(3) Por otro lado, en cuanto a la mortalidad por COVID 19 se tiene un total de 664 750 fallecidos, siendo Brasil el país más afectado por esta pandemia con alrededor de 670 mil fallecidos, México le sigue con alrededor de 320 mil fallecidos y en tercer lugar se encuentra Perú con alrededor de 210 mil fallecidos (4).

En el Perú, el 6 de marzo del 2020 se confirmó el primer caso para COVID 19, y 9 días después el MINSA reportó 71 casos confirmados, y decretó el estado de emergencia sanitaria nacional. (5) Según, el Instituto nacional de Salud y Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades – MINSA, a la fecha 23 de Diciembre del 2022 a nivel nacional existe un total de 36 921 134 casos confirmados ya sea por la Reacción en cadena de polimerasa (PCR), pruebas rápidas y prueba de antígenos positivas, con una tasa de letalidad del 4,97% (217 704 personas fallecidas). Según fallecidos por etapa de vida, se observan en mayor cuantía a los adultos mayores de 60 a 69 años, de acuerdo al sexo predomina la mortalidad en el sexo masculino con un 63,22% frente al 36,78% en el sexo femenino.(6)

Durante la primera ola de la pandemia por COVID 19 en el Perú, que abarcó desde marzo hasta octubre del 2020, se notificó que en el mes de junio hubo mayor mortalidad con 8.165 fallecidos, siendo considerado este mes como el más letal, según las cifras del Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (CDC). En cuanto a la segunda ola, comprendido desde el 1 noviembre 2020 al 23 de octubre 2021, hubo un pico más alto en el mes de abril del 2021, convirtiéndose en el mes con mayor cantidad de fallecidos, superando la barrera de las 400 muertes al día (7), según el Sistema Nacional de Defunciones (SINADEF) recalca que al día 1 de Junio del 2021 se reportó 184 507 fallecidos siendo el mayor número de defunciones en toda la pandemia, la tasa de letalidad alcanzó al 9.11% (113 312 defunciones) lo que representó una de las tasas de mortalidad más altas a nivel mundial y lo ubicó como el quinto país con mayor número de defunciones después de los EE.UU, Brasil, India y México.(8)

A nivel del departamento de Ancash, al 21 de Diciembre del 2022 se ha registrado un total de 157 086 casos confirmados ya sea por PCR, pruebas rápidas y pruebas de antígenos positivas, un positividd de 12.7%. Siendo Chimbote, Huaraz, Nuevo Chimbote, Independencia, Coishco y Huarmey y los distritos más afectados. Ancash registra 7,326 muertes confirmadas a COVID-19 con una letalidad de 4.7% (9)

El mortal COVID 19, nos ha puesto en la necesidad de identificar un marcador fácil de calcular, mínimamente invasivo, de bajo costo y que esté disponible para la comunidad, con la posibilidad de incluirse dentro de los protocolos de atención de pacientes con COVID 19 en los hospitales, ya que podrá mejorar el flujo de atención, direccionando a aquellos casos potenciales graves a áreas de mayor control. (10).

Ante esta problemática, se han realizado estudios con respecto a marcadores que se encuentran dentro de un hemograma, puesto que estos son accesibles, rápidos y mínimamente invasivos, los cuales presentan modificaciones de sus valores, tanto al momento del diagnóstico como durante la hospitalización, las cuales son diversas y va a depender del desenlace inmunológico de cada huésped frente a la infección así como la presentación del cuadro clínico (11). Dentro de los marcadores, tenemos a la ferritina, interleucina 6 (IL-6), proteína C reactiva, dímero D, lactato deshidrogenasa (LDH), troponina cardíaca, aspartato aminotransferasa (ALT) / alanina aminotransferasa (AST), fibrinógeno, tiempo de protombina, todos estos aumentados durante la infección por el SARS COV 2. Asimismo, existe presencia de leucocitosis, neutrofilia, linfopenia, trombocitopenia y disminución de la albúmina, por lo que juega un papel crucial hacer un seguimiento de estos marcadores tanto al ingreso como durante la hospitalización de los pacientes con SARS COV 2, ya que nos permite tener un adecuado monitoreo, estadificación y pronóstico de los pacientes con COVID 19. (11).

Actualmente, se le está prestando importancia a un novedoso marcador como es el Ratio neutrófilo linfocito (RNL) como lo menciona un estudio de tipo cohorte retrospectivo realizado en Buenos Aires - Argentina, donde asocia el incremento de dicho índice con el riesgo de desarrollar COVID 19 grave, concluyendo que un INL elevado (≥ 3) se asocia a un desarrollo desfavorable de la enfermedad en pacientes diagnosticados con COVID 19.(12) En otro trabajo de investigación cuyo objetivo principal era evaluar la proporción de neutrófilos / linfocitos como un marcador de gravedad para neumonía por COVID 19, encontró que el NLR estaba implicado como factor de riesgo independiente para desarrollar una posible enfermedad de neumonía grave debida al nuevo virus COVID 19 y que se podría usar como marcador pronóstico de alerta temprana para el deterioro de la infección grave por COVID 19 y darnos una base objetiva para identificar e instaurar el tratamiento temprano de la neumonía grave por el virus COVID 19. (13)

En un estudio de investigación cuyo objetivo era determinar el valor del índice neutrófilo linfocitario (INL) como predictor de la gravedad del SARS-CoV-2, se observó que los pacientes que presentaban neumonía grave debido al SARS-CoV-2 tenían valores más altos de INL al momento del ingreso en comparación con aquellos que no tenían neumonía grave. Asimismo, se llegó a la conclusión de que los pacientes con un $INL \geq 3$ al ingreso más de 5 veces la probabilidad de desarrollar neumonía grave. Por lo tanto, se estableció que esta asociación era estadísticamente significativa. Por lo que se concluye INL predice exitosamente el desarrollo de una neumonía grave a SARS-CoV-2.(14)

En un proyecto de tesis realizado en Huancayo, en el cual realizaron un estudio observacional, transversal y analítico de tipo retrospectivo. Usaron un hemograma y el recuento de células sanguíneas para posteriormente proceder a obtener el valor del NLR (índice neutrófilo linfocito) y poderlos comparar con el riesgo que existe de mortalidad por COVID 19. Teniendo como resultado que el índice neutrófilo/linfocito tuvo un valor más pronunciado o elevado en aquellos pacientes que murieron como desenlace fatal. Llegando entonces a la conclusión de que el NLR al ingreso se podría utilizar para identificar a pacientes que cursan con COVID 19 severo. (15)

Por todo lo expuesto, en el presente estudio usaremos el Ratio neutrófilo linfocito, con el objetivo de demostrar la asociación entre este marcador y la gravedad del COVID 19 en los pacientes diagnosticados con esta enfermedad, teniendo como clasificación clínica de gravedad la que nos brinda el Ministerio de Salud (MINSA). Asimismo, demostrar el impacto positivo en el abordaje inicial de los pacientes con COVID 19 al poder identificar factores asociados a gravedad que permita estratificar adecuadamente el riesgo y asegurar un manejo adecuado.

2. OBJETIVOS:

2.1.Objetivo general.

- Demostrar la asociación del Ratio neutrófilo linfocito con la gravedad del COVID 19 en pacientes del hospital III ESSALUD Chimbote 2021.

2.2.Objetivos específicos.

- Desarrollar un modelo de entrenamiento predictivo para determinar el riesgo de gravedad por Covid 19.
- Determinar si el RNL predice el riesgo de Covid grave en pacientes del Hospital III EsSalud Chimbote, 2021.
- Determinar si la LDH predice el riesgo de Covid grave en pacientes del Hospital III EsSalud Chimbote, 2021.
- Determinar si la edad predice el riesgo de Covid grave en pacientes del Hospital III EsSalud Chimbote, 2021.

3. FORMULACIÓN DE LA HIPÓTESIS:

3.1. Hipótesis nula (H0)

El ratio neutrófilo linfocito no está asociado a la gravedad del COVID 19 en pacientes del hospital III ESSALUD Chimbote 2021.

3.2.Hipótesis alterna (Ha)

El ratio neutrófilo linfocito está asociado a la gravedad del COVID 19 en pacientes del hospital III ESSALUD Chimbote 2021.

4. JUSTIFICACIÓN

Ante el surgimiento de una nueva enfermedad como es el COVID 19, tenemos también la necesidad de identificar un marcador de fácil obtención, mínimamente invasivo, de costo relativamente bajo, que tenga disponibilidad para la mayoría de población, y que pueda predecir la gravedad o no de los pacientes con covid-19 para poder direccionar a aquellos casos potenciales graves a áreas de mayor control.

Ante esta problemática, se realiza este trabajo de investigación sobre marcadores de laboratorio que se encuentran dentro de un hemograma, puesto que estos son accesibles, rápidos y mínimamente invasivos, los cuales presentan modificaciones de sus valores, tanto al momento del diagnóstico como durante la hospitalización.

Nuestro trabajo es original ya que en nuestro departamento de Ancash, no se ha encontrado un trabajo anterior que relacionen al Ratio neutrófilo linfocito y gravedad del Covid-19 en pacientes en hospitalización, por lo que nuestra investigación presenta relevancia médica, sobre todo al ser marcadores de laboratorio que se encuentran en exámenes rutinarios de primera línea en cualquier paciente que va ser hospitalizado y nos ayuda a poder tener una mejor toma de decisiones y manejo por el personal de salud, así como también aminorar los gastos de los recursos en el ámbito de la salud.

Además, este estudio podría ser validado en otros centros de salud u hospitales de nuestro país para verificar si las variables identificadas en el modelo predictivo son consistentes y tienen relevancia clínica en diferentes contextos médicos.

5. LIMITACIONES

- Una de las principales limitaciones radica en que, al ser un estudio observacional, se enfrenta a la restricción significativa de no poder establecer la causa de eventos específicos. Además, la recopilación de datos se realizó de manera retrospectiva, lo que introduce ciertos sesgos de selección en el análisis.
- Dado que nuestra fuente principal de información son las historias clínicas, es importante considerar que podría existir una cantidad variable de datos faltantes tanto en los registros clínicos como en los resultados de laboratorio de cada paciente, lo que podría introducir un sesgo de selección en nuestro estudio.
- Otra limitante fue el no tener el registro de índice de masa corporal en todos los pacientes, para poder tener un diagnóstico más certero de obesidad; lo que causa un sesgo de información.
- Por otro lado, es posible que exista sesgo de medición en algunas variables cuantitativas de nuestro estudio, como el RNL, PCR, Dímero D, LDH y ferritina, ya que fueron evaluadas retrospectivamente.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

1. ANTECEDENTES:

Luis Basbus et al. 2020, realizaron un trabajo de investigación, en el cual su objetivo primordial fue hallar si existía relación entre el INL (índice neutrófilo linfocito) elevado y el riesgo de desarrollar COVID 19 grave. El diseño de investigación usado fue un estudio de cohorte retrospectivo en Buenos Aires-Argentina en el límite de tiempo comprendido entre el 12 de marzo y el 25 de mayo del año 2020, realizado a 146 pacientes del hospital que fueron diagnosticados de COVID 19. Concluyendo que un INL (índice neutrófilo linfocito) alto o elevado (≥ 3) se asocia a un desarrollo desfavorable de la enfermedad en pacientes con diagnóstico con COVID 19, por otro lado, el valor del INL < 3 tiene un gran valor predictivo negativo (95%) para desarrollar enfermedad grave, este mismo llegaría ser una herramienta de utilidad para poder descartar la posibilidad de una enfermedad grave o desfavorable. (12)

Escobar Salinas Jorge et. al., (2022), realizó un trabajo de investigación la cual tiene como objetivo el poder determinar cuál es la utilidad del índice neutrófilo linfocito para poder predecir la gravedad de la neumonía a SARS-CoV-2. El diseño de estudio es observacional, analítico de casos y controles. Se consideró un total de 310 pacientes, los cuales fueron casos (155 pacientes): los pacientes con diagnóstico de neumonía SARS-COV-2 grave; y controles (155 pacientes): aquellos con diagnóstico leve y moderado de neumonía, que hayan sido atendidos de enero a julio de 2021 en el Hospital Nacional, Paraguay. Asimismo, se llegó a la conclusión de que los pacientes con un $INL \geq 3$ al ingreso más de 5 veces la probabilidad de desarrollar neumonía grave. Por lo tanto, se estableció que esta asociación era estadísticamente significativa. Por lo que se concluye que el índice neutrófilo-linfocito predice el desarrollo de una neumonía grave a SARS-CoV-2. (16)

Jingyuan Liu et al, 2020, realizaron el trabajo de investigación científica, cuyo objetivo principal del estudio realizado fue detectar el factor predictivo más útil para la enfermedad crítica debida al nuevo virus de la pandemia denominado SARS-COV2 (COVID 19). El diseño de investigación usado fue un estudio de cohorte de tipo prospectivo. Los resultados en este estudio detallan que la proporción de neutrófilos a linfocitos (NLR) llegaría a ser factor de riesgo independiente de enfermedad grave en pacientes diagnosticados con COVID 19. Concluyendo que el NLR es un factor predictivo para el desarrollo de COVID 19 grave; donde los pacientes ≥ 50 años y que tengan un $NLR \geq 3,13$ desarrollarán una enfermedad grave, por lo que se les debería considerar llevarlos cuanto antes a UCI para el tratamiento adecuado evitando la mortalidad de los mismos. (17)

Xintian XIA et al., (2020) llevaron a cabo un trabajo de investigación, en donde su objetivo se centró principalmente en buscar algunos signos que nos adviertan sobre la capacidad de desarrollar neumonía de mal pronóstico por el nuevo virus denominado coronavirus (COVID 19).

Realizaron un estudio tipo retrospectivo, donde incluyeron a 63 pacientes con COVID 19 del Hospital de Medicina Tradicional China y del occidente de Hubei, y se dividió en 2 grupos: 1 grupo general (32 casos) y otro grupo grave (31 casos) según el diagnóstico. A los pacientes seleccionados por el estudio se les extrajo sangre dentro de las 24 horas posteriores al ingreso, y se tomaron en cuenta los indicadores del examen de laboratorio del paciente: relación neutrófilos / linfocitos (NLR), amiloide sérico A (SSA), C -proteína reactiva (PCR), albúmina sérica (ALB). Obteniendo como resultado que la ALB se asoció con una neumonía de mal pronóstico clasificándose como COVID-19 grave; el análisis de regresión logística multivariante muestra que el NLR es un factor de riesgo independiente para el COVID 19 grave (OR = 1,264, IC del 95%: 1,046 ~ 1,526, P = 0,015). Concluyendo que NLR se puede emplear para pronosticar de una buena manera y tempranamente el desarrollo de COVID 19 grave. (18)

Mehr Muhammad Imran et al., (2020) realizaron un trabajo de investigación cuyo objetivo principal era evaluar la proporción de neutrófilos / linfocitos como un marcador de gravedad para neumonía por COVID 19. Se midió el NLR (índice neutrófilo linfocito), proteína C reactiva, albúmina sérica y fibrinógeno sérico, así como historias clínicas. Se encontró finalmente que el NLR estaba implicado como factor de riesgo independiente para desarrollar una posible enfermedad de neumonía grave debida al nuevo virus COVID 19 (OR = 1.264, IC del 95%: 1.046 ~ 1.526, P = .015). Concluyendo que El NLR se podría usar como marcador pronóstico de alerta temprana para el deterioro de la infección grave por COVID 19 y darnos una base objetiva para identificar e instaurar el tratamiento temprano de la neumonía grave por el virus COVID 19. (19)

Li Xiaoming et al., 2020, realizaron una revisión sistemática y de metaanálisis el cual tenía como objetivo principal evaluar los valores predictivos de NLR sobre la gravedad de la enfermedad y la mortalidad en pacientes con COVID 19. Se evidenció que varios estudios informaban el valor predictivo de la NLR sobre la mortalidad, donde la SEN, SPE y AUC agrupadas fueron 0,83, 0,83 y 0,90 respectivamente (todos con IC de 95%). La conclusión del estudio es que el índice neutrófilo-linfocito (NLR) muestra valores predictivos favorables para determinar la gravedad de la enfermedad por COVID-19 y para predecir la mortalidad en individuos infectados con el virus. La valoración de la NLR puede ser beneficiosa para los profesionales de la salud al identificar de manera temprana a pacientes con riesgo de desarrollar casos graves de COVID-19. Esto facilita la realización de un triaje precoz y el inicio oportuno de tratamientos efectivos, lo que podría contribuir a disminuir la mortalidad general asociada al COVID-19.(20)

Moutchia Jude et al., 2020, realizó un estudio de tipo revisión sistemática y metanálisis cuyo objetivo principal fue evaluar los parámetros de laboratorio clínico que pueden servir como marcadores o predictores de COVID-19 grave o crítico.

En total se incluyeron 45 estudios en 6 países, de los cuales se obtuvieron resultados al comparar los casos de COVID 19 no graves con el COVID 19 grave o crítico, este último se caracterizó por un mayor recuento de neutrófilos y una menor cantidad de recuentos de células linfocitos T CD4 y T CD8; asimismo se observaron otros resultados notables para la proteína C reactiva, interleucina-6, troponina I y dímero D. Se concluye del estudio que en el COVID-19 grave o crítico se caracteriza por un aumento de los marcadores de la respuesta inmune innata (mayor recuento de neutrófilos), una disminución de los marcadores de la respuesta inmune adaptativa y un aumento de los marcadores de daño tisular y fallo de órganos importantes. Estos marcadores podrían usarse para reconocer enfermedades graves o críticas y para controlar el curso clínico de COVID 19.(21)

Seyit Murat et al, 2021, llevaron a cabo un estudio cuyo objetivo fue comparar el impacto pronóstico de algunos marcadores como: la proteína C reactiva (PCR), el recuento de glóbulos blancos, el índice neutrófilos a linfocitos (NLR), el cociente de plaquetas a linfocitos (PLR), biomarcadores como el ancho de distribución eritrocitaria (RDW) en casos de COVID 19 confirmados en laboratorio, así como para obtener los biomarcadores de diagnóstico más útiles y encontrar los valores óptimos de estos marcadores en pacientes con COVID 19. De los resultados obtenidos, se concluye que los niveles de PCR, LDH, PLR y NLR tuvieron un valor significativamente más elevado en los pacientes COVID 19 positivos. En contraste, se observó que los niveles de eosinófilos, linfocitos y plaquetas aumentaron de manera más pronunciada en los pacientes que resultaron negativos para COVID-19.(22)

Gonzales Álvarez Araceli (2021), realizó un proyecto de tesis cuyo objetivo principal fue determinar la relación existente entre el INR (índice neutrófilo/linfocitario) con la mortalidad debida a el nuevo virus del COVID-19 en aquellos pacientes que fueron hospitalizados en el Hospital Alcides Carrión de la ciudad de Huancayo en el año 2020. En este trabajo se realizó un estudio meramente observacional, transversal y analítico de tipo retrospectivo. Se usó un hemograma y el recuento de células sanguíneas para posteriormente proceder a obtener el valor del NLR (índice neutrófilo linfocito) y poderlos comparar con el riesgo que existe de mortalidad por COVID 19. Los resultados encontrados indicaron que el índice neutrófilo/linfocito tuvo un valor más pronunciado o elevado en aquellos pacientes que murieron como desenlace fatal. Llegando entonces a la conclusión de que el NLR al ingreso se podría utilizar para identificar a pacientes que cursan con COVID 19 severo. (23)

Fleming Rojo Camila et. al., (2021) hicieron un trabajo de investigación, el cual tuvo como objetivo principal poder encontrar el poder predictivo de NLR, PLR y VPM y la muerte en los pacientes por COVID-19 que fueron atendidos en el Hospital Cayetano Heredia en Lima, Perú.

El diseño de estudio fue cohorte tipo retrospectivo, en el cual se observó a 102 pacientes con diagnóstico de COVID-19 por prueba serológica o molecular internados en el HCH.

Se utilizaron los valores absolutos de neutrófilos, linfocitos y plaquetas para calcular los índices NLR, PLR y VPM. Se observó una diferencia significativa ($p < 0.05$) en los niveles de neutrófilos, linfocitos, eosinófilos, plaquetas y el NLR entre los pacientes fallecidos y los que no fallecieron. El área bajo la curva (AUC) del modelo fue de 0.8519 y 0.8765, ajustado únicamente por sexo y edad, con una especificidad del 82.3% y una sensibilidad del 83.3%. El índice NLR mostró valores más elevados en casos con desenlace fatal de COVID-19. Además, se encontró que el PLR y el VPM no fueron buenos predictores para la mortalidad en casos de COVID-19. (24)

Palacios Ramírez Luis (2021), llevo a cabo un proyecto de tesis cuyo principal objetivo fue identificar si algunos biomarcadores y la radiografía son verdaderos predictores de gravedad por COVID-19 en personas que estaban hospitalizados en el Hospital Regional de Huacho, enero – febrero 2021. El diseño de estudio fue observacional – transversal, de casos y controles. La población fue de 600 pacientes, de los cuales se obtuvo una muestra de 180 pacientes atendidos en el Hospital Regional de Huacho que fueron diagnosticados con COVID –19. Se realizó una relación de 1 a 1 entre los pacientes de casos y controles, se obtuvo una muestra de 90 casos y 90 controles. En los resultados, se observó que los pacientes que mostraron linfopenia, leucocitosis, PCR positivo, Dímero D positivo y patrones radiográficos indicativos de gravedad leve, moderada o severa en los pulmones tendieron a desarrollar COVID-19 severo. En resumen, la mayoría de los pacientes que presentaron biomarcadores positivos y evidencia radiográfica mostraron una tendencia a desarrollar una forma severa de COVID-19. (25)

2. MARCO CONCEPTUAL:

1. COVID 19:

La enfermedad del coronavirus 2019 causado por el virus del coronavirus de tipo 2 el cual ocasiona el síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), el cual comenzó en China (Wuhan) logrando extenderse por más de 200 países a nivel mundial, siendo declarado como pandemia el día 30 de Enero, del 2020 por la OMS, y que hasta la actualidad ha dejado grandes pérdidas humanas, lo que nos ha situado en el marco de una emergencia sanitaria y económica a nivel mundial.(2)

Los coronavirus han sido responsables de 2 pandemias a gran escala en las últimas dos décadas: Síndrome respiratorio agudo severo (SARS) que ocurrió en el 2002 y 2003 en la provincia de Guangdong, China; y el otro el Síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) que se dio en el año 2012 en países de Oriente Medio. (26) A finales del mes de diciembre del 2019, la Comisión Municipal de Salud y Sanidad de Wuhan, anunció sobre 27 casos de neumonía de causa desconocida, y tenían en común haber asistido a un mercado mayorista de marisco, pescado y animales vivos en la ciudad de Wuhan; habiendo sido identificado el primer caso de COVID 19, el día 17 de Noviembre de 2019. Ya en la primera semana de enero del 2020, se identificó al agente causal del brote, siendo denominado SARS-CoV-2 por el Grupo de Estudio de Coronavirus (CSG) del Comité Internacional de Taxonomía de Virus (ICTV).

Según su genética y criterios antigénicos, pertenece al grupo de los betacoronavirus (β -CoV) y comparte hasta un 96% de similitud con el β -CoV aislado de un murciélago en 2013 (RaTG13) (Salian et al., 2021) ; y según sus características morfológicas y estructurales del virus SARS-COV2: son de forma esférica, miden 125 nm aprox. de diámetro, posee picos en forma de palo que se proyectan desde la superficie del virus dando la apariencia de una corona solar, lo que le da el nombre de “coronavirus”. Contiene 4 proteínas estructurales: proteínas de pico o “spike” (S) que se une al receptor del huésped humano: enzima convertidora de angiotensina 2 - hACE2 (expresada en las células del pulmón, intestino, hígado, corazón, endotelio vascular, etc. (26) a través de su dominio de unión al receptor (RBD) el cual es activado por proteasas humanas (proteasa transmembrana serina 2- TMPRSS2) el cual se expresa en gran medida y se distribuye ampliamente en comparación con los receptores ACE2, por ello juega un papel fundamental en la transmisión y patogénesis del virus (27); la proteína de envoltura (E); proteína de matriz (M) que media el transporte de nutrientes a través de la transmembrana, la liberación de yemas y la formación de envolturas; y por último, la proteína de nucleocápside (N) que interfiere con la respuesta inmune innata del huésped. (2)

Este virus se trasmite de dos maneras principalmente, mediante la exposición directa con la tos, estornudos e inhalación de gotitas (>5micras) dentro de un rango de 1,8 metros aproximadamente, y por el contacto con membranas mucosas nasales, oculares y orales (saliva), de una persona infectada.

Durante la infección viral, el huésped genera una respuesta inmune (RI) dirigida a contener la infección. En la mayoría de los casos, las respuestas inflamatorias pulmonares y sistémicas asociadas con el coronavirus están mediadas por mecanismos inmunitarios innatos tras el reconocimiento del virus. Sin embargo, una RI exacerbada también juega un papel inmunopatogénico, lo que explica el daño del tejido pulmonar, el deterioro funcional y la capacidad pulmonar reducida; así como la falta de una respuesta inmune innata antivírica puede favorecer una replicación viral descontrolada con gran aumento de la carga viral y la respuesta sistémica proinflamatoria (citocinas IL-6 e IL-10 y TNF- α), lo cual explica la gravedad de la enfermedad por coronavirus 2019 (26). Situación que continúa hasta que se inicie la RI adaptativa, para controlar la replicación viral, donde las células T CD4 + y las células T CD8 + juegan un papel antivírico significativo, generando anticuerpos específicos contra el virus mediante la activación de las células B dependientes de T; y células citotóxicas T CD8 +, que destruyen las células infectadas por virus.

2. CLASIFICACIÓN CLÍNICA DEL COVID 19 SEGÚN MINSA:

La gravedad clínica de los pacientes con COVID 19 se encuentra influenciada por múltiples factores de riesgo, como son la edad (a mayor edad mayor será el riesgo), el sexo (siendo los hombres los más predispuestos), el hábito tabáquico, comorbilidades (diabetes mellitus, hipertensión arterial, cardiopatías, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, inmunodepresión, obesidad, enfermedad cerebrovascular, nefropatías crónicas, demencia, trastornos psiquiátricos y neoplasias; todos asociados al aumento de mortalidad), durante el embarazo se consideran a la edad materna avanzada, IMC alto, enfermedades crónicas, preeclampsia y diabetes gestacional como factores de riesgo para COVID grave.(28)

La clasificación clínica de COVID-19 permite una adecuada categorización de la gravedad de los casos, tanto sospechosos como confirmados, lo que facilita el manejo apropiado tanto en entornos hospitalarios como domiciliarios:

- Caso leve: aquel paciente con infección respiratoria aguda que presenta al evaluar al menos 2 de los siguientes signos y síntomas: Tos, fiebre, congestión nasal, malestar general, odinofagia. En este caso no requiere hospitalización, se realizará aislamiento en casa y un seguimiento.
- Caso moderado: aquella persona con infección respiratoria aguda que cumpla alguno de los siguientes: Disnea y/o dificultad respiratoria, > 22 respiraciones por minuto, alteración del nivel de conciencia (desorientación o confusión), hipotensión arterial o shock. Signos clínicos y/o radiológicos de neumonía, recuento de linfocitos < de 1000 células/uL. Este caso si requiere de requiere hospitalización.

- Caso severo: corresponde a pacientes con infección respiratoria aguda que cumplen dos o más de los siguientes criterios: más de 22 respiraciones por minuto o PaCO₂ inferior a 32 mmHg, alteración del nivel de conciencia, disminución de la presión arterial sistólica por debajo de 100 mmHg o Presión Arterial Media (PAM) menor de 65 mmHg, PaO₂ inferior a 60 mmHg o Relación PaO₂/FiO₂ (PaFi) menor de 300, signos clínicos de fatiga muscular como uso de músculos accesorios, aleteo nasal o disociación tóraco-abdominal, y lactato sérico superior a 2 mosm/L. En estos casos, se recomienda la hospitalización en áreas de cuidados críticos debido a la posible presencia de sepsis y/o insuficiencia respiratoria. (29)

3. NEUTRÓFILOS:

Los neutrófilos son un tipo de glóbulo blanco el cual participa en la primera línea para la defensa en nuestro organismo y actúan frente a infecciones producidas por bacterias a las cuales “fagocitan” destruyéndolas. Estos tienen un tamaño promedio de 10-12µm, una forma circular o redondeada; van a formar de manera conjunta con los basófilos y eosinófilos, la llamada serie granulocítica.(30)

En este proceso de fagocitosis, las bacterias fagocitadas se van a encontrar dentro de unas vesículas, también llamadas fagosomas, que proceden a adherirse los gránulos azurófilos que contienen lisozima, mieloperoxidasa, fosfatasa ácida, y gránulos específicos como lo son la lactoferrina, fagocitinas y fosfatasa alcalina, para drenar su contenido y eliminar a las bacterias.(31)

La producción de neutrófilos se estima que son en promedio de 1011 células/día. La vida media dentro de los vasos sanguíneos es en promedio de 6 a 8 horas, mientras que fuera de los vasos sanguíneos puede variar entre 7 horas y 14 días.(32,33)

Los neutrófilos se consideran células complejas que tienen capacidades significativas y otras funciones especializadas, como por ejemplo son efectores de la respuesta inmune innata, así como también son capaces de regular una buena cantidad de procesos como la reparación y lesión aguda, el cáncer, la autoinmunidad y los procesos inflamatorios crónicos. Además, los neutrófilos también contribuyen a la inmunidad adaptativa al ayudar al desarrollo de respuestas inmunitarias adaptativas específicas o guiar la respuesta inmunitaria adaptativa posterior.(34)

4. LINFOCITOS:

Son unas células linfáticas, un subtipo de célula blanca o leucocito, que se produce en el tejido linfático o la médula ósea la cual posee un núcleo único, grande, y poco citoplasma participa sobretodo en la reacción inmunitaria.

Los llamados linfocitos B, se forman a partir de las célula madre pluripotenciales de la médula ósea y van a madurar hasta transformarse en células plasmáticas que liberan anticuerpos, estos van a estar entre el 20% y 45% de los linfocitos circulantes; tienen un tamaño promedio de 7 – 12µm, los linfocitos T, se forman debido a la migración de células madres hacia el timo, del cual proviene su nombre T, donde se van para dividirse y madurar; a su vez van a aprender a diferenciar lo propio y lo extraño, cuando ya son maduros salen del timo y migran al sistema linfático, sobre todo a los ganglios, en donde ya forman parte del sistema inmunitario de un organismo representan el 50% y el 70% del total de linfocitos, los linfocitos NK (natural killer) o también denominadas células asesinas naturales, en cuanto a tamaño son de dimensiones más grandes que los llamados linfocitos T y B, se encargan de producir citoquinas que tienen la capacidad de influir sobre la acción de los linfocitos T, los macrófagos y los linfocitos B, su cantidad oscila entre el 5% y el 10% de los linfocitos que están circulando.(35)

La respuesta inmune adquirida es principalmente de 2 tipos, humoral y celular. Estas 2 respuestas son llevadas a cabo por células llamadas linfocitos: la llamada respuesta humoral está dada por linfocitos B y la respuesta celular mediante los llamados linfocitos T.

Los linfocitos T en cantidad existen en un porcentaje de 70 del total de los linfocitos. Los linfocitos B constituyen en promedio un total de 15%. El 15% que queda lo conforman los linfocitos que no son B y no son T. Y que está representado por las células NK.(33)

Los linfocitos B son responsables de la formación de anticuerpos; lo que quiere decir que se van a transformar en células plasmáticas, y finalmente producir anticuerpos en contra de diversos antígenos, así como los linfocitos T son los implicados en la acción del sistema inmune mediado por células. Existen también los llamados linfocitos T citotóxicos y también los llamados linfocitos citolíticos y por último los natural killer, los cuales actúan sobre todo en células infectadas por virus, destruyéndolas. Además, existen ciertos linfocitos T cooperadores o de la supresión llamados linfocitos T reguladores que actúan en la mayoría de las respuestas inmunitarias mediadas por células o anticuerpos.(36)

5. RNL:

El índice o ratio neutrófilo linfocitario (RNL), es un biomarcador novedoso que se obtiene del cociente de dividir el total de Neutrófilos sobre el total de linfocitos, este biomarcador está siendo muy utilizado en diferentes procesos patológicos, ya sea a nivel cardiovascular, de tipo infeccioso, o para neoplasias.

La proporción de neutrófilos a linfocitos (NLR) ha demostrado su valor pronóstico en enfermedades cardiovasculares, infecciones, enfermedades inflamatorias y en varios tipos de cánceres. Sin embargo, no se ha propuesto ningún corte sobre la base de valores de referencia provenientes de población sana.(37)

El índice de neutrófilos sobre los linfocitos (NLR) es una medición no muy complicada para poder para evaluar el estado de inflamación en un individuo. Se ha demostrado que tiene uso para la estratificación de la mortalidad en sobretodo en enfermedades cardiovasculares, así como también se usa como factor de pronóstico sobre todo en neoplasias malignas, usado en pacientes pediátricos, sobretodo en apendicitis y complicaciones postoperatorias.

Los valores normales de índice neutrófilo/linfocito en una población adulta, y que gozan de un buen estado de salud están entre 0,78 y 3,53. Estos datos ayudarán a definir los valores normales del NLR. (37,38)

El índice Neutrófilo Linfocitario y la enfermedad subyacente (enfermedad inflamatoria) estaban estrechamente relacionados; el índice N/L se correlacionó positivamente con los niveles de citocinas (IL-6, IL-10); el índice N/L se correlaciona positivamente con la gravedad de la enfermedad, ya que cuanto más altos eran los N / L, más grave era la enfermedad; cuanto más alto era el ratio N / L, más largo era el curso de la enfermedad; y la mayoría de los pacientes tenían síntomas, lesiones y comorbilidades multisistémicas subyacentes. En particular, los pacientes con un índice N/L más alto tienen peores resultados. (39)

El NLR es un indicador sencillo, económico, de rápida disponibilidad e independiente de mortalidad a corto y largo plazo. Sugerimos que el NLR puede proporcionar instrucciones a los médicos del departamento de emergencias para las intervenciones, principalmente dentro de unas pocas horas después de la admisión de pacientes críticamente enfermos. Es necesario prestar atención sobre todo a pacientes con diagnóstico del nuevo coronavirus COVID-19 y NLR elevado sobre los valores de normalidad, ya que pueden tener un mal pronóstico e incluso pueden tener un riesgo de muerte elevado (40,41)

CAPÍTULO III: MATERIALES Y MÉTODOS:

1. MATERIAL:

1.1.Universo:

Pacientes con diagnóstico confirmado de Covid-19 al ingreso a emergencia del Hospital III – EsSalud Chimbote.

1.2.Población:

1351 pacientes con diagnóstico confirmado de Covid-19 ingresados al Hospital III - EsSalud Chimbote durante el periodo febrero hasta mayo del 2021.

1.3.Unidad de análisis:

Historias clínicas de cada paciente que fue diagnosticado con Covid-19 al ingreso del Hospital III – EsSalud Chimbote (febrero a mayo, 2021).

1.4.Muestra:

Teniendo en cuenta, los criterios de Peduzzi & Concato para determinar el tamaño muestral en esta investigación multivariante, quien menciona que el tamaño muestral debe relacionarse con el número de variables predictoras o independientes, y que por lo menos debe tener 10 eventos (N° de pacientes con Covid grave) por cada variable predictora con la finalidad de garantizar un menor riesgo en el modelo de entrenamiento. En el presente Proyecto de Investigación se cuentan con diez covariables, las cuales son mencionadas en la tabla de Operacionalización, para cada una de las cuales se considerará como mínimo 10 eventos.

$$EPV = \frac{N^{\circ} \text{ de eventos } (n)}{N^{\circ} \text{ de variables independientes } (k')} \geq 10$$

EPV: Eventos por variable

k': número de variables independientes = 10

n: número de eventos = 100

La muestra está dada por 200 pacientes que fueron diagnosticados con Covid-19 al ser ingresados al Hospital III EsSalud Chimbote (periodo de febrero a mayo, 2021), a través de un muestreo consecutivo y que cumplieron los criterios de inclusión.

1.5.Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de COVID 19 por prueba antigénica y/o PCR al ingreso de la emergencia.
- Pacientes que cuenten con historias clínicas completas.
- Pacientes a los que se le haya realizado hemograma dentro de las 24 horas durante su hospitalización.

1.6. Criterios de exclusión:

- Pacientes menores de 18 años sin diagnóstico confirmado de COVID 19 por prueba antigénica y/o PCR al ingreso de la emergencia.
- Pacientes que cuenten con historias clínicas incompletas.
- Pacientes en los que no se realizó un hemograma dentro de las 24 horas durante su hospitalización.
- Pacientes referidos desde o hacia otro hospital.
- Pacientes con alta voluntaria durante su estadía.

2. METODOLOGÍA

2.1. Diseño de investigación:

El diseño de la investigación es de tipo Cohorte retrospectiva.

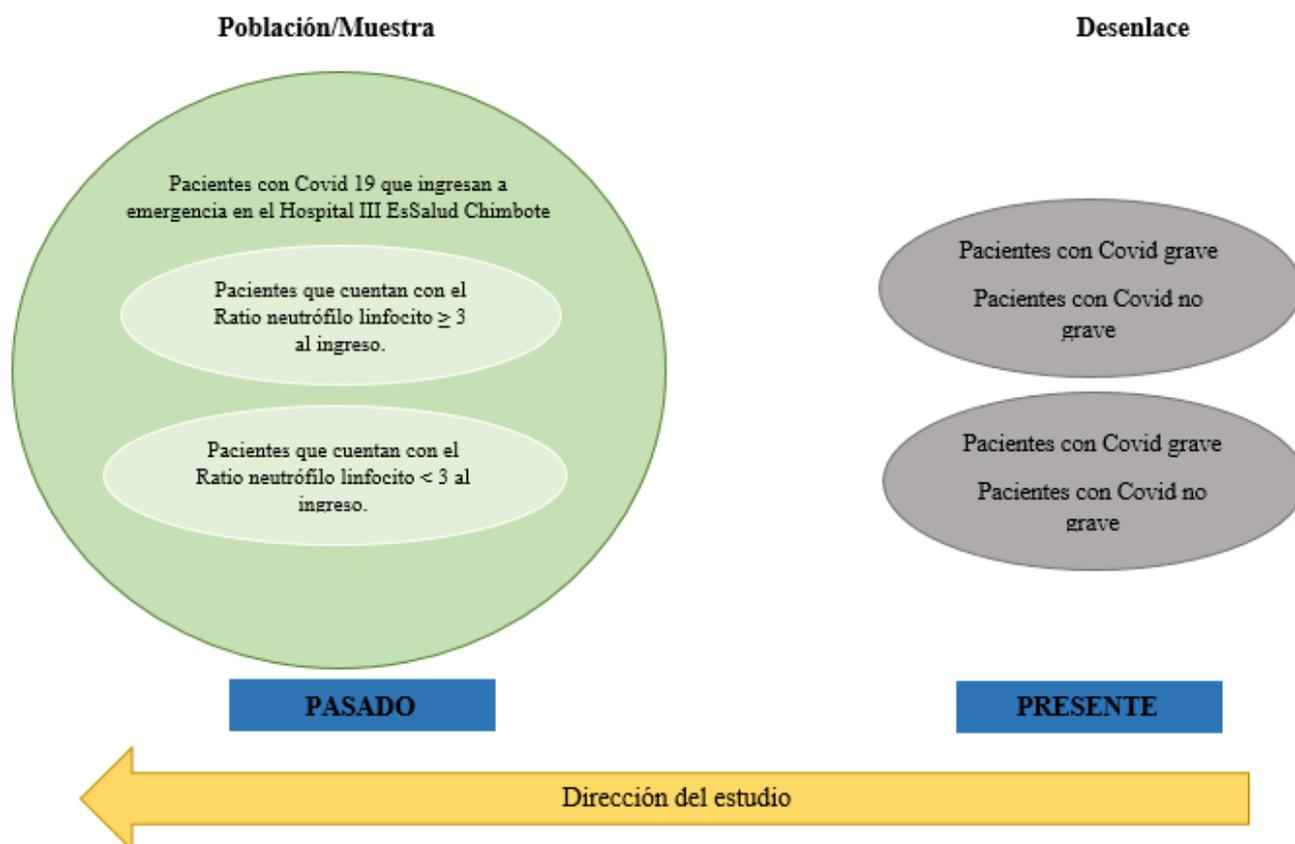


Figura 1. Diseño de investigación tipo cohorte retrospectiva.

2.2. Definición y operacionalización de variables:

a. Variable independiente

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Indicador	Medición
Ratio neutrófilo linfocito	Método utilizado como biomarcador sanguíneo que relaciona la cantidad de neutrófilos y de linfocitos. Constituye un novedoso marcador de inflamación que ha demostrado tener valor pronóstico en diversas enfermedades cardiovasculares, neoplasias e infecciosas, y se asocia con el estado inflamatorio del COVID 19. (42)	Se considerará el cociente obtenido entre los recuentos absoluto de neutrófilos y el recuento absoluto de linfocitos.	Cuantitativa Numérica continua	Unidades N/L	Unidades N/L

b. Variable dependiente

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Indicador	Medición
Gravedad del COVID 19	Enfermedad respiratoria infecciosa causada por el SARS COV 2, la cual tiene alteraciones de los parámetros clínicos y analíticos.(43)	COVID GRAVE: incluye al caso severo según la guía MINSA Caso severo: Paciente con infección respiratoria aguda, con 2 o más de los siguientes: - > de 22 respiraciones por minuto o PaCO ₂ menor de 32 mmHg - Alteración del nivel de conciencia - Presión arterial sistólica < de 100 mmHg o PAM < 65 mmHg - PaO ₂ < 60 mmHg o PaFi < 300 - Signos de fatiga muscular: uso de músculos accesorios, aleteo nasal, desbalance tóraco abdominal. - Lactato sérico > 2 mosm/L	Categórica nominal	COVID grave COVID no grave	Si = 1 No = 0 Si = 1 No = 0

		<p>COVID NO GRAVE: incluye al caso leve y moderado según la guía MINSA</p> <p>Leve Paciente que presente infección respiratoria aguda que tenga por lo menos 2 de los siguientes: Tos, malestar general, dolor de garganta, fiebre, congestión nasal.</p> <p>Moderado Paciente con infección respiratoria que cumple con alguno de los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Disnea o dificultad respiratoria. - FR: > 22 respiraciones por minuto. - Saturación de oxígeno menos de 95%. - Alteración del nivel de conciencia (desorientación, confusión). - Hipotensión arterial o shock. - Signos clínicos y/o radiológicos de neumonía. - Recuento de linfocitos menos de 1000 cel/ul. 			
--	--	--	--	--	--

c. Covariables

Variable	Definición conceptual	Naturaleza	Escala de medición	Indicador	Medición
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento. (44)	Cuantitativa	De razón	Edad en años	Años
Sexo	Condición biológica.(45)	Categórica, dicotómica	Nominal	Femenino Masculino	Femenino = 0 Masculino = 1
Obesidad	Enfermedad crónica, caracterizada por el aumento de la grasa corporal, asociada a mayor riesgo para la salud. Se clasifica de acuerdo al Índice de Masa Corporal (IMC) el cual tiene que ser ≥ 30 kg/m ² .(46)	Categórica, dicotómica	Nominal	Si No	Si = 1 No = 0
Diabetes Mellitus	Enfermedad metabólica crónica caracterizada por hiperglucemia. Incluye diabetes mellitus tipo I y II.(47)	Categórica, dicotómica	Nominal	Si No	Si = 1 No = 0
Enfermedad Cardiovascular	Afectación del sistema cardiovascular, incluyendo el corazón, vasos sanguíneos o pericardio. Incluye hipertensión arterial.(48) (49)	Categórica, dicotómica	Nominal	Si No	Si = 1 No = 0

PCR	Proteína inespecífica de fase aguda, utilizada como una medida de inflamación. Asociado a formas graves de COVID 19.(50)	Cuantitativa continua	De razón	mg/dl	mg/dl
DIMERO D	Es un producto de degradación de fibrina, usado como marcador de la generación de trombina y plasmina; el cual está involucrado en el algoritmo de diagnóstico de trombosis y patologías condicionadas por trombosis (TVP, EP, etc.). Asimismo se asocia a gravedad por Covid 19.(51)	Cuantitativa continua	De razón	ug/ml	ug/ml
Lactato deshidrogenasa LDH	Es una enzima citoplasmática que se expresa ampliamente en los tejidos, participa en la producción de energía en las células. El aumento puede verse: lesión tisular, necrosis, hipoxia, hemólisis o neoplasias malignas. (52)	Cuantitativa continua	De razón	U/L	U/L
FERRITINA	Es una proteína cuya función es el depósito de hierro presente en diversos tejidos y células (hepatocitos, células del SRE del hígado, bazo y médula ósea). Se considera reactante de fase aguda de inflamación. (53) Asociado con la tasa de mortalidad, actúa como factor predictor de mortalidad en pacientes con COVID-19 en UCI.(54)	Cuantitativa continua	De razón	ug/L	ug/L

2.3 Técnica e instrumentos de recolección de datos:

Se utilizó una ficha de recolección de datos de cada paciente (ANEXO 1), en la cual se recogió la información necesaria de las historias clínicas digitales, referente a las variables consideradas en la tabla de operacionalización: el formato estuvo conformado por 3 niveles específicos: el primer nivel recoge los datos generales del paciente, el segundo nivel recoge información sobre las variables independientes, y por último en el tercer nivel sobre la variable dependiente que es la confirmación del diagnóstico de gravedad de COVID 19.

2.4 Procedimientos para la recolección de datos:

La presente investigación, obtuvo la aprobación del Comité de ética en Investigación de la Escuela Académico Profesional de Medicina Humana de la Universidad Nacional del Santa. A su vez, al requerirse de resultados de pruebas de laboratorio y revisión de las historias clínicas de los pacientes, se obtuvo la aprobación correspondiente de parte del comité de ética del Hospital III EsSalud- Chimbote para llevar a cabo la presente investigación.

Una vez autorizado el estudio se obtuvo el listado de pacientes con COVID-19 atendidos en el Hospital III EsSalud Chimbote de febrero a mayo del 2021, a través del programa Exportación de datos, que extrae información de la historia clínica electrónica ESSI (EsSalud Servicio de Salud Inteligentes). Luego se obtuvo información de la historia digital de los pacientes seleccionados y se procedió a completar la ficha de recolección de datos.

2.5 Validez y confiabilidad:

No se requirieron estudios de validez y confiabilidad al tratarse de un estudio retrospectivo.

2.6 Técnica de procesamiento, análisis e interpretación de datos:

a. Programas Utilizados:

- Se empleó Microsoft Excel 2016® para la digitación y tabulación de la información.
- Se utilizó el software R versión 4.0.5 con su paquete Rcmdr "R commander" para el análisis estadístico.
- Para el ajuste del modelo se utilizó el paquete "RcmdrPlugin.ROC" en R.

b. Análisis Estadístico Descriptivo:

- Las variables categóricas fueron descritas mediante su frecuencia y porcentaje.
- Se utilizó la prueba t de Student para muestras independientes para analizar variables con distribución normal (paramétrica).
- Para variables con distribución no normal, se empleó la prueba de Wilcoxon (no paramétricas)
- Se realizó un análisis descriptivo y comparativo de las variables independientes en los pacientes con COVID-19 al ingreso, así como su asociación con la gravedad del COVID-19.

c. Pruebas Estadísticas Utilizadas:

- Las variables cualitativas fueron analizadas mediante la prueba de Chi-cuadrado.
- Se utilizó la prueba de Kolmogórov-Smirnov para evaluar la normalidad de las variables cuantitativas.

Luego se procedió a realizar un análisis multivariante con el Modelo Introdúcir con aquellas variables que tengan un $p < 0.25$ para determinar los posibles factores pronósticos de gravedad por Covid-19 al ingreso. Asimismo, se realizó el Modelo paso a paso, y de atrás hacia adelante, para determinar el Modelo Predictivo que contenga las variables con mayor peso específico.

Se evaluó la multicolinealidad entre las variables predictoras del Modelo Predictivo, calculando el factor de inflación de la varianza (VIF). Asimismo, se determinó la linealidad de las variables predictoras con el logit del Modelo Predictivo.

Finalmente se realizó el ajuste del Modelo Predictivo a través de la prueba de Hosmer-Lemeshow con un punto de corte 0.4 (40%) y el ajuste discriminatorio mediante el Área bajo la curva ROC (AUC).

2.7 Ética de la investigación:

Esta investigación no precisó del consentimiento informado, ya que la recolección de datos se realizó a partir de registros clínicos. Al llevar a cabo un análisis secundario no se realizaron nuevas mediciones en la población, por lo que no representa un riesgo para los participantes. Los datos fueron guardados en un archivo al cual tuvimos acceso solo los investigadores; para salvaguardar la confidencialidad el archivo con la información de los pacientes fue guardado con contraseña por el investigador principal hasta el final del estudio, y luego procedió a ser destruido.

El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la Universidad Nacional del Santa y el Hospital III EsSalud – Chimbote para su ejecución. El protocolo se adhiere a la Declaración de Helsinki 2013 (numerales: 6, 7, 8, 9, 12, 21, 22, 23, 24 y 32) y a la Ley N° 26842: Ley General de Salud. Se respetó la integridad, intimidad y dignidad de los pacientes en estudio según lo estipulado en la pauta bioética número 18 del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS).

CAPÍTULO IV: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. RESULTADOS:

En nuestro estudio realizado entre los meses de febrero a mayo del año 2021, se obtuvieron 1351 historias clínicas de aquellos pacientes que ingresaron por emergencia en el Hospital III Essalud-Chimbote, y se les confirmó por prueba antigénica y/o PCR el diagnóstico de Covid 19.

Se analizaron 375 historias clínicas la cual se obtuvo a través de un muestreo consecutivo, de los cuales 175 no cumplían los criterios de inclusión: 77 pacientes no contaban con historias clínicas completas, 53 pacientes no tenían consignados los resultados de laboratorio en la historia clínica, 18 fueron referidos desde o hacia otro hospital, 10 realizaron retiros voluntarios, y 17 pacientes no presentaron prueba antigénica y/o PCR positiva al ingreso.

Al final, quedaron 200 historias clínicas que cumplieron los criterios los criterios de inclusión, de los cuales un total de 100 pacientes presentaron covid grave (50%) y 100 presentaron covid no grave (50%).

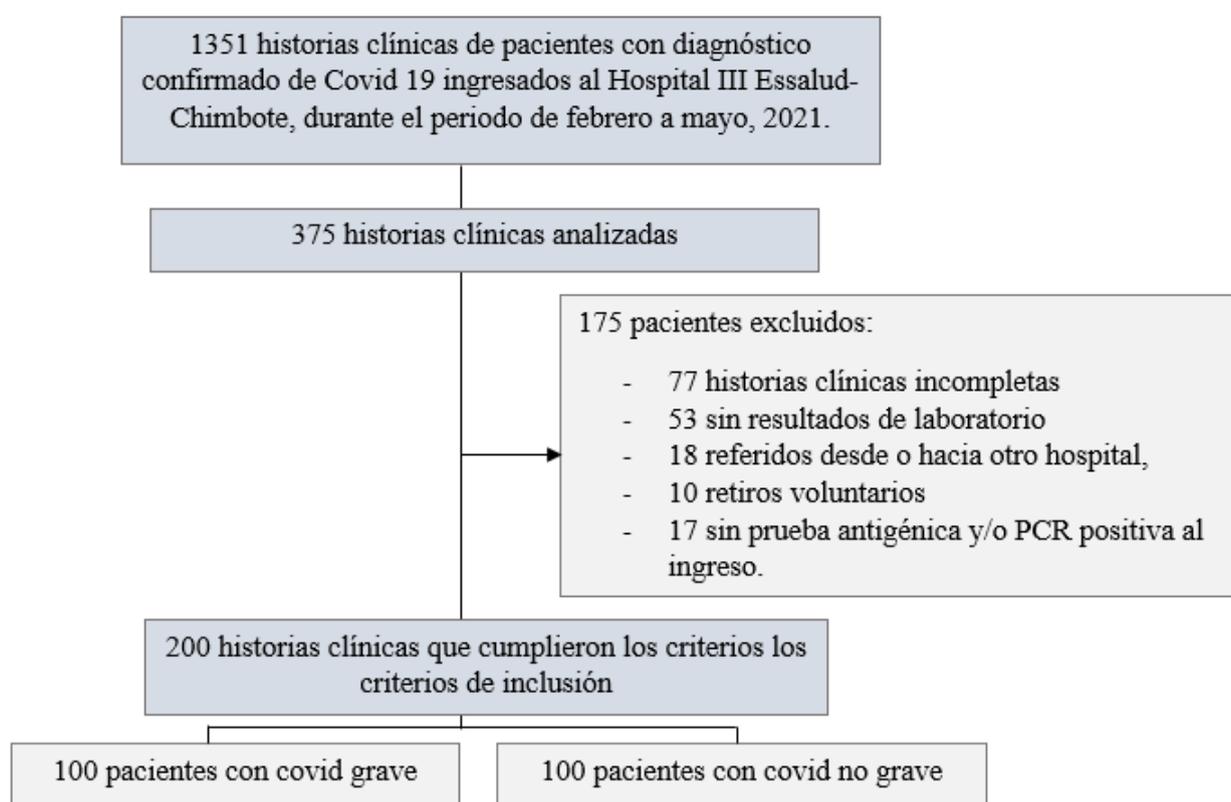


Figura 2: Algoritmo del estudio

Se obtuvieron los resultados a través del análisis en el paquete estadístico Rcmdr “R commander” del programa R versión 4.0.5.

1.1. Análisis Descriptivo:

De los 200 pacientes incluidos en el estudio, 129 eran del sexo masculino (64.5%) y la edad media fue de 61 años. En cuanto a las comorbilidades consideradas en el estudio: 50 pacientes padecían de hipertensión (25%), 35 pacientes eran diabéticos (17.5%), 32 pacientes eran obesos (16%) y 3 pacientes padecían de enfermedad cardiovascular (1.25%).

A nivel de los biomarcadores, tenían niveles altos: el ratio neutrófilo linfocito (con una mediana de 7.03), la proteína C reactiva (con una mediana de 12.58 mg/dl), el dímero D (con una mediana de 0.75 ug/ml), el lactato deshidrogenasa (con una mediana de 670.5 U/L) y la ferritina (con una mediana de 1190.5 ug/L). (Ver **Cuadro 1**)

Cuadro 1: Características de los pacientes al ingreso en el Hospital III – EsSalud Chimbote, 2021	
Características de los pacientes (n=200)	N (%)
Sexo (masculino)	129 (64.5)
Edad *	61 *
Obesidad	32 (16)
Diabetes	35 (17.5)
Enfermedad cardiovascular	3 (1.5)
Hipertensión arterial	50 (25)
RNL	7.03 (3.97 – 13.91) **
PCR (mg/dl)	12.58 (8.6 – 24.8) **
Dímero D (ug/ml)	0.75 (0.42 – 1.26) **
LDH (U/L)	670.5 (536 – 713.5) **
Ferritina (ug/L)	1190.5 (647.4 – 1952.7) **

Fuente: Historias clínicas de pacientes que ingresaron en el Hospital III Essalud-Chimbote, y se les confirmó por prueba antigénica y/o PCR el diagnóstico de Covid 19 (febrero a mayo, 2021).

*: media, **: mediana (Rango intercuartílico – RIC), RNL: ratio neutrófilo linfocito, PCR: proteína C reactiva, LDH: lactato deshidrogenasa

1.2. Análisis bivariante

Al realizar el test de Normalidad de Kolmogórov-Smirnov para determinar si los datos se ajustan o no a una distribución normal, se obtuvo que: todos los biomarcadores tienen una distribución no normal, a excepción de la edad (consultar **ANEXO 4**); esto nos permite realizar la *prueba No Paramétrica de Wilcoxon para variables cuantitativas* a aquellos que tienen una distribución no normal (consultar **ANEXO 5**).

En cuanto a la edad, la cual presentó una distribución normal, se le realizó la prueba T de student (consultar **ANEXO 6**). Por otro lado, a las *variables cualitativas consideradas en nuestro estudio, se realiza la prueba Chi cuadrado.*

Se está usando un criterio estadístico, definiendo un $p < 0,25$ de significancia estadística para evitar sesgos por subajuste o “Underfitting” y así evitar falsamente variables independientes que influyen en el desenlace del estudio. De este modo seleccionamos a aquellas variables independientes que pasan al modelo de estudio multivariante.

Según el análisis bivalente, la mitad (50%) de los pacientes ingresados a hospitalización desarrollaron covid grave durante la estancia hospitalaria, en relación al sexo (masculino) 74% desarrollaron covid grave y 55 % covid no grave, siendo un $p < 0.25$ significativo (0.00499). En cuanto a la obesidad el 20% de pacientes desarrollaron covid grave y 12 % covid no grave, siendo un $p < 0.25$ significativo (0.1228). Con respecto a la HTA el 32% desarrollaron covid grave y el 18% covid no grave siendo un $p < 0.25$ significativo (0.02224), en la diabetes el 19% de pacientes desarrollaron covid grave y 16 % covid no grave, siendo el valor de p (0.5766) y en la ECV el 2% desarrollaron covid grave y el 1% covid no grave teniendo un valor de p (0.5607), teniendo estos 2 últimos un valor de p no significativo. Respecto a la edad la media fue de 64.5 años para las personas que desarrollaron covid grave y de 59 años para las personas con covid no grave siendo un $p < 0.25$ significativo (0.00401).

Respecto a los biomarcadores considerados en nuestro estudio, la mediana del RNL fue de 11.02 unidades en los pacientes con covid grave mientras que en los que desarrollaron covid no grave fue de 4.95 con un $p < 0.25$ (6.435e-10), la mediana del PCR fue 15.665 mg/dl en los pacientes con covid grave y en los que desarrollaron covid no grave fue de 10.930 mg/dl con un $p < 0.25$ (0.002193), la mediana del LDH fue 738.5 U/L en los pacientes con covid grave y en los que desarrollaron covid no grave fue de 591.0 U/L con un $p < 0.25$ (0.0000005036), la mediana de la ferritina fue 1435.5 ug/L en los pacientes con covid grave y en los que desarrollaron covid no grave fue de 951.5 ug/L con un $p < 0.25$ (0.002943), y por último, la mediana el dímero D fue 1.045 ug/ml en pacientes con covid grave y 0.595 ug/ml en pacientes con covid no grave con un $p < 0.25$ (0.00000201) (Ver **Cuadro 2**)

Cuadro 2: Análisis Bivalente entre las variables y la gravedad por Covid-19			
Variables	COVID GRAVE		p^a
	Sí (n=100)	No (n=100)	
	N (%)		
Sexo (varón)	74 (74%)	55 (55%)	0.00499(*)
Obesidad	20 (20%)	12(12%)	0.1228(**)
HTA	32 (32%)	18 (18%)	0.02224(*)
Diabetes	19 (19%)	16 (16%)	0.5766
ECV	2 (2%)	1 (1%)	0.5607
Media			p^b
Edad	64.5	59.0	0.00401(*)

Mediana			p ^c
RNL	11.02	4.95	6.435e-10(*)
PCR (mg/dl)	15.665	10.930	0.002193(*)
LDH (U/L)	738.5	591.0	0.00000005036(*)
FERRITINA (ug/L)	1435.5	951.5	0.002943(*)
DIMERO D (ug/ml)	1.045	0.595	0.00000201(*)

Fuente: Historias clínicas de pacientes que ingresaron en el Hospital III Essalud-Chimbote, y se les confirmó por prueba antigénica y/o PCR el diagnóstico de Covid 19 (febrero a mayo, 2021).
a: Chi cuadrado, b: t student, c: Prueba Wilcoxon ; HTA (hipertensión arterial), ECV (enfermedad cardiovascular), RNL (índice neutrófilo linfocito), PCR (proteína C reactiva), LDH (lactato deshidrogenasa); significancia estadística (*): p<0.05, (**): p<0.25

1.3. Análisis Multivariante

Se eligieron las variables independientes con un valor de p<0.25 para llevar a cabo el análisis multivariante. (Ver **Cuadro 2**).

Nueve variables (k=9) cumplen el criterio de selección, tales como: edad, sexo, obesidad, hipertensión arterial (HTA), RNL, PCR, Dímero D y ferritina (consultar **ANEXO 7**). Se procede a aplicar el Modelo Introducir utilizando estas 9 variables.

A. Modelo Introducir:

Cuadro 3: Modelo Introducir						
VARIABLES	β	Error Estándar	z	Wald (z^2)	Odds ratio	p
Edad	0.0338	0.0159	2.123	4.507	1.03	0.03376(*)
Sexo	0.4442	0.4754	0.934	0.872	1.55	0.35011
Obesidad	1.3013	0.5342	2.436	5.934	3.67	0.01484(*)
HTA	0.5021	0.4550	1.103	1.216	1.65	0.26985
RNL	0.1395	0.0325	4.292	18.421	1.14	0.000017 (*)
PCR	-0.0162	0.0186	-0.869	0.755	0.98	0.38495
Dímero D	0.5424	0.2594	2.091	4.372	1.72	0.03657(*)
LDH	0.0033	0.0009	3.532	12.475	1.00	0.00041(*)
Ferritina	0.0004	0.0003	1.193	1.423	1.00	0.23275
Constante (β_0)	-7.0598	1.4429	-4.893	23.941	0.00	

Fuente: Historias clínicas de pacientes que ingresaron en el Hospital III Essalud-Chimbote, y se les confirmó por prueba antigénica y/o PCR el diagnóstico de Covid 19 (febrero a mayo, 2021).
HTA (hipertensión arterial), RNL (índice neutrófilo linfocito), PCR (proteína C reactiva), LDH (lactato deshidrogenasa), (*): p<0.05

En el **Cuadro 3**, se observa que las variables con mayor influencia en la probabilidad de desarrollar COVID grave son aquellas que presentan una prueba de estadística de Wald (z^2) más elevada. Estas variables, en orden descendente de peso específico, son RNL, LDH, obesidad, edad y Dímero D, con pesos respectivos de 4.292, 3.532, 2.436, 2.123 y 2.091. Además, exhiben estadísticas de Wald de 18.421, 12.475, 5.934, 4.507 y 4.372, respectivamente.

Además, es relevante destacar que estas variables muestran un nivel de significación con un valor Pr ($>|z|$) menor a 0.05, lo que indica que son estadísticamente significativas.

En cuanto a los OR de cada variable confusora tenemos: edad (OR= 1.03), sexo (OR= 1.55), obesidad (OR= 3.67), HTA (OR= 1.65), RNL (OR= 1.14), PCR (OR= 0.98), DIMERO D (OR= 1.72), LDH y ferritina ambos con un (OR= 1).

La expresión general del Modelo Introdur, con un criterio de información de Akaike (AIC) igual a 204.21, es la siguiente:

$$P(y) = \frac{1}{1+e^{-(logit)}} \rightarrow P(y) = \frac{1}{1+e^{-(\alpha+\beta k Xk)}}$$

Donde:

- P(y) = Probabilidad de desarrollar covid grave
- k = Número de variables independientes (k=9)
- α = Valor de la estimación del $\beta_0 \rightarrow -7.05$
- β = Estimación de los parámetros
- x = Valor de cada variable $\rightarrow x_1$ (valor de edad en años), x_2 (sexo, donde masculino=1, femenino=0), x_3 (obesidad, donde SI=1, NO=0), x_4 (HTA, SI=1, NO=0), x_5 (valor de RNL), x_6 (valor de PCR en mg/dl), x_7 (valor del dímero D en ug/ml), x_8 (valor del LDH en U/L) y x_9 (valor de la ferritina en ug/L).

B. Selección de Modelo paso a paso:

Luego de la construcción del Modelo Introdur, se procede a llevar a cabo la selección del Modelo paso a paso (Stepwise), utilizando el Criterio de Información Bayesiano (BIC) y considerando la dirección atrás/adelante.

Cuadro 4: Regresión logística binaria multivariante						
Variabes	β	EE	z	Wald (z^2)	Odds ratio	p
RNL	0.139	0.030	4.615	21.298	1.14	0.0000039322 *
LDH	0.003	0.00085	4.678	21.883	1.00	0.0000028944*
Edad	0.035	0.012	2.809	7.890	1.03	0.00498*
Constante (β_0)	-6.253	1.167	-5.356	28.686	0.00	0.0000000849

Fuente: Historias clínicas de pacientes que ingresaron en el Hospital III Essalud-Chimbote, y se les confirmó por prueba antigénica y/o PCR el diagnóstico de Covid 19 (febrero a mayo, 2021).
RNL: ratio neutrófilo linfocito, LDH: lactato deshidrogenasa, EE: Error Estándar

El **Cuadro 4** revela tres variables con significancia estadística (p significativas) y un peso específico (z) elevado. Los OR (Odds Ratio) mayores que 1, indican que el RNL, LDH y la Edad son factores asociados al desarrollo de Covid grave.

La fórmula del Modelo de Entrenamiento Predictivo se estructura de la siguiente manera:

$$P(y) = \frac{1}{1 + e^{-(-6.25 + 0.13RNL + 0.003LDH + 0.03edad)}}$$

Donde:

- $P(y)$ = Probabilidad de desarrollar covid grave
- k = Número de variables independientes ($k=3$)
- α = Valor de la estimación del $\beta_0 \rightarrow -6.25$
- β = Estimación de los parámetros $\rightarrow \beta_1 = 0.13, \beta_2 = 0.003, \beta_3 = 0.03$
- x = Valor de cada variable $\rightarrow x_1 =$ valor del RNL, $x_2 =$ valor de LDH en U/L y $x_3 =$ Edad en años
- $\text{Logit} = -6.25 + 0.13RNL + 0.003LDH + 0.03edad$

Este modelo cuenta con un AIC: 208.56. Las variables predictoras de COVID grave según el modelo predictivo son RNL, LDH y Edad; asimismo estas variables son directamente proporcionales al Logit.

1.4. Valoración del ajuste del Modelo de Entrenamiento Predictivo:

A. Ajuste Individual: Se evalúa mediante el estadístico de Wald y los Odds Ratio del Modelo Predictivo, los cuales se detallan en el **Cuadro 4**.

B. Ajuste General:

- **Bondad de ajuste de Hosmer – Lemeshow:**

Según la bondad de ajuste de nuestro estudio encontramos un p de 0.7935 el cual es un p no significativo mayor de 0.05 lo que significa que los datos predichos por nuestro modelo y los datos observados son concordantes al no tener diferencias estadísticamente significativas.

```
data: .matrix[, 1], .matrix[, 2]
X-squared = 4.6576, df = 8, p-value = 0.7935
```

- **Test de exactitud considerando un Umbral ≥ 0.4 para alto riesgo de Covid grave:**

Cuadro 5: Modelo de Entrenamiento Predictivo			
	Predicción Binaria		
Covid Grave	Baja probabilidad (<0.4)	Alta probabilidad (>0.4)	Total
NO	65 (VN)	35 (FP)	100
SI	17 (FN)	83 (VP)	100

Fuente: Historias clínicas de pacientes que ingresaron en el Hospital III Essalud-Chimbote, y se les confirmó por prueba antigénica y/o PCR el diagnóstico de Covid 19 (febrero a mayo, 2021).
VN: verdadero negativo, FN: falso negativo, FP: falso positivo, VP: verdadero positivo

El Modelo de Entrenamiento Predictivo tiene una exactitud de 74.0%, una sensibilidad de 83.0% y una especificidad de 65.0%. Los falsos positivos (FP) predichos por el modelo fueron de 35% y los falsos negativos (FN) fue de 17%. Lo que quiere decir que de los 100 pacientes que no desarrollaron Covid grave, 35 de ellos tenían alta probabilidad de padecer covid grave. Sin embargo, de 100 pacientes que desarrollaron covid grave, 17 de ellos tenían baja probabilidad de desarrollar covid grave. (Ver **Cuadro 5**). El punto de corte de alto riesgo para el modelo fue de 0.4 (40%) (consultar **ANEXO 9**).

C. Ajuste predictivo:

Para evaluar el Modelo de Entrenamiento Predictivo, se llevó a cabo la medición del ajuste discriminatorio mediante la curva ROC (AUC). El gráfico resultante se presenta en la **Figura 5**, revelando un AUC de 0.83, con un intervalo de confianza del 95% que abarca desde 0.78 hasta 0.88.

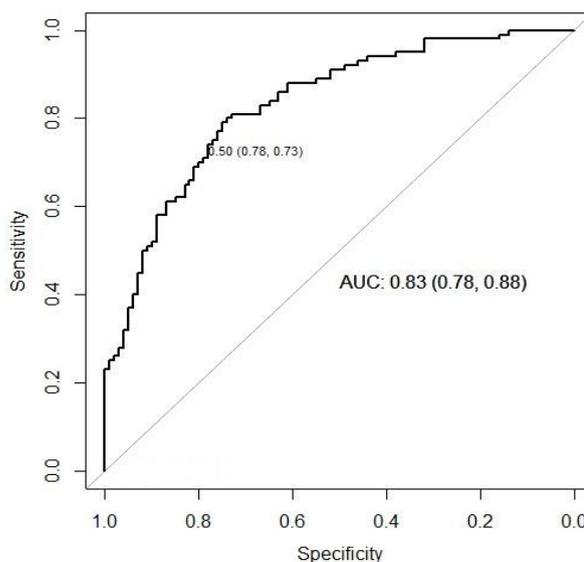


Figura 3: prueba de ajuste discriminatorio mediante el AUC

1.5. Requisitos de la Regresión Logística del Modelo Predictivo:

A. Linealidad de las variables predictoras con el logit:

Se lleva a cabo la evaluación de la linealidad de las variables predictoras con respecto al logit del Modelo Predictivo. Se considera que la variable y su interacción deben presentar un valor de $p > 0.05$ como indicador de linealidad.

Coefficients:

	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)
(Intercept)	-10.730791	6.512504	-1.648	0.0994
RNL	0.194139	0.258693	0.750	0.4530
Edad	0.302253	0.514627	0.587	0.5570
LDH	0.018120	0.025933	0.699	0.4847
INTERACCIONRNL	-0.015641	0.076887	-0.203	0.8388
INTERACCIONLDH	-0.001860	0.003404	-0.546	0.5849
INTERACCIONEdad	-0.052393	0.100854	-0.519	0.6034

Figura 4: Linealidad de las variables predictoras con el logit

En la **Figura 3**, se visualizan las variables predictoras (RNL, LDH y Edad) junto con sus transformaciones logarítmicas (interacciones). Se destaca que las tres interacciones presentan valores de significación $Pr(>|z|)$ mayores a 0.05, lo cual sugiere que el supuesto de linealidad se cumple con las variables originales (RNL, LDH y Edad). En consecuencia, no es necesario aplicar transformaciones logarítmicas, confirmando así la linealidad con el Logit.

B. Ausencia de Multicolinealidad entre las variables predictoras:

Para verificar la validez de la fórmula final, se realiza una evaluación de la multicolinealidad entre las variables predictoras cuantitativas (RNL, LDH y Edad) mediante el factor de inflación de la varianza (VIF).

- Factor de inflación de la varianza (VIF):

```
> vif(GLM.1)
      RNL      LDH      Edad
1.015627 1.096624 1.082671
```

Figura 5: Factor de Inflación de la Varianza (VIF)

En la **Figura 4** el VIF indica que al ser menor que 5 o 10 es indicio de que los coeficientes asociados de regresión están estimados de manera correcta, es decir no existe multicolinealidad, no hay correlación grave entre ellas. (Hernández & Usuga, s. f.)(55)

2. DISCUSIONES:

Nuestra investigación tiene como objetivo demostrar la relación entre el ratio neutrófilo linfocito y la gravedad del COVID-19 en el Hospital III EsSalud durante el periodo de febrero a mayo de 2021. El estudio se basó en una muestra de 200 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión. El modelo predictivo desarrollado en nuestra investigación identificó que el ratio neutrófilo linfocito, lactato deshidrogenasa y la edad son factores predictivos de la gravedad del COVID-19 en el Hospital III EsSalud.

En nuestro estudio realizado se incluyeron como posibles variables predictoras: RNL, PCR, LDH, ferritina y dímero D, sexo, edad, obesidad, diabetes, enfermedad cardiovascular e HTA en el análisis univariado. Quedando aquellas que tuvieron mayor significancia estadística ($p > 0.25$), se excluyeron a la ECV y la diabetes para el análisis multivariado. En este análisis las variables que presentan una prueba de estadística de Wald (z^2) más elevada fueron: RNL (z^2 : 18.421; OR=1.14, $p=0.000017$), LDH (z^2 : 12.475; OR=1, $p=0.00041$), obesidad (z^2 : 5.934; OR=3.67, $p=0.01484$), edad (z^2 : 4.507; OR=1.03, $p=0.03376$) y el dímero D (z^2 : 4.372; OR=1.72 con un $p=0.03657$). En nuestro Modelo de Entrenamiento Predictivo final por Stepwise, quedaron 3 variables predictivas: RNL, LDH y la edad, para el desarrollo de Covid grave; nuestro modelo trabajó con un umbral de 0.4%, y con una exactitud del 74%, obtuvo una sensibilidad de 83.0% y una especificidad de 65.0%. Asimismo, se obtuvo un área bajo la curva ROC (AUC=0.83).

El RNL es un marcador inflamatorio el cual tiene una relación significativa con la gravedad del COVID 19 con un $p < 0.05$, el cual pertenece a nuestro modelo predictivo. En el estudio prospectivo realizado en China por (Liu et al., 2020) participaron en total 115 pacientes con infección por COVID-19, de los cuales 61 pacientes como cohorte de derivación, y se incluyeron 54 pacientes como cohorte de validación. Donde 17 pacientes desarrollaron Covid grave en la cohorte de derivación y 20 desarrollaron Covid grave en la cohorte de validación. En su estudio Liu et al. consideraron características demográficas, comorbilidades, tipo de enfermedad al ingreso, signos y síntomas, hallazgos en laboratorio (RNL, PCR, entre otros), afectación de múltiples lóbulos pulmonares en la radiografía o la TC, y el tratamiento recibido. Donde se incluyeron 26 variables en el análisis de regresión LASSO, de las cuales quedaron como factores pronósticos de la incidencia de enfermedad crítica por Covid: la edad y el RNL en el análisis de regresión COX multivariado. Finalmente, se seleccionó el RNL como el factor predictivo más útil para predecir la incidencia de enfermedades críticas. Asimismo, el valor predictivo del RNL para la incidencia de enfermedades críticas fue comparado con los modelos MuLBSTA y CURB-65; donde se obtuvo que el RNL tuvo el AUC más alta (AUC=0,849; IC del 95 %: 0,707–0,991) en la cohorte de derivación, por otro lado, en la cohorte de validación, el AUC del NLR fue 0,867 (IC 95 %: 0,747–0,944). Después de que NLR se incorporó a los 2 modelos mencionados se descubrió que el efecto de predicción del modelo mejorado fue significativamente mejor que el modelo original, pero no hubo diferencias significativas entre el AUC de NLR y los de NLR-MuLBSTA y NLR-CURB-65. En su estudio concluyen que un $RNL \geq 3,13$ es un factor predictivo en los pacientes infectados con COVID-19 para desarrollar enfermedad grave.(56)

Ulloque-Badaracco et al. 2021, en su estudio de revisión sistemática y metanálisis; buscaron estudios que evaluaran la asociación entre NLR y resultados clínicos en pacientes con diagnóstico de COVID-19 en las siguientes bases de datos: OVID Medline, OVID Embase, PubMed, Web of Science, Scielo, Scopus, LILACS, Cochrane Library y OMS. Se incluyeron estudios observacionales ya sean prospectivos o retrospectivos (estudios transversales, de casos y controles y de cohortes), pacientes adultos con diagnóstico de COVID-19 con valores de NLR al ingreso hospitalario que informaron su asociación con la gravedad o la mortalidad en pacientes con COVID-19. Analizaron 61 estudios (n = 15 522 pacientes), 58 cohortes y 3 estudios de casos y controles. En su estudio encontraron que el aumento del NLR se asoció con mayores probabilidades de gravedad (OR combinado 6,22; IC del 95%: 4,93 a 7,84; $p < 0,001$) y mayores probabilidades de mortalidad (OR combinado 12,6; IC del 95%: 6,88 a 23,06; $p < .001$). En el análisis de sensibilidad, encontraron que cuarentaiún estudios con bajo riesgo de sesgo y heterogeneidad moderada ($I^2 = 53\%$ y 58%) mantuvieron una fuerte asociación entre los valores NLR y ambos resultados (gravedad: OR 5,36; IC del 95%: 4,45 a 6,45; $P < 0,001$; mortalidad: OR 10,42 (IC del 95 %: 7,73 a 14,06; $P = 0,005$). Concluyendo así que los valores más altos de NLR se asociaron con la gravedad y la mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19.(57)

El estudio de casos y controles realizado por Escobar et al. (2022) en Paraguay, que involucró a una muestra de 310 pacientes (155 casos y 155 controles), consideró diversas características, incluyendo a la edad y sexo como factores epidemiológicos, variables laboratoriales como leucocitos, neutrófilos y linfocitos. Se consideraron como casos a los pacientes varones y mujeres mayores de 18 años con neumonía por SARS-CoV-2 grave, y como controles a aquellos con formas leves y moderadas de neumonía. La variable dependiente fue la forma clínica de la neumonía por SARS-CoV-2, y la variable independiente fue el índice neutrófilo-linfocito (INL). Al relacionar el índice neutrófilo-linfocito con la variable de desenlace "neumonía grave por SARS-CoV-2", encontraron un Odds Ratio (OR) de 5.08, con un intervalo de confianza (IC) de 2.36 a 10.96 y un valor de $p=0.000$. En conclusión, el estudio reveló que los pacientes con un índice neutrófilo-linfocito (RNL) igual o superior a 3 al ingreso tenían más de 5 veces la probabilidad de desarrollar neumonía grave, siendo esta asociación estadísticamente significativa (14).

Wang Ying et al. (2021) llevaron a cabo un metanálisis para examinar el papel del cociente neutrófilo-linfocito (NLR) en la predicción de la gravedad de la COVID-19 al momento del ingreso hospitalario. Para ello, buscaron estudios pertinentes en las bases de datos de PubMed, EMBASE y Cochrane Library; incluyeron estudios prospectivos (2), transversales (2) y estudios retrospectivos (26). Tras analizar 30 estudios que incluyeron un total de 5570 pacientes, de los cuales 1603 tenían casos graves y 3967 casos no graves de COVID-19, se observaron resultados significativos.

Según los hallazgos del análisis, los valores de sensibilidad resumida, especificidad resumida y área bajo la curva (AUC) resumida; del NLR fueron respectivamente 0.82 (IC del 95%: 0.77-0.87), 0.77 (IC del 95%: 0.70-0.83) y 0.87.

Estos resultados indican que el NLR puede distinguir con alta precisión entre los casos graves y no graves de COVID-19. Los índices de probabilidad positivos y negativos fueron de 3.6 y 0.23 respectivamente, lo que sugiere que el NLR tiene una capacidad moderada para identificar pacientes críticos y no críticos. Además, un valor del odds ratio diagnóstico (DOR) de 16 demostró la alta capacidad del NLR para identificar con precisión casos graves de COVID-19.

En conclusión, el NLR podría determinar con alta precisión la gravedad de la COVID-19 y podría utilizarse como una herramienta efectiva para identificar pacientes con enfermedad grave, lo que podría ayudar en la toma de decisiones clínicas.(58)

Distintos puntos de corte se han utilizado para evaluar el INL, siendo los más empleados 3-3,13. En el estudio de cohorte retrospectivo realizado en Argentina por (Carreras et al., 2021) en una población de 711 pacientes, se demostró que los pacientes con INL elevado mayor de 3, mostraban una mayor probabilidad de desarrollar enfermedad grave por Covid-19 o de experimentar una progresión de formas leves a graves, así como una mayor tasa de mortalidad.

En el análisis univariado, se identificaron variables con asociaciones estadísticamente significativas ($p < 0.05$) con la mortalidad, tales como la edad, los días de internación, el traslado de los pacientes a la unidad de terapia intensiva (UTI), la enfermedad renal crónica, la hipertensión arterial (HTA), los antecedentes de compromiso neurológico y cardiovascular, la presencia de neoplasia previa, la neumonía grave y los niveles de proteína C reactiva (PCR) superiores a 20 mg/dL. A partir de estos hallazgos, se construyó un modelo de regresión logística múltiple para estimar la asociación entre un índice neutrófilo-linfocito (INL) superior a 3 y la mortalidad; encontraron un Odds Ratio (OR) de 3.8, con un intervalo de confianza del 95% de 1.05 a 13.7 y un valor de p de 0.04. Este modelo fue ajustado por variables como edad mayor a 65 años, más de 7 días de internación, traslado a la UTI, presencia de neumonía grave, hipertensión arterial, comorbilidades y niveles de PCR superiores a 20 mg/dL. Asimismo, se encontró una mortalidad de 4.4% (24 pacientes fallecieron).(59)

La relación significativa entre la edad y la gravedad por COVID-19, con un $p < 0.05$, se respalda en un estudio retrospectivo llevado a cabo en España por Calvillo et al. (2022), que abarcó a una población de 440 pacientes. En este estudio, se desarrollaron modelos predictivos tanto para la gravedad como para la mortalidad en pacientes con COVID-19 que acudieron a urgencias. Los modelos se basaron en la radiografía de tórax inicial (RXT) y consideraron parámetros demográficos, clínicos y de laboratorio. El modelo de predicción de gravedad incluyó variables como saturación de oxígeno/fracción de oxígeno inspirado (SatO₂/FiO₂), edad, proteína C reactiva (PCR), linfocitos, puntuación de la extensión de la afectación pulmonar en la RXT (ExtScoreRXT), lactato deshidrogenasa (LDH), dímero D y plaquetas, con un área bajo la curva de la característica de operación del receptor (AUC-ROC) de 0.94.

Por otro lado, el modelo de predicción de mortalidad incluyó a la edad, la SatO₂/FiO₂, PCR, LDH, ExtScoreRXT, linfocitos y dímero D, con un AUC-ROC de 0.97. Según este modelo predictivo, la edad avanzada fue identificada como uno de los factores pronósticos más importantes en la mortalidad intrahospitalaria.(60)

En el estudio de cohorte retrospectivo llevado a cabo en España por Blanco et al. (2022), que involucró a una población de 883 pacientes, el objetivo fue identificar los factores predictivos de mortalidad e ingreso en cuidados intensivos (UCI) en pacientes hospitalizados por COVID-19. El análisis incluyó variables demográficas, clínicas, radiológicas y analíticas al momento del ingreso.

Los predictores independientes de mortalidad e ingreso en UCI se identificaron mediante regresión logística por pasos hacia atrás. Los predictores independientes de mortalidad fueron: la edad avanzada (OR=1,071; IC95%: 1,046-1,095), menor saturación de oxígeno (SatO₂) (OR=0,938), tensión arterial diastólica baja (PAD, OR=0,972), creatinina elevada (OR=1,516), índice internacional normalizado elevado (INR) (OR=1,199;) y sodio alto (OR=1,082). Mientras que, las variables predictoras independientes de ingreso a UCI fueron: el sexo masculino (OR=2,079), menor edad (OR=0,960; IC95%: 0,942-0,979), menor SatO₂ (OR=0,925), creatinina elevada (OR=1,551) y proteína C reactiva elevada (OR=1,003). En su estudio consideran que una edad avanzada está asociada a mayor mortalidad, mientras que una edad menor se asocia al ingreso a UCI; esto debido a que, se priorizaron pacientes más jóvenes a salas de cuidados intensivos por tener mayor probabilidad de supervivencia, así como la disponibilidad de camas, a comparación de los pacientes de edad avanzada. Esto explicado ya que las personas de edad avanzada tienden a ser más vulnerables a diversas infecciones debido a los cambios inmunológicos asociados con el envejecimiento, estos cambios incluyen una disminución en la respuesta inmune, tanto en la inmunidad innata como en la adaptativa, así como una producción exacerbada de citocinas inflamatorias. En el contexto de COVID-19, se ha observado que la tormenta de citocinas en los pulmones puede desempeñar un papel importante en la patogénesis, especialmente en la población anciana. Estas personas pueden experimentar respuesta incontroladas de los mediadores inflamatorios, siendo más intensas y desreguladas de activación celular y producción de citocinas post-infección, lo que contribuye a la gravedad de la enfermedad (61).

El estudio de cohorte retrospectivo y multicéntrico realizado en China por Zhou et al. (2020) tuvo como objetivo identificar factores de riesgo de mortalidad en pacientes con COVID-19. La investigación se llevó a cabo en una población de 191 pacientes, de los cuales 135 eran del Hospital Jinyintan y 56 del Hospital Pulmonar de Wuhan. En el análisis de regresión multivariable, se encontró que la edad avanzada, definida como mayor de 60 años (OR: 1.10, p=0.0043), una puntuación SOFA más alta (OR: 5.65, p<0.0001) y un nivel de dímero D superior a 1 µg/ml al momento del ingreso (OR: 18.42, p=0.0033) se asociaron con mayores probabilidades de mortalidad. Estos resultados subrayan la importancia de estos factores en la evaluación del pronóstico de los pacientes infectados con el virus (62).

La enzima lactato deshidrogenasa (LDH) demostró en este trabajo que es un predictor de mortalidad por Covid-19, con una diferencia significativa entre los pacientes que desarrollaron covid grave con un $p < 0.05$. Así como se corrobora en el estudio de casos y controles realizado por (Shi J et al., 2020) en 4 hospitales diferentes de China, con una población de 126 pacientes, realizaron un análisis de regresión logística multivariado donde se encontró que los niveles altos de LDH se asoció con la progresión de la enfermedad (OR: 1,012; P = 0,038). Además, los pacientes fueron agrupados según el valor de LDH y la edad, los pacientes con LDH por encima del rango normal tenían un riesgo significativamente alto de progresión de la enfermedad. Esta similitud entre estudios puede darse por la cantidad de población, el sexo predominante (varones), así como las comorbilidades que tenían los pacientes de los grupos las cuales en la mayoría fueron diabetes e hipertensión arterial.(63)

(Vidal et al. 2021) llevó a cabo un análisis retrospectivo de cohorte que incluyó a 377 pacientes hospitalizados por infección de COVID-19 en México. Los datos recopilados abarcaron información sobre la edad, sexo y condiciones médicas crónicas (como diabetes mellitus, hipertensión, antecedentes de enfermedad cardiovascular y EPOC), así como datos de laboratorio hemoglobina, leucocitos, plaquetas, creatinina, bilirrubina total, fosfatasa alcalina, ALT, AST, proteína C reactiva (PCR), el índice internacional normalizado (INR), la albúmina, el sodio y la LDH. Se incluyeron pacientes con diagnóstico confirmado de infección por SARS-CoV-2 que tenían ≥ 18 años y que tuvieron como desenlace la muerte o supervivencia. En cuanto a su modelo de regresión logística multivariado les quedaron 3 variables predictoras de gravedad: ALT > 61 U/l (OR 3,45, $p = 0,015$), PCR > 231 mg/l (OR 4,71, $p = 0,000$), LDH > 561 U/l (OR 3,03; IC del 95 %; $p = 0,005$). (64)

Estos valores diferentes en comparación a nuestro estudio pueden deberse a que en el estudio realizado por (Vidal et al., 2021) se utilizaron otros datos de laboratorio e incluyeron algunas otras comorbilidades, así como criterios de selección poblacional y cantidad de población, la cual fue mucho mayor que la de nuestro trabajo. En consecuencia, los resultados obtenidos en el análisis multivariable de nuestro estudio revelan una asociación positiva entre los niveles de LDH y la gravedad del Covid-19. Esto indica que a medida que los niveles de LDH aumentan, también se incrementa el riesgo de que los pacientes desarrollen una forma grave de la enfermedad.

Fialek et al. (2022) llevaron a cabo una revisión sistemática y metanálisis para explorar la relación entre los niveles elevados de lactato deshidrogenasa (LDH) y la gravedad de la enfermedad por coronavirus 2019. Se realizaron búsquedas exhaustivas en bases de datos como Embase, Pub-Med y Web of Science, entre otras, seleccionando únicamente artículos en inglés que involucraran pacientes mayores de 18 años con COVID-19. Se excluyeron los estudios que se centraban en población pediátrica, así como los estudios ilustrativos, metanálisis, editoriales y aquellos donde no se pudieran recopilar datos completos. Tras un riguroso proceso de selección, se incluyeron un total de 264 registros en este análisis.

Los resultados combinados revelaron que los niveles de LDH fueron significativamente más bajos en el grupo de pacientes que sobrevivieron en comparación con aquellos que fallecieron en el hospital (diferencias de medias estandarizadas [DME] = $-3,10$; IC del 95 %: $-3,40$ a $-2,79$; I2 = 99%; $p < 0,001$). Además, se observaron niveles inferiores de LDH en los pacientes con formas no graves de COVID-19 en comparación con los casos graves (DME = $-2,38$; IC del 95 %: $-2,61$ a $-2,14$; I2 = 99 %; $p < 0,001$). Los investigadores señalaron que la elevación de la actividad de LDH podría indicar falta de oxígeno en los procesos bioquímicos, en los tejidos o incluso insuficiencia multiorgánica, siendo un posible indicativo de daño celular, hipoxia o muerte. Como conclusión, sugirieron que los niveles elevados de LDH en la sangre podrían servir como un biomarcador predictivo de un curso grave de COVID-19.(65)

Por todo lo expuesto, este Ratio neutrófilo linfocito se presenta como una herramienta potencialmente valiosa, ya que, en conjunto con la evaluación clínica, comorbilidades y exámenes auxiliares, podría utilizarse para establecer un pronóstico de la enfermedad en términos de su gravedad; y de este modo derivar a los pacientes con mayor probabilidad de desarrollar Covid grave hacia áreas de mayor observación y vigilancia, o a UCI. (12) En cuanto a las principales limitantes, es que, al ser un estudio retrospectivo con datos secundarios, nuestra fuente de información fueron los datos consignados en las historias clínicas, de los cuales no constatamos como fue el llenado de los mismos, ni si los datos fueron los correctos o los valores no fueron confundidos o perdidos en el transcurso del llenado; lo que ocasionaría un sesgo de selección.

Otra limitante fue el no tener el registro de índice de masa corporal en todos los pacientes, para poder tener un diagnóstico más certero de obesidad; lo que causa un sesgo de información; por lo que este tipo de registros no fueron incluidos. Sin embargo, es posible que nuestro estudio presente sesgo de medición en algunas variables cuantitativas, tales como el RNL, PCR, Dímero D, LDH y ferritina, debido a que fueron evaluadas de manera retrospectiva.

Además, la variación longitudinal del RNL en relación con el tiempo y la evolución clínica no fue tomada en cuenta en este estudio, lo que ocasiona un sesgo de flujo y tiempo. A partir de estos hallazgos, se sugiere la realización de estudios prospectivos que investiguen las alteraciones en el RNL a lo largo del curso evolutivo, permitiendo así una mejor comprensión de la utilidad de este índice en diversos escenarios clínicos.

La realización de estudios prospectivos y multicéntricos será crucial para esclarecer el verdadero papel de este índice en el contexto del Covid-19. El objetivo es contribuir a la toma de decisiones terapéuticas tempranas con el fin de prevenir el desarrollo de formas graves de la enfermedad. Esto no solo implica un alto costo en términos de salud, sino también el riesgo de saturación de las unidades de cuidados intensivos.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

1. CONCLUSIONES

- Se determinó que el RNL es un factor predictor de riesgo por Covid grave directamente proporcional, en el Hospital III Essalud Chimbote, 2021.
- Se desarrolló un Modelo Introducir donde se consideraron las posibles variables predictoras siguientes: RNL, PCR, LDH, ferritina, dímero D, sexo, edad, obesidad e hipertensión. Asimismo, se desarrolló un Modelo de Entrenamiento Predictivo final por Stepwise, donde finalmente quedaron 3 variables predictivas: RNL, LDH y la edad; para el desarrollo de Covid grave.
- Se determinó que el LDH es un factor predictor de riesgo por Covid grave directamente proporcional, en el Hospital III Essalud Chimbote, 2021.
- Se determinó que la edad es un factor predictor de riesgo por Covid grave directamente proporcional, en el Hospital III Essalud Chimbote, 2021.
- Nuestro modelo predictivo, trabajó con un ajuste general considerando un umbral de 0.4%, obteniendo una exactitud del 74%, así como una sensibilidad de 83.0% y una especificidad de 65.0%. Asimismo, en el ajuste predictivo se obtuvo un área bajo la curva ROC (AUC=0.83).

2. RECOMENDACIONES

- Se recomienda la replicación de este modelo predictivo para validación externa en poblaciones donde tengan criterios de selección similares, ya que contamos con valores adecuados tanto en el ajuste general como en el ajuste predictivo.
- Se sugiere la realización de estudio prospectivos, por estar menos propensos a sesgos de selección, sesgo de flujo y tiempo. O en estudios de mayor tamaño muestral por presentar mayor potencia estadística.
- Siendo el RNL y la LDH, parámetros sencillos y factibles de realizar, sería conveniente la utilización y validación externa de este modelo predictivo en otra población con similares características demográficas y criterios de selección poblacional.
- Cabe destacar la expectativa de nuestro modelo predictivo en otros establecimientos de salud del primer nivel, ya que incluye variables de fácil acceso y bajo costo, de modo que ayude con el pronóstico de Covid 19 para poder valorar la gravedad de la enfermedad y realizar seguimiento del paciente, desde el primer nivel de atención.

CAPITULO VI: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. La OMS caracteriza a COVID-19 como una pandemia - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. [citado 11 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/11-3-2020-oms-caracteriza-covid-19-como-pandemia>
2. Naqvi AAT, Fatima K, Mohammad T, Fatima U, Singh IK, Singh A, et al. Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 1 de octubre de 2020;1866(10):165878.
3. Statista [Internet]. [citado 23 de mayo de 2022]. Coronavirus en Latinoamérica: países con más casos. Disponible en: <https://es.statista.com/estadisticas/1105121/numero-casos-covid-19-america-latina-caribe-pais/>
4. Statista [Internet]. [citado 23 de mayo de 2022]. Muertes por COVID-19 en América Latina y el Caribe. Disponible en: <https://es.statista.com/estadisticas/1105336/covid-19-numero-fallecidos-america-latina-caribe/>
5. R.D.005-2021-HNHU-GUIA PRACTICA CLINICA INFECCION POR SARS COVID 2-HNHU.pdf.pdf [Internet]. [citado 11 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/1581810/R.D.005-2021-HNHU-GUIA%20PRACTICA%20CLINICA%20INFECCION%20POR%20SARS%20COVID%202-HNHU.pdf.pdf>
6. Covid 19 en el Perú - Ministerio del Salud [Internet]. [citado 11 de noviembre de 2021]. Disponible en: https://covid19.minsa.gob.pe/sala_situacional.asp
7. GESTIÓN N. Gestión. NOTICIAS GESTIÓN; 2021 [citado 11 de noviembre de 2021]. COVID-19: abril se convirtió en el mes más mortal de la pandemia en el Perú al registrar 8.255 muertos coronavirus nndc | PERU. Disponible en: <https://gestion.pe/peru/covid-19-abril-se-convirtio-en-el-mes-mas-mortal-de-la-pandemia-en-el-peru-al-registrar-8255-muertos-coronavirus-nndc-noticia/>
8. Gutiérrez-Tudela JW. La pandemia de la COVID-19 en el Perú: análisis epidemiológico de la segunda ola. *Rev Soc Peru Med Interna.* 10 de diciembre de 2021;34(4):129-129.
9. coronavirus211222.pdf [Internet]. [citado 23 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/portal/docs/tools/coronavirus/coronavirus211222.pdf>
10. REP_KARLA.NOVOA_PREDICTOR.DE.SEVERIDAD.pdf [Internet]. [citado 23 de mayo de 2022]. Disponible en: https://repositorio.upao.edu.pe/bitstream/20.500.12759/8424/1/REP_KARLA.NOVOA_PREDICTOR.DE.SEVERIDAD.pdf
11. López LE, Mazzucco MD. Alteraciones de parámetros de laboratorio en pacientes con SARS-CoV-2. *Acta Bioquímica Clínica Latinoam.* 2020;54(3):293-307.
12. Basbus L, Lapidus MI, Martingano I, Puga MC, Pollán J. ÍNDICE NEUTRÓFILO-LINFOCITO COMO FACTOR PRONÓSTICO DE COVID-19. 2020;6.
13. Imran MM, Ahmad U, Usman U, Ali M, Shaukat A, Gul N. Neutrophil/lymphocyte ratio-A marker of COVID-19 pneumonia severity. *Int J Clin Pract.* abril de 2021;75(4):e13698.

14. Escobar-Salinas JS, Sobarzo-Vysokolan PMB. Índice neutrófilo-linfocito como predictor de desarrollo de neumonía grave por SARS-CoV-2 en el Hospital Nacional. *Rev Virtual Soc Paraguaya Med Interna*. marzo de 2022;9(1):55-61.
15. Alvarez - PRESENTADA POR LA BACHILLER.pdf [Internet]. [citado 23 de diciembre de 2022]. Disponible en: https://repositorio.uncp.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12894/6641/T010_76851389_T.pdf?sequence=1&isAllowed=y
16. Escobar-Salinas JS, Sobarzo-Vysokolan PMB. Índice neutrófilo-linfocito como predictor de desarrollo de neumonía grave por SARS-CoV-2 en el Hospital Nacional. *Rev Virtual Soc Paraguaya Med Interna*. 19 de febrero de 2022;55-61.
17. PubMed Central Full Text PDF [Internet]. [citado 1 de septiembre de 2021]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7237880/pdf/12967_2020_Article_2374.pdf
18. 中性粒细胞/淋巴细胞比值可作为重型COVID-19的预警信号. *J South Med Univ*. 20 de marzo de 2020;40(3):333-6.
19. Imran MM, Ahmad U, Usman U, Ali M, Shaikat A, Gul N. Retracted: Neutrophil/lymphocyte ratio—A marker of COVID-19 pneumonia severity. *Int J Clin Pract*. 2021;75(4):e13698.
20. Li X, Liu C, Mao Z, Xiao M, Wang L, Qi S, et al. Predictive values of neutrophil-to-lymphocyte ratio on disease severity and mortality in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 16 de noviembre de 2020;24(1):647.
21. Moutchia J, Pokharel P, Kerri A, McGaw K, Uchai S, Nji M, et al. Clinical laboratory parameters associated with severe or critical novel coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*. 1 de octubre de 2020;15(10):e0239802.
22. Seyit M, Avci E, Nar R, Senol H, Yilmaz A, Ozen M, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio, lymphocyte to monocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio to predict the severity of COVID-19. *Am J Emerg Med*. 1 de febrero de 2021;40:110-4.
23. Gonzales Alvarez A. Índice linfocitario asociado a mortalidad por Covid-19 en pacientes del Hospital Regional Docente Clínico-Quirúrgico "Daniel Alcides Carrión" Huancayo, 2020. 2021 [citado 1 de septiembre de 2021]; Disponible en: <http://repositorio.uncp.edu.pe/handle/20.500.12894/6641>
24. Rojo Fleming CC, Alarcón Yaquetto DE. Ratio Neutrófilo/Linfocito como predictor de mortalidad de pacientes COVID-19 atendidos en el Hospital Cayetano Heredia (HCH). 2021 [citado 6 de abril de 2022]; Disponible en: <https://repositorio.upch.edu.pe/handle/20.500.12866/10144>
25. Ramírez LEP. Para optar el Título Profesional de Médico Cirujano. :81.
26. Lauxmann MA, Santucci NE, Autrán-Gómez AM. The SARS-CoV-2 Coronavirus and the COVID-19 Outbreak. *Int Braz J Urol Off J Braz Soc Urol*. 27 de julio de 2020;46(Suppl 1):6-18.

27. Salian VS, Wright JA, Vedell PT, Nair S, Li C, Kandimalla M, et al. COVID-19 Transmission, Current Treatment, and Future Therapeutic Strategies. *Mol Pharm.* 19 de enero de 2021;acs.molpharmaceut.0c00608.
28. WHO-2019-nCoV-clinical-2021.1-spa.pdf [Internet]. [citado 11 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/340629/WHO-2019-nCoV-clinical-2021.1-spa.pdf>
29. RM_375-2020-MINSA.pdf [Internet]. [citado 5 de abril de 2022]. Disponible en: https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/829755/RM_375-2020-MINSA.PDF
30. REPASO TEÓRICO BIOLOGÍA CELULAR.pdf [Internet]. [citado 11 de noviembre de 2021]. Disponible en: http://www.facmed.unam.mx/deptos/biocetis/PDF/Portal%20de%20Recursos%20en%20Linea/REPASO_TEORICO_BLOQUE_2_2012.pdf
31. CÉLULAS SANGUINEAS. :17.
32. Dios PD, Hermida AO, Feijoo JF. Alteraciones cuantitativas y funcionales de los neutrófilos. *Med ORAL.* 2002;7:16.
33. Tema-23.-Glóbulos-blancos-o-leucocitos.pdf [Internet]. [citado 11 de noviembre de 2021]. Disponible en: <http://www.enfervescente.com/privado/wp-content/uploads/2013/02/Tema-23.-Gl%C3%B3bulos-blancos-o-leucocitos.pdf>
34. Liew PX, Kubes P. The Neutrophil's Role During Health and Disease. *Physiol Rev.* 1 de abril de 2019;99(2):1223-48.
35. Maya GC. Utilidad del extendido de sangre periférica: los leucocitos. 2008;45.
36. Elsevier, Connect E. Elsevier Connect. [citado 11 de noviembre de 2021]. Definición y tipos de linfocitos, y sus correlaciones clínicas (linfoma de Hodgkin). Disponible en: <https://www.elsevier.com/es-es/connect/medicina/tipos-de-linfocitos-linfoma-Hodgkin>
37. Forget P, Khalifa C, Defour JP, Latinne D, Van Pel MC, De Kock M. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Res Notes.* 3 de enero de 2017;10(1):12.
38. Basbus L, Lapidus MI, Martingano I, Puga MC, Pollán J. ÍNDICE NEUTRÓFILO-LINFOCITO COMO FACTOR PRONÓSTICO DE COVID-19. 2020;6.
39. Zhang B, Zhou X, Zhu C, Feng F, Qiu Y, Feng J, et al. Immune phenotyping based on neutrophil-to-lymphocyte ratio and IgG predicts disease severity and outcome for patients with COVID-19 [Internet]. 2020 mar [citado 11 de noviembre de 2021] p. 2020.03.12.20035048. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.12.20035048v1>
40. Akilli NB, Yortanlı M, Mutlu H, Günaydın YK, Koylu R, Akca HS, et al. Prognostic importance of neutrophil-lymphocyte ratio in critically ill patients: short- and long-term outcomes. *Am J Emerg Med.* diciembre de 2014;32(12):1476-80.
41. Alvarez G. PRESENTADA POR LA BACHILLER: :57.
42. Basbus et al. - 2020 - ÍNDICE NEUTRÓFILO-LINFOCITO COMO FACTOR PRONÓSTICO.pdf [Internet]. [citado 20 de agosto de 2021]. Disponible en: https://www.medicinabuenosaires.com/revistas/vol80-20/destacado/original_7158.pdf

43. ANEXO-RM-193-2020-MINSA.pdf [Internet]. [citado 13 de abril de 2023]. Disponible en: <http://www.digesa.minsa.gob.pe/Orientacion/ANEXO-RM-193-2020-MINSA.pdf>
44. 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*. 7 de abril de 2020;323(13):1239-42.
45. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. agosto de 2020;584(7821):430-6.
46. Obesidad y sobrepeso [Internet]. [citado 14 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
47. Full Text PDF [Internet]. [citado 14 de abril de 2023]. Disponible en: https://diabetesjournals.org/care/article-pdf/44/Supplement_1/S15/551701/dc21s002.pdf
48. Enfermedades cardiovasculares [Internet]. [citado 14 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/health-topics/cardiovascular-diseases>
49. Guía ESC/ESH 2018 sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial [Internet]. [citado 14 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-pdf-S0300893218306791#>
50. Luo X, Zhou W, Yan X, Guo T, Wang B, Xia H, et al. Prognostic Value of C-Reactive Protein in Patients With Coronavirus 2019. *Clin Infect Dis*. 19 de noviembre de 2020;71(16):2174-9.
51. Ozen M, Yilmaz A, Cakmak V, Beyoglu R, Oskay A, Seyit M, et al. D-Dimer as a potential biomarker for disease severity in COVID-19. *Am J Emerg Med*. 1 de febrero de 2021;40:55-9.
52. Dong X, Sun L, Li Y. Prognostic value of lactate dehydrogenase for in-hospital mortality in severe and critically ill patients with COVID-19. *Int J Med Sci*. 19 de agosto de 2020;17(14):2225-31.
53. García M, Gamboa-Olivares D, Goicochea-Marín JM, Gómez-Sandoval M, Gil-Mendoza G, Gómez S, et al. Ferritina sérica como indicador de gravedad en pacientes con COVID-19. *Rev Médica Trujillo* [Internet]. 13 de octubre de 2021 [citado 14 de abril de 2023];16(3). Disponible en: <https://revistas.unitru.edu.pe/index.php/RMT/article/view/3951>
54. Deng F, Zhang L, Lyu L, Lu Z, Gao D, Ma X, et al. Increased levels of ferritin on admission predicts intensive care unit mortality in patients with COVID-19. *Med Clin (Barc)*. 9 de abril de 2021;156(7):324-31.
55. Hernández F, Usuga O, Mazo M. 16 Multicolinealidad | Modelos de Regresión con R [Internet]. [citado 8 de enero de 2024]. Disponible en: https://fhernanb.github.io/libro_regresion/multicolli.html
56. Liu J, Liu Y, Xiang P, Pu L, Xiong H, Li C, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *J Transl Med*. 20 de mayo de 2020;18:206.

57. Ulloque-Badaracco JR, Ivan Salas-Tello W, Al-kassab-Córdova A, Alarcón-Braga EA, Benites-Zapata VA, Maguiña JL, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract*. noviembre de 2021;75(11):e14596.
58. Wang Y, Zhao J, Yang L, Hu J, Yao Y. Value of the Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Predicting COVID-19 Severity: A Meta-analysis. *Dis Markers*. 8 de octubre de 2021;2021:2571912.
59. Carreras M, Dasque C, Stolar M, Parodi MN, Barrios RN, Estramiana Y, et al. Importance of the neutrophil-lymphocyte ratio in its association with mortality in patients with COVID-19: Experience in a health center in Argentina. *Rev Chil Infectol*. diciembre de 2021;38(6):768-73.
60. Calvillo-Batlés P, Cerdá-Alberich L, Fonfría-Esparcia C, Carreres-Ortega A, Muñoz-Núñez CF, Trilles-Olaso L, et al. Elaboración de modelos predictivos de la gravedad y la mortalidad en pacientes con COVID-19 que acuden al servicio de urgencias, incluida la radiografía torácica. *Radiologia*. 2022;64(3):214-27.
61. Blanco-Taboada AL, Fernández-Ojeda MR, Castillo-Matus MM, Galán-Azcona MD, Salinas-Gutiérrez J, Ruiz-Romero MV, et al. Factores de mal pronóstico en pacientes hospitalizados por COVID-19. *An Sist Sanit Navar [Internet]*. agosto de 2022 [citado 18 de enero de 2024];45(2). Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1137-66272022000200002&lng=es&nrm=iso&tlng=es
62. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 28 de marzo de 2020;395(10229):1054-62.
63. Shi J, Li Y, Zhou X, Zhang Q, Ye X, Wu Z, et al. Lactate dehydrogenase and susceptibility to deterioration of mild COVID-19 patients: a multicenter nested case-control study. *BMC Med*. 3 de junio de 2020;18:168.
64. Vidal-Cevallos P, Higuera-De-La-Tijera F, Chávez-Tapia NC, Sanchez-Giron F, Cerda-Reyes E, Rosales-Salyano VH, et al. Lactate-dehydrogenase associated with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Mexico: a multi-centre retrospective cohort study. *Ann Hepatol*. 2021;24:100338.
65. Fialek B, Pruc M, Smereka J, Jas R, Rahnama-Hezavah M, Denegri A, et al. Diagnostic value of lactate dehydrogenase in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Cardiol J*. 30 de septiembre de 2022;29(5):751-8.

CAPÍTULO VII: ANEXOS
ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS		
Autores:	Vásquez Sáenz Nuria Ximena Valverde Soriano Bryce Harold	
Universidad:	Universidad Nacional del Santa	
Facultad:	Medicina Humana	
Tesis:	"Ratio neutrófilo linfocito asociado a gravedad del COVID 19 en el hospital III ESSALUD Chimbote 2021"	
Departamento: Ancash	Provincia: Santa	Distrito: Chimbote
N° de ficha:	Fecha:	
DATOS GENERALES		
N° de historia clínica:		
Sexo:		
Edad:		
Comorbilidades asociadas:	OBESIDAD SÍ () NO () DM SÍ () NO () ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR SÍ () NO () HTA SÍ () NO ()	
VARIABLE INDEPENDIENTE		
Ratio neutrófilo linfocito	() ≥ 3.....	
	() < 3.....	
VARIABLE DEPENDIENTE		
Gravedad del COVID 19	COVID GRAVE () COVID NO GRAVE () COVID GRAVE: incluye al caso severo según la guía MINSÁ Caso severo: Toda persona con infección respiratoria aguda, con dos o más de los siguientes: - Frecuencia respiratoria mayor de 22 respiraciones por minuto o PaCO ₂ menor de 32 mmHg - Alteración del nivel de conciencia - Presión arterial sistólica menor de 100 mmHg o PAM < 65 mmHg - PaO ₂ < 60 mmHg o PaFi < 300 - Signos clínicos de fatiga muscular: aleteo nasal, uso de músculos accesorios, desbalance tóraco abdominal. - Lactato sérico mayor 2 mosm/L	

	<p>COVID NO GRAVE: incluye al caso leve y moderado según la guía MINSA</p> <p>Leve</p> <p>Toda persona con infección respiratoria aguda que tiene al menos 2 de los siguientes signos y síntomas: Tos, malestar general, dolor de garganta, fiebre, congestión nasal.</p> <p>Moderado</p> <p>Toda persona con infección respiratoria que cumple con alguno de los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none">- Disnea o dificultad respiratoria.- Frecuencia respiratoria > 22x'.- Saturación de oxígeno <95%.- Alteración del nivel de conciencia (desorientación, confusión).- Hipotensión arterial o shock.- Signos clínicos y/o radiológicos de neumonía.- Recuento linfocitario <1000 cel/ul.
--	--

ANEXO 2
Resumen de los datos en conjunto

```
> summary(COVIDD)
SEXO      Edad      OBESIDAD DM      ECV      HTA      RNL      COVIDG
0: 71    Min.   :24.00  0:168  0:165  0:197  0:150  Min.   : 0.35  0:100
1:129  1st Qu.:49.75  1: 32  1: 35  1: 3   1: 50  1st Qu.: 3.97  1:100
      Median :62.00
      Mean   :61.34
      3rd Qu.:73.00
      Max.   :97.00

      RNL      COVIDG
      Median : 7.03
      Mean   :10.24
      3rd Qu.:13.91
      Max.   :52.10

      PCR      DIMERO.D      LDH      Ferritina
Min.   : 0.610  Min.   :0.0000  Min.   : 252.0  Min.   : 67.43
1st Qu.: 8.693  1st Qu.:0.4275  1st Qu.: 536.0  1st Qu.: 647.45
Median :12.585  Median :0.7550  Median : 670.5  Median :1190.50
Mean   :16.747  Mean   :1.0759  Mean   : 713.5  Mean   :1214.59
3rd Qu.:24.808  3rd Qu.:1.2675  3rd Qu.: 861.2  3rd Qu.:1952.75
Max.   :48.870  Max.   :4.8000  Max.   :2070.0  Max.   :2300.00
```

Programa R commander versión 4.0.5

ANEXO 3

Prueba Chi cuadrado para las variables cualitativas

Cuadro 1: Análisis bivariado de los Parámetros clínicos en los pacientes con COVID 19 del Hospital III- EsSalud, Chimbote				
Variable / Desenlace	COVID grave		Análisis bivariado	
	No (n=100)	Sí (n=100)	Chi cuadrado	p valor
	N (%)			
Sexo				
▪ Femenino	45 (45%)	26 (26%)	7.883	0.00499
▪ Masculino	55 (55%)	74 (74%)		
Obesidad				
▪ NO	88 (88%)	80 (80 %)	2.381	0.1228
▪ SI	12 (12%)	20 (20 %)		
Diabetes				
▪ NO	84 (84%)	81 (81%)	0.31169	0.5766
▪ SI	16 (16%)	19 (19%)		
ECV				
▪ NO	99 (99%)	98 (98%)	0.33841	0.5607
▪ SI	1 (1%)	2 (2%)		
Hipertensión				
▪ NO	82 (82%)	68 (68%)	5.2267	0.02224
▪ SI	18 (18%)	32 (32%)		

* valor de p con Prueba Fisher

FUENTE: Historias clínicas de pacientes con COVID19 confirmado en el Hospital III –EsSalud Chimbote, periodo febrero – mayo, 2021

ANEXO 4
Test de Normalidad – Kolmogórov Smirnov

Cuadro 2: Biomarcadores en los pacientes con Covid-19 del Hospital III- EsSalud, Chimbote			
Variable / Desenlace	COVID NO GRAVE	COVID GRAVE	Distribución
	Kolmogórov-Smirnov (p valor)		
DIMERO	0.20385	< 2.2e-16	No paramétrica
Edad	0.059944	0.07736	paramétrica
LDH	0.10552	0.00001194	No paramétrica
PCR	0.15213	3.357e-12	No paramétrica
FERRITINA	0.14037	2.697e-10	No paramétrica
RNL	0.15589	7.582e-13	No paramétrica

ANEXO 5:

Prueba de Wilcoxon para las variables cuantitativas

Cuadro 3: Análisis bivariado de los Biomarcadores en los pacientes con Covid-19 del Hospital III- EsSalud, Chimbote				
Variable/ desenlace	COVID NO GRAVE	COVID GRAVE	Análisis bivariado	
			Prueba Wilcoxon	p valor
DIMERO D	0.595	1.045	3055.5	0.00000201
FERRITINA	951.5	1435.5	3784	0.002943
LDH	591.0	738.5	2769	0.00000005036
PCR	10.930	15.665	3746	0.002193
RNL	4.95	11.02	2470.5	6.435e-10

ANEXO 6:
Prueba T Student para la edad (variable parametrica)

PRUEBA T STUDENT PARA VARIABLES PARAMETRICAS			
Variable/desenlace	COVID NO GRAVE	COVID GRAVE	p
EDAD	58.39	64.28	0.00401

ANEXO 7:

Lista de variables predictoras que se incluyen al modelo introducir

Cuadro 4: Variables independientes predictoras de gravedad de Covid-19		
k	Variables independientes	p valor (p<0.25)
1	HIPERTENSIÓN	0.269850
2	DIMERO D	0.036572 *
3	RNL	0.000017712 ***
4	LDH	0.000413 ***
5	PCR	0.384951
6	EDAD	0.033760 *
7	OBESIDAD	0.014849 *
8	FERRITINA	0.232752
9	SEXO	0.350114

ANEXO 8: Modelo introducir y Odds ratios

```
> summary(GLM.1)

Call:
glm(formula = COVIDG ~ DIMERO.D + Edad + Ferritina + HTA + LDH +
     OBESIDAD + PCR + RNL + SEXO, family = binomial(logit), data = COVIDD)

Coefficients:
              Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
(Intercept) -7.0598170  1.4429277  -4.893 0.000000995 ***
DIMERO.D      0.5424067  0.2594619   2.091  0.036572 *
Edad          0.0338037  0.0159232   2.123  0.033760 *
Ferritina     0.0004252  0.0003564   1.193  0.232752
HTA[T.1]     0.5021540  0.4550933   1.103  0.269850
LDH           0.0033015  0.0009348   3.532  0.000413 ***
OBESIDAD[T.1] 1.3013626  0.5342123   2.436  0.014849 *
PCR          -0.0162450  0.0186980  -0.869  0.384951
RNL           0.1395084  0.0325048   4.292 0.000017712 ***
SEXO[T.1]    0.4442231  0.4754266   0.934  0.350114
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

(Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)

    Null deviance: 277.26  on 199  degrees of freedom
Residual deviance: 184.21  on 190  degrees of freedom
AIC: 204.21

Number of Fisher Scoring iterations: 5
> exp(coef(GLM.1)) # exponentiated coefficients ("odds ratios")
(Intercept)      DIMERO.D      Edad      Ferritina      HTA[T.1]
0.0008589352  1.7201418243  1.0343815474  1.0004253337  1.6522764644
              LDH OBESIDAD[T.1]      PCR      RNL      SEXO[T.1]
1.0033069796  3.6742997724  0.9838862141  1.1497084915  1.5592783905
```

ANEXO 9: Prueba de Bondad de Hosmer and Lemeshow

```
Hosmer and Lemeshow goodness of fit (GOF) test

data: .matrix[, 1], .matrix[, 2]
X-squared = 4.6576, df = 8, p-value = 0.7935

> .threshold <- 0.4

> .predictedBinary <- cut(fitted(Covidfinl), breaks=c(-Inf, .threshold, Inf), labels=c('low', 'high'))

> .tableClassif <- table(.outcome, .predictedBinary) # Classification table:

> .tableClassif
      .predictedBinary
.outcome low high
  0     65   35
  1     17   83

> .percentageCorrect <- round(sum(diag(.tableClassif)) * 100 / sum(.tableClassif), 2) # Overall percentage correct:

> .percentageCorrect
[1] 74
```

ANEXO 10: Constancia de aprobación por el Comité de ética



UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SANTA
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA

CONSTANCIA DE APROBACION POR EL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN.

Constancia Nro. 9- 2023

El presente proyecto de investigación titulado: "**RATIO NEUTRÓFILO LINFOCITO ASOCIADO A GRAVEDAD DEL COVID-19 EN PACIENTES DEL HOSPITAL III ESSALUD CHIMBOTE 2021**" cuyos investigadores son: Valverde Soriano Harold Bryce y Vásquez Sáenz Nuria Ximena, ha sido **APROBADO** por el Comité de Ética de la Escuela Profesional de Medicina Humana de la Facultad de Ciencias; pues considera el cumplimiento de los estándares de la Universidad Nacional del Santa, los lineamientos éticos y científicos, el balance riesgo beneficio, la calificación del equipo investigador, la confidencialidad de los datos, entre otros.

La aprobación incluyó los documentos finales descritos a continuación:

1. Protocolo de investigación versión 02.

Cualquier enmienda, desviación o eventualidad deberá ser reportada de acuerdo a los plazos y normas establecidas. La aprobación tiene vigencia desde la emisión del presente documento hasta el 14 de junio del 2024.

Si aplica, los trámites para renovación deben iniciarse por lo menos 30 días previos a su vencimiento.

Nuevo Chimbote 14 de junio del 2023.

Mg. Guillermo Arana Morales
Presidente del Comité de Ética
en Investigación

ANEXO 11: Autorización para ejecución de Trabajo de Investigación



"Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres"
"Año de la unidad, la paz y el desarrollo"

CARTA N° 270 -GRAAN-ESSALUD-2023

Chimbote, 17 de julio del 2023

Señores,

VALVERDE SORIANO, HAROLD BRYCE
VÁSQUEZ SAENZ, NURIA XIMENA
Presente.-

ASUNTO: AUTORIZACIÓN PARA EJECUCIÓN DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

De mi mayor consideración:



Es grato dirigirme a ustedes para saludarles cordialmente, y a la vez en respuesta a su solicitud **AUTORIZAR** el desarrollo del Proyecto de Investigación titulado: **"RATIO NEUTRÓFILO LINFOCITO ASOCIADO A GRAVEDAD DEL COVID-19 EN PACIENTES DEL HOSPITAL III ESSALUD CHIMBOTE 2021"**, a su vez, recalcar que la información recabada para dicho estudio es eminentemente con fines académicos, los mismos que serán de absoluta confidencialidad para el grupo en estudio; a su vez, los resultados deberán ser presentados a la institución al finalizar la investigación, para los fines que se estime pertinente.

Por lo antes expuesto, se le otorga todas las facilidades del caso, con la finalidad que puedan desarrollar sin contratiempos la respectiva investigación, salvaguardando siempre la integridad y seguridad de nuestros usuarios y respetando las normas institucionales.

Sin otro particular, me suscribo de usted.

Atentamente,


Dra. Yuliana Saenz Vásquez
DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN
EsSalud

YDMS/ta
CC: Archivo

Área	Año	Correlativo
NIT	1316	2023 352

www.essalud.gob.pe

Av. Circunvalación N° 119
Urb. Laderas del Norte
Chimbote - Perú
Tel.: 043-483830

