



Universidad Nacional
Federico Villarreal

VRIN | VICERRECTORADO
DE INVESTIGACIÓN

FACULTAD DE TECNOLOGÍA MÉDICA

ÍNDICE NEUTRÓFILO/ LINFOCITO COMO FACTOR PRONÓSTICO DE SEVERIDAD EN PACIENTES CON COVID-19, HOSPITAL DE MOYOBAMBA, 2022

Línea de investigación: Salud pública

Tesis para optar el Título Profesional de Licenciado Tecnólogo Médico en

Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica

Autor

Leandro Damian, Jissell Sulian

Asesor

Guerrero Barrantes, Cesar Enrique
(ORCID: 0000-0001-9427-9281)

Jurado

Yovera Ancajima, Cleofe Del Pilar

Calderón Cumpa, Luis Yuri

Garay Bambaren, Juana Amparo

Lima – Perú

2023

DEDICATORIA

Quiero dedicar este logro a mi madre, quien ha estado a mi lado en cada paso del camino, sin su amor, apoyo y guía, no habría sido posible llegar hasta aquí. Reconozco la fortaleza que Dios me ha dado para seguir adelante y alcanzar mis metas. También quiero expresar mi profunda gratitud a mi familia. Asimismo, deseo reconocer y agradecer a todas las personas que me han acompañado y contribuido en esta etapa.

AGRADECIMIENTO

Quiero expresar mi sincero agradecimiento a mis estimados profesores de la Facultad de Tecnología Médica de la Universidad Nacional Federico Villarreal por su dedicación, apoyo constante y conocimientos. A mi asesor de tesis Mg. Cesar Guerrero Barrantes, por la disponibilidad de su tiempo para ayudarme mediante sus asesorías y poder lograr la culminación de esta tesis la cual es una meta importante en mi vida y carrera profesional. Al Hospital II-I Moyobamba, a las áreas de la Unidad de Docencia e Investigación, Cómputo, Epidemiología, Archivos y al servicio de Laboratorio Clínico por la oportunidad para llevar a cabo la investigación.

ÍNDICE

Resumen.....	VI
Abstract	VII
I. Introducción	1
1.1 Descripción y formulación del problema	2
1.2 Antecedentes	4
1.3 Objetivos	8
- Objetivo general.....	8
- Objetivos específicos.....	9
1.4 Justificación.....	9
1.5 Hipótesis.....	11
II. Marco teórico	12
2.1 Bases teóricas sobre el tema de investigación	12
III. Método	23
3.1 Tipo de investigación	23
3.2 Ámbito temporal y espacial	23
3.3 Variable	24
3.4 Población y muestra.....	26
3.5 Instrumentos.....	27
3.6 Procedimientos.....	27
3.7 Análisis de datos	28
3.8 Consideraciones éticas.....	28

IV. Resultados.....	29
V. Discusión de resultados.....	35
VI. Conclusiones	39
VII. Recomendaciones	40
VIII. Referencias	41
IX. Anexos	49

Resumen

Objetivo: Determinar el punto de corte del índice neutrófilo/ linfocito (INL) como factor pronóstico de severidad en pacientes con COVID-19 del hospital de Moyobamba, 2022. **Método:** Estudio de enfoque cuantitativo, diseño no experimental, estudio transversal, descriptivo, retrospectivo y observacional. La población estaba conformada por una base de datos aproximadamente 183 historias clínicas de pacientes atendidos en el área COVID y la muestra por una base de datos de 172 personas con diagnóstico de COVID-19. **Resultados:** Al construir la curva ROC se obtuvo el punto de corte del INL $>3,84$ (IC: 95%; 0,604 – 0,803), sensibilidad 94,1%, especificidad 42,9%, VPN 96,78% y VPP 28,53% ($p=0,001$), el grupo masculino tuvo mayor frecuencia con 80% de acuerdo al INL ($p=0,001$), la relación entre la edad y el INL, es la probabilidad que, mientras la edad avanza puede tener un COVID-19 severo de acuerdo al INL ($p=0,004$), la hipertensión arterial fue la comorbilidad más frecuente con 85,7% según el INL ($p=0,001$), respecto al grupo etario con mayor frecuencia de fallecidos fueron mayores de 60 años con 89% según el INL ($p=0,002$). **Conclusión:** Estos resultados destacan la utilidad del INL como factor pronóstico de severidad en pacientes con COVID-19.

Palabras clave: Índice neutrófilo/ linfocito, factor pronóstico, severidad, COVID-19.

Abstract

Objective: To determine the cut-off point of the neutrophil/lymphocyte index (INL) as a prognostic factor of severity in patients with COVID-19 at the Moyobamba hospital, 2022.

Method: Quantitative approach study, non-experimental design, cross-sectional, descriptive, retrospective study and observational. The population was made up of a database of approximately 183 medical records of patients treated in the COVID area and the sample was made up of a database of 172 people diagnosed with COVID-19. **Results:** When constructing the ROC curve, the cut-off point of $INL > 3.84$ (CI: 95%; 0.604 - 0.803), sensitivity 94.1%, specificity 42.9%, NPV 96.78% and PPV 28 was obtained. .53% ($p=0.001$), the male group had a higher frequency with 80% according to the INL ($p=0.001$, the relationship between age and the INL is the probability that, as age advances, they may have a COVID-19. 19 severe according to the INL ($p=0.004$), arterial hypertension was the most frequent comorbidity with 85.7% according to the INL ($p=0.001$), regarding the age group with the highest frequency of deaths they were over 60 years with 89 % according to INL ($p=0.002$). **Conclusion:** These results highlight the utility of the INL as a prognostic factor for severity in patients with COVID-19.

Keywords: Neutrophil/lymphocyte ratio, prognostic factor, severity, COVID-19.

I. INTRODUCCIÓN

La aparición de la enfermedad por coronavirus 19 (COVID-19) causada por el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) en China fue una emergencia sanitaria mundial. La transmisión del SARS-CoV-2 se produce principalmente a través del contacto de persona a persona. (Soumya, 2021)

A nivel mundial, se ha registrado 430 257 564 casos confirmados de COVID-19, incluidas 5 922 049 muertes, recibidas por la OMS hasta febrero del 2022. El impacto por COVID-19 fue de manera significativa en la región de las Américas, con 146 449 865 casos confirmados después de Europa y como primero en muertes, acumulando la cifra de 2 618 433. (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2022)

En nuestro país se diagnosticaron 3 503 892 casos de COVID-19, 209 927 muertes notificados a la OMS, siendo el sexto país con mayor mortalidad a nivel mundial según la OMS hasta el 18 de febrero de 2022. (OMS, 2022) Sin embargo, observando el número de contagios por millón de habitantes de cada país, se muestra los países más afectados de América por la pandemia comenzando por Perú, Chile, Ecuador y Brasil, en ese orden. (Berrocal et. al., 2020)

Se ha encontrado que el hemograma es un factor importante para la toma de decisiones en pacientes con COVID-19 en Perú, específicamente la linfopenia según la Resolución Ministerial N° 254-2020-Ministerio de Salud. (Resolución Ministerial N° 254-2020, 2020)

El presente estudio analizará el índice neutrófilo/linfocito como factor pronóstico de severidad en pacientes con COVID-19 del Hospital Moyobamba en San Martín.

1.1 Descripción y formulación del problema

La actual pandemia de la enfermedad COVID-19, empezó en la Ciudad de Wuhan en China el día 31 de diciembre del 2019, donde se registraron una serie de casos de una infección respiratoria aguda de causa desconocida, la cual, en enero del siguiente año se identifica que es producida por una cepa mutante de coronavirus, el SARS-CoV-2. (Organización Panamericana de la Salud [OPS], 2020)

Al 14 de febrero del 2020, se habían ya detectado 49 070 casos de COVID-19 confirmados y 1383 muertes, en donde la mayoría de casos eran reportados de China y para el 11 de marzo del 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) lo declara como una nueva Pandemia y Emergencia Mundial de Salud Pública, después de haberse notificado casos de contagios en 114 países del mundo. (OPS, 2020)

En julio del 2020 se reportaba en el mundo 1 648 103 casos y 78 399 fallecidos. En mayo del 2020, la OMS sitúa a América del Sur como el "nuevo epicentro" de la pandemia (Canchari et. al., 2020), para junio del 2021 Sudamérica contaba con 31 600 000 casos, en donde Brasil alcanzó los 17 927 928 casos y 501 825 fallecidos, Argentina 4 268 789 casos y 89 403 fallecidos, y Perú 2 029 625 casos y 190 425 fallecidos. (OMS-Geo-Hub, 2021)

En todo el mundo, Perú tiene una de las tasas de mortalidad por infección más altas de COVID-19 y su ciudad capital, Lima, acumula aproximadamente el 50% de los casos diagnosticados en el país. (Reyes et. al., 2021) En un Hospital de Arequipa, se obtuvo que del 100% de casos hospitalizados el 83.69% fueron casos moderados y 16.31% fueron casos severos; y que la tasa de severidad fue de 27.87% en los pacientes hospitalizados por COVID-19 en dicho nosocomio. (Veliz Medina, 2021) En la ciudad de Trujillo, a la actualidad existen 81 381 casos,

con una letalidad del 12% y el 25% de la población se encuentra en el nivel de riesgo muy alto, el 36% en el nivel alto, el 23% en nivel medio y solo 16% en nivel bajo. (Centro Nacional de Estimación, Prevención y Reducción del Riesgo de Desastres [CENEPRED], 2021)

A la actualidad, existen marcadores de severidad que tienen valor de predicción, que permiten la toma de decisión en el tratamiento del paciente crítico tales como fiebre persistente, Proteína C Reactiva (PCR), Ferritina, Linfopenia, Plaquetopenia, IL-6, Dímero D, Lactato Deshidrogenasa (LDH), Troponina T, Tiempo de protrombina, Fibrinógeno, Tomografía axial computarizada y la ecografía pulmonar. (Resolución Ministerial, 2020)

Sin embargo, se vienen estudiando novedosos marcadores pronósticos en COVID-19, como el índice neutrófilo/linfocito, que según algunos estudios publicados es un marcador de inflamación subclínica y su elevación puede predecir enfermedad severa en estos pacientes.

Actualmente la escases de pruebas de laboratorio dificultan tener un buen seguimiento de los casos ya sea por los altos costos de las pruebas de laboratorio o bien por lo escaso de las mismas debido al uso indiscriminado de estas pruebas, de ellos el índice neutrófilo/linfocito, se encuentra al alcance por su bajo costo en todos los centros de salud, por esta razón nos planteamos el siguiente problema.

Por el contexto anteriormente descrito se formula las siguientes interrogantes:

1.1.1 Problema general

¿Cuál es el punto de corte del índice neutrófilo/ linfocito como factor pronóstico de severidad en pacientes con COVID-19, Hospital de Moyobamba, 2022?

1.1.2 Problemas específicos

- a) ¿Cuál es el género más frecuente según el índice neutrófilo/ linfocito en los pacientes con COVID-19, Hospital de Moyobamba, 2022?
- b) ¿Cuál es la relación de edad según el índice neutrófilo/ linfocito en pacientes con COVID-19, Hospital de Moyobamba, 2022?
- c) ¿Cuál es la comorbilidad más frecuente según el índice neutrófilo/ linfocito en los pacientes con COVID-19, Hospital de Moyobamba, 2022?
- d) ¿Cuál es el grupo etario con mayor frecuencia de muerte según el índice neutrófilo/ linfocito en los pacientes con COVID-19, Hospital de Moyobamba, 2022?

1.2 Antecedentes

1.2.1 Antecedentes internacionales

Escobar y Sobarzo (2022) en Paraguay presentaron su estudio de investigación titulado “Índice neutrófilo-linfocito como predictor de desarrollo de neumonía grave por SARS-CoV-2 en el Hospital Nacional Itauguá”. Tuvieron como objetivo determinar la utilidad del índice neutrófilo linfocito como predictor de gravedad de la neumonía a SARS-CoV-2. Se realizó un estudio de casos y controles, con un muestreo no probabilístico de casos consecutivos de enero a julio de 2021 en pacientes con infección a SARS-CoV-2. Se incluyeron 310 pacientes (155 casos y 155 controles). La franja etaria estuvo comprendida entre 19 a 90 años (media 53 ± 15 años). La diferencia de índice neutrófilo-linfocito resultó 11,71 en casos vs 7,09 en controles ($p < 0,0001$), teniendo 5,08 veces más probabilidades de desarrollar una neumonía grave los pacientes con índice neutrófilo-linfocito mayor a 3, concluyendo así que, el índice neutrófilo-linfocito predice el desarrollo de una neumonía grave a SARS-CoV-2.

Jimeno et al. (2021) en España, presentaron su estudio de investigación titulado “*Implicaciones pronósticas de la relación neutrófilos-linfocitos en COVID-19*”. El objetivo fue evaluar la utilidad de la relación neutrófilos-linfocitos (NLR) como marcador de pronóstico de COVID-19 grave. El estudio fue observacional, retrospectivo, que incluyó a 119 pacientes con COVID-19. Los resultados fueron 45 (12,1%) pacientes experimentaron insuficiencia respiratoria aguda grave que requirió soporte respiratorio. 47 (12,6%) pacientes fallecieron. Aquellos con peores resultados eran mayores y presentaban un NLR significativamente mayor al ingreso. En una regresión logística multivariable, la edad, la enfermedad cardiovascular y la proteína C reactiva al ingreso y el NLR máximo se asociaron significativamente con la muerte. Concluyendo así, la NLR es un parámetro fácilmente medible, disponible, rentable y confiable, cuyo seguimiento continuo podría ser útil para el diagnóstico y tratamiento de COVID-19.

Aparicio Ramírez (2021) en México, con la investigación titulado “*Índice neutrófilo /linfocito como predictor severidad en pacientes con sospecha de COVID-19 en el Hospital General de Zona IMSS 1 de Aguascalientes*”. El objetivo fue determinar la asociación del índice neutrófilo/linfocito como biomarcador predictor de severidad en pacientes que ingresan con sospecha de infección por COVID-19. Se analizaron 268 pacientes, encontrando una asociación significativa entre un INL positivo (≥ 3.3) y la gravedad de los pacientes durante los primeros 7 días de hospitalización. Concluyeron que el INL puede ser un biomarcador útil para evaluar la severidad de la enfermedad.

Cabrera Ortiz (2020) en México, presentó en su estudio de investigación titulado “*Índice neutrófilo-linfocito como factor de riesgo de mortalidad en pacientes con covid-19 del servicio de medicina interna en el hospital general de Jilotepec en el periodo del 1º julio 2020 al 31 octubre 2020*”. El objetivo fue determinar la utilidad del índice neutrófilo-linfocito como predictor de

mortalidad. El estudio fue observacional, prospectivo, analítico y transversal. Se estudiaron 66 pacientes ingresados al área de aislados respiratorios en Medicina Interna. La media de INL fue de 14.07 (± 11.94). La ventilación mecánica estuvo presente en el 29.6%. El 65.2% fue egresado por mejoría. Se construyó una curva ROC para determinar el punto de corte que se relaciona con mayor riesgo, el cual fue de 9.667. Con este punto de corte, se encontró un OR de 12.73 (IC 95%, 2.48 – 121.23 p 0.003). Por último, se realizó una regresión de Cox para INL mayor o igual a 9.667 que arrojó un HR de 2.678 (IC95%: 1.969 – 10.67 p 0.003). Se concluye que el índice neutrófilo-linfocito constituye un factor de riesgo de mortalidad en pacientes con COVID-19.

Carpio et al. (2020) en México, presentaron su estudio “*Índices neutrófilo/linfocito, plaqueta/linfocito e inmunidad/inflamación sistémica en pacientes con neumonía por COVID-19 en México*”. El objetivo fue correlacionar los índices neutrófilo/linfocito (INL), plaqueta/linfocito (IPL) e inmunidad/inflamación sistémica (IIS) con la severidad de COVID-19. Fue un estudio descriptivo, analítico y retrospectivo de pacientes con neumonía por COVID-19, en quienes se analizaron INL, IPL e IIS. Se incluyeron 100 pacientes, 54 hombres y 46 mujeres. Las medias de INL, IPL e IIS fueron 10.7 ± 10.9 , 290.1 ± 229.2 y $2.6 \pm 3.4 \times 10^9$, respectivamente. En 54 %, la neumonía fue leve y en 46 %, grave, 75 % egresó por mejoría y 25 % falleció. Las medias de INL, IPL e IIS de los pacientes que fallecieron versus las de los pacientes que mejoraron fueron 20.4 ± 16.9 versus 7.5 ± 4.9 ($p = 0.001$), 417.1 ± 379.7 versus 247.7 ± 127.4 ($p = 0.038$) y 4.8 ± 6.1 versus $1.9 \pm 1.2 \times 10^9$ ($p = 0.030$), respectivamente. Concluyendo que, los índices hematológicos en pacientes con neumonía por COVID-19 pueden ser empleados como predictores de severidad y pronóstico.

Basbus et al. en Argentina (2020), en su estudio titulado “*Índice neutrófilo-linfocito como factor pronóstico de covid-19*”, su trabajo fue analizar el valor pronóstico en COVID-19.

Evaluaron una cohorte retrospectiva de 131 pacientes con COVID-19 confirmado, entre marzo y mayo de 2020. Se analizaron las características basales de la población, la asociación del INL ≥ 3 con COVID-19 grave y la tasa de mortalidad de la enfermedad. La mediana de edad fue de 52 años, 54% fueron hombres. Presentaron un INL ≥ 3 el 81% (18/21) de los pacientes graves y el 33% (36/110) de los pacientes leves (OR = 8.74. IC del 95%: 2.74-27.86; $p < 0.001$). La edad y la hipertensión se asociaron con enfermedad grave. La mortalidad observada en la cohorte fue del 7% (9). En 7 de los 9 pacientes fallecidos se observó un INL ≥ 3 ($p = 0.03$). El INL, en conjunto con otros predictores, podría usarse como un marcador pronóstico temprano dada la alta accesibilidad y el bajo costo de la prueba.

Liu et al. en China (2020), presentaron su estudio de investigación titulado “*La proporción de neutrófilos/linfocitos predice pacientes con enfermedades críticas con enfermedad por coronavirus 2019 en la etapa inicial*”. El estudio tuvo como objetivo evaluar el factor predictivo más útil para la enfermedad crítica causada por COVID-19, involucró prospectivamente a 61 pacientes con infección por COVID-19 como cohorte de derivación y 54 pacientes como cohorte de validación tratados en el Hospital Ditan de Beijing. Encontraron que la NLR es un factor predictivo para la predicción en etapa temprana de pacientes infectados con COVID-19 que tienen probabilidades de desarrollar una enfermedad crítica. Los pacientes de ≥ 50 años y con un NLR $\geq 3,13$ se predicen que desarrollarán una enfermedad crítica y, por lo tanto, deben tener acceso rápido a una unidad de cuidados intensivos si es necesario.

1.2.2 Antecedentes nacionales

Escobar et al. (2020) tienen como objetivo en su trabajo titulado “*Características clínicoepidemiológicas de pacientes fallecidos por Covid-19 en un hospital nacional de Lima,*

Perú”, describir las características de pacientes fallecidos por COVID-19. El estudio fue descriptivo que incluye a pacientes fallecidos con resultado positivo a SARS-COV-2 mediante RT-PCR. Se identificaron 14 casos. Los hallazgos de laboratorio más frecuente fueron la proteína C reactiva elevada, hipoxemia y linfopenia. Concluyendo que los fallecidos por COVID-19 presentaron neumonía más frecuente en varones con factores de riesgo y necesidad de asistencia ventilatoria.

Palacios Ramírez (2021) en Perú, presentó su estudio de investigación titulado “*Biomarcadores y Radiografías como predictores de severidad en COVID-19 en pacientes hospitalizados del, Hospital Regional de Huacho, Enero – febrero 2021*”, la investigación tuvo como objetivo identificar los biomarcadores y radiografía como predictores de severidad de COVID-19 en pacientes hospitalizados del, Hospital Regional de Huacho, enero – febrero 2021. El diseño de la investigación fue no experimental, de tipo prospectivo, de nivel correlacional y enfoque cuantitativo; se trabajó con una muestra de 180 pacientes. Los resultados indican que los pacientes que presentaron linfopenia (OR=47.4; IC 95%: 19.2-117.2), leucocitosis (OR=8.6; IC 95%: 4.0 – 18.3), PCR cuantitativo positivo (OR=2.2; IC 95%: 1.8-2.6), Dímero D positivo (OR=5.9; IC 95%: 3.0-11.4) y radiografía leve, moderada o severa de los pulmones (OR=4.6; IC 95%: 3.3 - 6.5) desarrollaron COVID-19 severo. En conclusión, la mayoría de los pacientes que presentaron biomarcadores positivos y evidencias radiográficas desarrollarán COVID-19 severo.

1.3 Objetivos

- *Objetivo General*

Determinar el punto de corte del índice neutrófilo/ linfocito como factor pronóstico de severidad en pacientes con COVID-19, Hospital de Moyobamba, 2022.

- ***Objetivos Específicos***

- a) Conocer el género más frecuente según el índice neutrófilo/ linfocito en los pacientes con COVID-19, Hospital de Moyobamba, 2022.
- b) Comprender la relación de edad según el índice neutrófilo/ linfocito en pacientes con COVID-19, Hospital de Moyobamba, 2022.
- c) Identificar la comorbilidad más frecuente según el índice neutrófilo/ linfocito en los pacientes con COVID-19, Hospital de Moyobamba, 2022.
- d) Distinguir el grupo etario con mayor frecuencia de muerte según el índice neutrófilo/ linfocito en los pacientes con COVID-19, Hospital de Moyobamba, 2022.

1.4 Justificación

La pandemia de COVID-19 ha tenido un impacto significativo en todo el mundo y ha generado una necesidad urgente de comprender mejor la enfermedad, sus factores de riesgo y posibles tratamientos. Es por ello que, en el marco de mi investigación de tesis, decido explorar los factores pronósticos de mala evolución clínica en pacientes con COVID-19, en particular el índice neutrófilo/linfocito y su potencial utilidad como factor pronóstico de la enfermedad. En resumen, mi investigación ofrece importantes aportes teóricos, prácticos, sociales, económicos y epidemiológicos para el manejo del COVID-19, como se informa a continuación:

La presente investigación proporciona contribuciones teóricas importantes sobre la comprensión de la relación entre el INL y el pronóstico de COVID-19, lo cual es útil para futuras investigaciones en el área de la salud y la epidemiología. También puede contribuir a la literatura sobre los factores de riesgo y la presentación clínica de la enfermedad.

La comprensión de los factores pronósticos de mala evolución clínica puede integrarse a los aportes prácticos, porque, son útiles para los profesionales de la salud en el manejo de pacientes con COVID-19, al proporcionar información sobre los factores de riesgo y la relación asociada con el INL elevado, ya que, el hemograma es fácil de realizar y se puede implementar en cualquier laboratorio. Además, estos hallazgos contribuyen a la planificación y ejecución de medidas preventivas específicas que permiten al facultativo orientar las decisiones de tratamiento e influir directamente en la mejora de la calidad de vida del paciente.

La investigación destaca la importancia económica y urgencia de estudiar el Índice Neutrófilo/Linfocito como un factor pronóstico de COVID-19. El uso del hemograma como una prueba rápida, accesible y económica puede ayudar a reducir los costos de atención médica. Además, la identificación de factores de riesgo relacionados con el INL elevado puede ser útil para planificar y solicitar recursos para el tratamiento y seguimiento de pacientes con COVID-19.

La investigación tiene aportes sociales significativos, especialmente en el contexto de la situación de salud pública en Perú y a nivel mundial. Los resultados pueden ser útiles para implementar medidas de prevención y control de la enfermedad a nivel comunitario y mejorar la atención médica y la gestión de recursos en Perú. Además, al identificar los grupos de alto riesgo, puede ayudar a priorizar los recursos y mejorar la eficacia de la atención médica. La implementación de pruebas de rutina, como el hemograma, puede ser útil para predecir la gravedad de la enfermedad y mejorar el acceso a la atención médica en provincias.

La investigación tiene aportes epidemiológicos significativos, ya que, ayuda a comprender la dinámica de la pandemia de COVID-19 en el área de estudio al proporcionar información sobre la presentación clínica y los factores de riesgo asociados con la enfermedad. Estos hallazgos

pueden ser útiles para la planificación y ejecución de medidas de prevención y control de la enfermedad a nivel local y nacional.

1.5 Hipótesis

Dado que se trata de un estudio descriptivo, no fue necesario plantear una hipótesis.

II. MARCO TEÓRICO

2.1 Bases teóricas sobre el tema de investigación

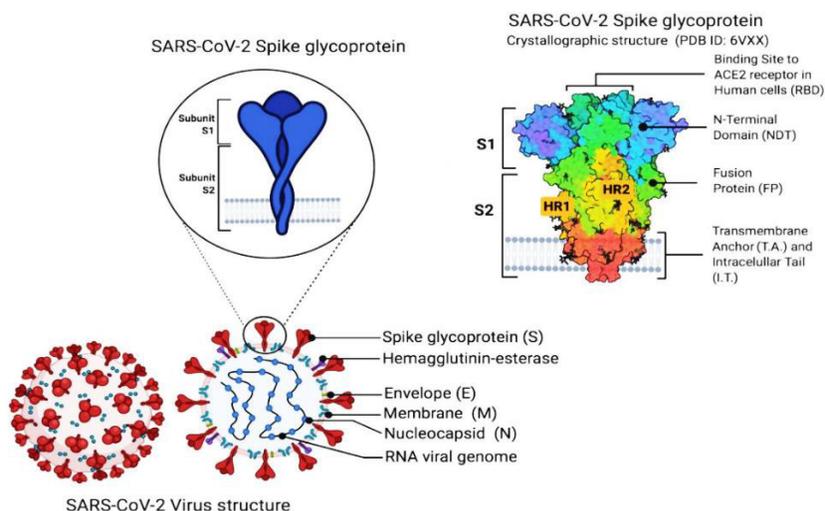
2.1.1 SARS COV-2

2.1.1.1. Definición. El SARS-CoV-2 es un virus del género Betacoronavirus y se encuentra en la familia Coronaviridae. Sus partículas tienen una forma esférica o pleomórfica, con un diámetro de aproximadamente 60 a 140 nm. Los coronavirus tienen uno de los genomas de ARN monocatenario más grandes, con un tamaño de 27-32 kilobases (kb). (Wang et al.; Mittal, 2020)

El SARS-CoV-2 tiene al menos cuatro proteínas principales que son estructurales, estas incluyen la proteína de punta (S), la proteína de membrana (M), una proteína de envoltura (E) y la proteína de nucleocápside (N). Estas proteínas estructurales maduras son las que se encargan del mantenimiento y la replicación del virus (Cui, 2019) como se observa en la Figura 1.

Figura 1

Estructura y organización genómica del SARS-CoV-2



Nota. Representación esquemática de la estructura del virus SARS-CoV-2 y las posiciones de la glicoproteína espiga, la hemaglutinina esterasa, la envoltura, la membrana, la nucleocápside y el genoma viral de ARN y representación esquemática ampliada de la glicoproteína espiga del SARS-CoV-2 que muestra las subunidades S1 y S2. Tomado de *COVID-19: Characteristics and Therapeutics* (p.3), por Chilamakuri y Agarwal, 2021.

2.1.1.2. Patogenia. Una vez que el virus entra en una célula huésped, comienza a producir sustancias estructurales y accesorios mediante procesos de transcripción y traducción. La fabricación de un nuevo genoma de ARN viral se lleva a cabo con la ayuda de la ARN polimerasa dependiente de ARN, utilizando una plantilla de soporte negativo. El SARS-CoV-2 tiene una afinidad más alta por el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) en comparación con otros SARS, lo que facilita la rápida propagación del virus. (Sanders et al., 2020) La proteína M es la glicoproteína estructural más común y se encarga del transporte de nutrientes a través de la membrana celular mientras da forma a la partícula viral. (Schoeman y Fieldding, 2019) La proteína S o espiga es una glicoproteína de membrana de tipo I que compone los peplómeros del virus. La proteína N ayuda a unir el genoma del ARN viral mientras mantiene la estabilidad del ARN. (Kim et al., 2020) La proteína E juega un papel importante en la liberación viral y en el ensamblaje durante la patogénesis. (Chen y Guo, 2020)

2.1.1.3. Variantes. La evolución del SARS-CoV-2 puede afectar su virulencia y dificultar la creación de vacunas. El virus tiene una alta tendencia a evolucionar mientras se adapta a los humanos, lo que puede generar nuevas variantes con diferentes características en comparación con las cepas anteriores. La secuenciación genómica ayuda a detectar estas nuevas variantes durante la pandemia. Durante el inicio de la pandemia, la evolución genética del virus fue limitada, con una variante dominante globalmente conocida como D614G, que se relacionó con una mayor

capacidad de transmisión, pero no con una mayor gravedad de la enfermedad en comparación con su cepa original. También se identificó otra variante en humanos relacionada con la transmisión de visiones en Dinamarca, la cual no se asoció con una mayor transmisibilidad. Desde entonces, se han identificado varias variantes del SARS-CoV-2, algunas de las cuales son consideradas como de preocupación debido a su impacto en la salud pública. Las variantes del virus SARS-CoV-2 que se consideran de preocupación (COV) pueden tener características adicionales, como una mayor capacidad para transmitirse o ser más virulentas, una reducción en la capacidad del sistema inmunológico para neutralizarlas mediante pruebas generadas por una infección o vacunación previa, la capacidad de evadir la detección y una disminución en la efectividad de tratamientos o vacunas.

- Alpha (B.1.1.7): primera variante preocupante descrita en el Reino Unido (RU) a fines de diciembre de 2020.
- Beta (B.1.351): reportado por primera vez en Sudáfrica en diciembre de 2020.
- Gamma (P.1): reportado por primera vez en Brasil a principios de enero de 2021.
- Delta (B.1.617.2): reportado por primera vez en India en diciembre de 2020.
- Omicrón (B.1.1.529): reportado por primera vez en Sudáfrica en noviembre de 2021.

Los cinco COV informados -Alfa (B.1.1.7); Beta (B.1.351); Gama (P.1); delta (B.1.617.2); y Omicrón (B.1.1.529) tienen mutaciones en RBD y NTD, de las cuales la mutación N501Y ubicada en RBD es común a todas las variantes, excepto a la variante Delta, que da como resultado una mayor afinidad de la proteína espiga por los receptores ACE 2 que mejoran la unión viral y su posterior entrada en las células huésped. Junto con NBD, RBD sirve como el objetivo de neutralización dominante y facilita la producción de anticuerpos en respuesta a antisueros o vacunas. A pesar de la extraordinaria velocidad del desarrollo de vacunas contra el COVID-19 y

los continuos esfuerzos de vacunación masiva, incluidas las pautas que recomiendan refuerzos de vacunas, la continua aparición de nuevas cepas variantes del SARS-CoV-2 amenaza con anular el importante progreso logrado hasta ahora para detener la propagación del SARS. -CoV-2. (Aleem, 2022)

2.1.1.4. Cuadro Clínico. El cuadro clínico es variable; según Gil y colaboradores, la manifestación más grave es una neumonía que se caracteriza por fiebre, tos, disnea y opacidades pulmonares bilaterales en una radiografía de tórax (Gil et. al., 2021). Sin embargo, de acuerdo con Ávila los casos diagnosticados con COVID-19 podrían variar desde ser asintomáticos hasta ser graves, en los cuales se incluye la neumonía, sepsis, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) y shock séptico (Ávila de Tomás, 2020) y según la OMS, define la gravedad de la COVID-19, en la Tabla 1.

Tabla 1

Gravedad de la COVID-19

Enfermedad leve	La mayoría de pacientes:	Síntomas inespecíficos:
	<ul style="list-style-type: none"> - Fiebre - tos - cansancio - anorexia - disnea - mialgias 	<ul style="list-style-type: none"> - dolor de garganta - congestión nasal - cefaleas - diarrea - náuseas y vómitos
	Personas mayores, inmunodeprimidos: <ul style="list-style-type: none"> - Cansancio - Reducción de movilidad - Diarrea - Pérdida de apetito - Síndrome confusional agudo - Ausencia de fiebre. 	<ul style="list-style-type: none"> - anosmia (pérdida del olfato) - ageusia (pérdida del gusto) antes del inicio de los síntomas respiratorios.

Enfermedad moderada	Neumonía	<ul style="list-style-type: none"> - fiebre - tos - disnea - taquipnea - SpO₂ ≥ 90%
Enfermedad grave	Neumonía grave	<ul style="list-style-type: none"> - fiebre - tos - disnea - taquipnea - frecuencia respiratoria > 30 inspiraciones/min - SpO₂ < 90%
Enfermedad crítica	Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)	<ul style="list-style-type: none"> - Radiografía torácica con opacidades bilaterales. - Insuficiencia respiratoria - SDRA leve: 200 mm Hg < PaO₂/FiO₂ ≤ 300 mm Hg. - SDRA moderado: 100 mm Hg < PaO₂/FiO₂ ≤ 200 mm Hg. - SDRA grave: PaO₂/FiO₂ ≤ 100 mm Hg.
	Septicemia	<p>Disfunción orgánica aguda, signos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alteración del estado mental - Disnea o taquipnea - SpO₂ baja - Oliguria - Taquicardia - Pulso débil - Extremidades frías o hipotensión arterial - Piel jaspeada - Coagulopatías - Trombocitopenia - Acidosis - Hiperlactatemia - Hiperbilirrubinemia.
	Choque séptico	<ul style="list-style-type: none"> - Lactato sérico > 2 mmol/L - Hipotensión persistente, necesita vasopresores para mantener una TA media ≥ 65 mm Hg.

Nota: Se han descrito otras complicaciones agudas y potencialmente mortales, tales como: embolia pulmonar aguda, síndrome coronario agudo, accidente cerebrovascular agudo y síndrome

confusional agudo. La sospecha de estas complicaciones debe estar aumentada en pacientes con COVID-19. Tomado del *Manejo clínico de la COVID-19: orientaciones provisionales* (p.19), por OMS, 2021.

2.1.2 Índice neutrófilo/ linfocito

La proporción entre neutrófilo/linfocito es el cociente entre número absoluto de neutrófilos y número absoluto de linfocitos (Índice neutrófilo/linfocito [INL]), tiene valor indicativo de inflamación. El aumento en esta proporción es un factor de riesgo no solo en infección sino en otras patologías inflamatorias. (Faria et. al., 2016)

2.1.2.1 Utilidad del índice neutrófilo/ linfocito. El índice neutrófilo-linfocito (INL) es un indicador pronóstico valioso en diferentes afecciones, incluyendo enfermedades cardiovasculares, oncológicas e infecciosas. Un estudio realizado por Basbus y colegas evaluaron su utilidad en la COVID-19. Se analizaron 131 pacientes confirmados con COVID-19 en un período intermedio entre marzo y mayo de 2020. Se identificó que 21 pacientes tenían criterios de gravedad y 9 de ellos requirieron ventilación mecánica. El 81% de los pacientes graves y el 33% de los pacientes leves tenían $INL \geq 3$ (OR = 8,74, IC del 95%: 2,74-27,86; $p < 0,001$). La edad y la hipertensión se asociaron con una enfermedad grave. La mortalidad observada en la cohorte fue del 7% y de los 9 pacientes fallecidos, 7 tenían $INL \geq 3$ ($p = 0,03$). (Basbus et. al., 2020)

En pacientes hospitalizados por COVID-19 el índice neutrófilo-linfocito se ha reconocido como un indicador predictivo para determinar con anticipación la gravedad de la enfermedad con un valor $>3,13$ (Liu et. al., 2020). La fisiopatología de la infección por COVID-19 incluye la destrucción de las células pulmonares endoteliales esto genera una respuesta inmune local condicionando quimiotaxis de macrófagos y monocitos, que liberan citocinas. Las células

presentadoras de antígeno se mueven a los drenajes linfáticos para presentarlo a las células T. Las T CD-4 activan a las B para la producción de anticuerpos mientras que las TCD-8 destruyen a las células virales infectadas. De ahí que en la analítica sanguínea se encuentren conteos bajos de T CD-4 y T DC-8 por consumo, en especial en esta infección, condicionando a su vez una mayor amplitud aumentada en el índice neutrófilo-linfocito, que a diferencia de las infecciones bacterianas no siempre es a consecuencia de neutrofilia, sino, de linfopenia. En la mayoría de los casos se produce una respuesta inmune desregulada, que causa patología pulmonar y sistémica. (Park et. al., 2020)

2.1.2.2. Analizador hematológico automatizado. El analizador hematológico determina la distribución de la cantidad y tamaño de células sanguíneas, incluyendo RBC, WBC y PLT; a través del método de impedancia eléctrica. También utiliza un método colorimétrico para medir el HGB, el analizador calcula otros parámetros. Usa como reactivos:

A. Diluyente. Actúa como un reactivo que proporciona un ambiente estable para el análisis de hematología y cuenta con una conductividad específica y una composición isotónica.

B. Lisante. Se utiliza como un reactivo lítico sin cianuro para medir cuantitativamente la hemoglobina, para contar y clasificar los leucocitos.

C. Cleaner. El limpiador es para regular el analizador.

2.1.2.3. Parámetros relacionados al WBC (glóbulos blancos) Los WBC se separan en 3 partes (del tamaño más grande al más pequeño): linfocitos, células de tamaño mediano (que incluyen monocitos, eosinófilos y basófilos) y granulocitos. El analizador calcula el porcentaje de linfocitos (% de linfa), el porcentaje de células medianas (% medio) y el porcentaje de granulocitos

$$\text{Mid\#} = \frac{\text{Mid\%} \times \text{WBC}}{100}$$

$$\text{Gran\#} = \frac{\text{Gran\%} \times \text{WBC}}{100}$$

Lymph%, Mid% y Gran% se expresan en%, mientras que WBC está en $10^9 / \text{L}$. Tomado del Manual del operador del Analizador de Hematología Automático. (Kontrolab. 2018)

Se ha encontrado una coincidencia entre un valor elevado de INL mayor a 4 y las ocurrencias de complicaciones graves que requieren hospitalización y tratamiento en una unidad de cuidados intensivos en pacientes con infección por el virus SARS-CoV-2. (Ciccullo et al., 2020)

2.1.3 Factores pronósticos

Son aquellos que predicen el curso clínico de un padecimiento una vez que la enfermedad está presente (Pita y Valdés, 1997). Los factores pronósticos no tienen que ser causales, pero deben estar estrechamente asociados a la aparición de un acontecimiento para predecir su incidencia. En consecuencia, habrá que resaltar:

- La identificación de estos factores es de gran interés para la prevención secundaria y terciaria.
- La variable resulta que efectúa un recuento de una serie de consecuencias de la enfermedad que incluyen la muerte, las posibles complicaciones, la recurrencia del proceso, la invalidez, la discapacidad y el sufrimiento.
- El pronóstico describe resultados relativamente frecuentes.

2.1.4 Marcadores de riesgo

Características de las personas que no pueden ser modificados y que influyen en la probabilidad de padecer una enfermedad y su evolución. Algunos ejemplos incluyen la edad, el sexo, el nivel socioeconómico.

Hay que tener en cuenta que, aunque algunos factores pueden influir tanto en el riesgo como sobre el pronóstico de una enfermedad, no necesariamente ocurre así; de hecho, suelen ser considerablemente diferentes los factores de riesgo y los factores pronósticos para una enfermedad determinada. Considerar una combinación de factores puede proporcionar un pronóstico más preciso que cada uno de los mismos factores estimados por separado. (Pimentel y Morales, 2010)

2.1.5 Comorbilidad

El concepto de comorbilidad fue presentado por Alvan Feinstein (1970), se refiere a cualquier condición médica adicional distinta que pueda presentarse o haber ocurrido en el curso clínico de un paciente que padece una enfermedad principal, por ejemplo, la enfermedad principal sea un cáncer de pulmón primario, las comorbilidades pueden incluir episodios anteriores de paperas o úlcera duodenal sangrante, enfermedades como la enfermedad coronaria o neumonía neumocócica detectadas durante el diagnóstico del cáncer, o condiciones posteriores al tratamiento como diabetes, traumatismos o carcinoma de células basales. También se tiene dentro de la categoría de comorbilidad condiciones "no patológicas" como el embarazo, dietas para bajar de peso y ciertos síntomas, como náuseas. (Feinstein, 1970)

Las Enfermedades Crónicas No Transmisibles (cardiopatía, episodios cerebrovasculares, cáncer, diabetes y enfermedades respiratorias crónicas) son causadas por factores de riesgo como

hipertensión, hiperlipidemia, sobrepeso/obesidad y consumo de tabaco. La hipertensión es un factor clave en la prevalencia de cardiopatías, mientras que la mala alimentación, la inactividad física y el consumo de tabaco son factores en el aumento del sobrepeso/obesidad. El consumo de tabaco es la principal causa de muerte prevenible relacionada con cáncer y cardiopatías. Las enfermedades crónicas lideran en causas de muerte prematura y discapacidad, siendo la diabetes la mayor causante de ceguera, falla renal y amputaciones. (Robledo & Escobar, 2010)

El concepto de comorbilidad ha cambiado con el tiempo y actualmente existen dos tipos: la comorbilidad clásica, que fue definida por Alvan Feinstein en 1970, y la comorbilidad moderna o multimorbilidad, que fue adquirida en la literatura científica en los años 90 y se refiere a cualquier combinación de una enfermedad crónica con al menos una enfermedad aguda o crónica, un factor psicosocial asociado o no, o un factor somático. (Fernández & Bustos, 2016)

De acuerdo a las guías publicadas por la OMS, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) y Public Health England (PHE), las comorbilidades son ciertas condiciones de salud que son consideradas como un factor de mayor riesgo de sufrir una enfermedad grave por COVID-19. Estas condiciones incluyen: enfermedad cardiovascular, VIH/SIDA, enfermedad renal crónica, tuberculosis activa, enfermedad respiratoria crónica, hepática crónica, diabetes, cánceres con inmunosupresión directa, cánceres sin inmunosupresión directa, pero con posible inmunosupresión causada por el tratamiento, trastornos neurológicos crónicos, trastornos de células falciformes, consumo de tabaco fumado y obesidad severa con un índice de masa corporal igual o mayor a 40 e hipertensión. (OMS,2020; OPS, 2021)

III. MÉTODO

3.1 Tipo de investigación

El estudio es de enfoque cuantitativo porque se necesita medir usando la estadística y fórmulas matemáticas; el diseño es no experimental porque no se manipula deliberadamente la variable, es decir, se observan y registran las situaciones ya existentes; la investigación es transversal porque se va a recopilar datos en un momento único; es de diseño transversal descriptivo porque se busca especificar las propiedades importantes de personas, grupos, comunidades o cualquier otro fenómeno que sea sometido al análisis, es un estudio retrospectivos porque se indaga sobre hechos ocurridos en el pasado y observacional porque se adquiere información por medio de la observación directa y el registro de fenómenos, pero sin ejercer ninguna intervención. (Hernández et al., 2014)

3.2 *Ámbito temporal y espacial*

3.2.1 *Ámbito espacial*

El estudio de investigación se desarrollará en el laboratorio de hematología en las instalaciones del hospital II-I de Moyobamba, ubicado en la Av. Grau, Moyobamba 22001 en el distrito de Moyobamba, en su provincia homónima ubicada en el departamento de San Martín en la región selva, al norte del Perú.

3.2.2 *Ámbito temporal*

El estudio de investigación se desarrollará desde el mes de enero hasta octubre del 2022.

3.3 Variables

Variable dependiente

- COVID-19

Variable independiente

- Índice Neutrófilo / Linfocito (INL)

Características demográficas

- Género
- Edad
- Comorbilidad

Tabla 2*Matriz de operacionalización de variables*

Variable	Definición conceptual	Dimensión	Indicadores	Instrumento
COVID-19	Es una enfermedad infecciosa provocada por el virus SARS-CoV-2.	Positivo Negativo	RT-PCR Sars Cov2 (Covid 19) Antígeno	Base de datos Hospital II-I Moyobamba
Índice Neutrófilo / Linfocito	Es el cociente entre el número absoluto de neutrófilos y número absoluto de linfocitos.	mm ³	Punto de corte	Base de datos Hospital II-I Moyobamba
Género	El género se refiere a los roles, las características y oportunidades definidos por la sociedad que se consideran apropiados para los varones y las mujeres.	Si No	Femenino Masculino	Base de datos Hospital II-I Moyobamba
Edad	Característica de la población agrupado por grupo etario.	Años	Menor de 18 años 18 a 40 años 41 a 60 años 61 a 80 años Mayor de 80 años	Base de datos Hospital II-I Moyobamba
Comorbilidad	Son ciertas condiciones de salud que son consideradas como un factor de mayor riesgo de sufrir una enfermedad grave por COVID-19	Si No	Asma Diabetes Edema pulmonar Enfermedad respiratoria crónica Hipertensión arterial VIH Puerpera Sífilis Obesidad Fibrosis pulmonar, otros.	Base de datos Hospital II-I Moyobamba

3.4 Población y muestra

3.4.1 Población

La población está conformada por la base de datos en los cuales se recopilaron aproximadamente 183 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de COVID-19 mediante PCR y/o antigénicas y síntomas de infección, durante el periodo de enero 2022 hasta octubre del mismo año en el Hospital II-I Moyobamba.

3.4.2 Muestra

La muestra estaba conformada por una base de datos de 172 personas que se atendieron en el área COVID y cumplieron con todos los requisitos de la investigación.

Criterios de inclusión:

- Pacientes que fueron atendidos en el área COVID del Hospital II-I Moyobamba.
- Pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19 mediante pruebas moleculares.
- Pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19 mediante pruebas antigénicas.
- Pacientes con síntomas de infección por COVID-19, según informe de la historia clínica.
- Pacientes con comorbilidades: Obesidad, hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad pulmonar crónica, asma, insuficiencia renal crónica y otros.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que no tengan diagnóstico de COVID-19.
- Pacientes con diagnóstico de COVID-19 que tengan la información incompleta.

3.5 Instrumentos

Se elaborará una ficha de recolección de datos que contara con tres partes: En la primera parte se consideraran las características de la población estudiada (edad, género, severidad de la enfermedad y factores de riesgo). La segunda parte se encontrará el Índice neutrófilo/ linfocito (Índice neutrófilo/ linfocito, tomados del hemograma de ingreso) y finalmente una tercera parte que corresponde a la condición de egreso (Alta hospitalaria o fallecidos).

3.5.1 Confiabilidad del instrumento

El instrumento es un cuadro creado por la investigadora en la cual se recolecta toda la información en relación a las variables que se medirá y así puedan ser objetivos cumpliendo la realización del estudio.

3.5.2 Unidad de análisis

Datos de las historias clínicas de los pacientes diagnosticados con COVID-19.

3.6 Procedimientos

Después de obtener la carta de autorización directoral con atención del jefe de la Unidad de Docencia e Investigación del Hospital de Moyobamba, se procederá con la recolección de base de datos.

Fase 1:

El proyecto se presentará a las autoridades correspondientes para la aprobación, coordinación y entrega de la base de datos por parte del área de Epidemiología del Hospital II-I Moyobamba.

Fase 2:

Obtención de la base de datos de todos los pacientes confirmados con COVID-19 del Hospital II-I Moyobamba correspondiente al periodo de enero a octubre del 2022.

Fase 3:

Procesamiento de la base de datos, ingreso de los datos en el programa informático SPSS V.26.0

3.7 Análisis de datos

Los datos se procesarán inicialmente en el programa Microsoft Excel y luego serán ingresados al programa estadístico SPSS V26.0 en español para su tabulación y análisis.

Se calcularán la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN con su respectivo IC al 95%; construyendo la curva ROC para conocer la exactitud pronostica del INL en la predicción de severidad en pacientes COVID-19.

Se analizará las características de la población.

3.8 Consideraciones éticas

El presente trabajo de investigación cuenta con la autorización del Director del Hospital II-1 de Moyobamba para acceder y obtener la base de datos necesaria para el estudio. (Anexo F)

IV. RESULTADOS

La presente investigación tuvo en total 172 historias clínicas que solo cumplieron los criterios de inclusión – exclusión; luego se continuó a evaluar los datos obtenidos para determinar el punto de corte del índice neutrófilo/ linfocito (INL) como factor pronóstico de severidad en pacientes con COVID-19 y los objetivos específicos con respecto al género más frecuente, como también la relación de edad según el índice, la comorbilidad más frecuente y el grupo etario con mayor frecuencia de muerte según el índice neutrófilo/ linfocito (INL) en los pacientes con COVID-19 del Hospital II – I de Moyobamba, ubicada en el departamento de San Martín en la región selva del Perú, desde el mes de enero hasta octubre del 2022.

En la población de estudio se encontró predominancia del género femenino con 62,2% y el 37,8% masculino como indica el anexo B, asimismo, el 19,2% fueron personas adultas mayores, el 8,1% presentó hipertensión, el 4,1% presentó diabetes mellitus, el 7,6% fueron gestantes, también se observa que el 11% de la población de estudio falleció a causa de la COVID-19.

El grupo de estudio fue muy variado, hubo edades que fluctuaron desde 1 año hasta los 94 años representando los valores extremos de la población estudiada teniendo un promedio de 41,02 años. Respecto a los linfocitos, este ha tenido un valor mínimo de $0,05 \cdot 10^3/\text{ul}$; para el caso de neutrófilos, su valor máximo alcanzado fue $37,53 \cdot 10^3/\text{ul}$ y para el caso del índice, este ha tenido un valor máximo de $97,40 \cdot 10^3/\text{ul}$, estos datos se encuentran en el anexo C.

Mediante el estudio se encontró el área bajo la curva (ABC) de 0,711 el punto de corte idóneo fue $>3,84 \cdot 10^3/\text{ul}$ para que el índice neutrófilo/ linfocito (INL) pueda ser un factor pronóstico de severidad en pacientes con COVID-19 , tuvo una sensibilidad 94,1% que indica la probabilidad que el resultado del Índice neutrófilo/linfocito sea superior al punto de corte si el

paciente presentó COVID-19 severo, con 42,9% de especificidad es la probabilidad que el resultado del Índice neutrófilo/linfocito sea inferior al punto de corte si el paciente no presentó COVID-19 severo, el valor predictivo positivo fue 28,53% esto muestra la probabilidad que los pacientes hayan presentado COVID-19 severo dado que tuvieron un resultado del Índice neutrófilo/ linfocito superior al punto de corte y valor predictivo negativo de 96,78% es la probabilidad que el paciente no haya presentado COVID-19 severo dado que el resultado del Índice neutrófilo/ linfocito fue inferior al punto de corte, los datos se encuentran en Tabla 3, además este resultado obtuvo una significancia $<0,05$.

Tabla 3

Punto de corte, sensibilidad, especificidad y valores predictivos del INL

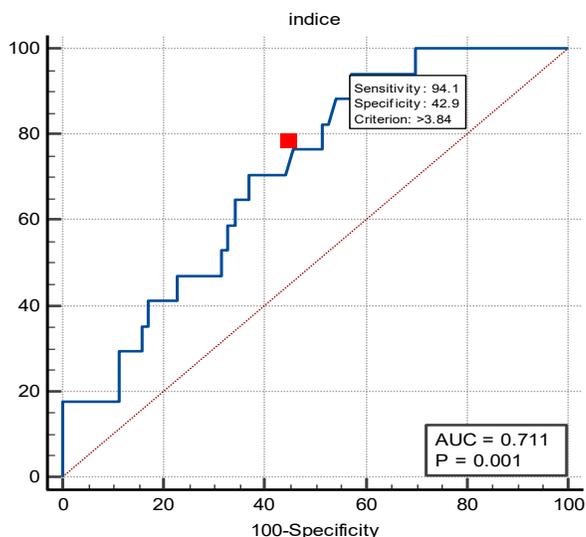
Área	Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	Significancia asintomática	95% de intervalo de confianza asintomático	
							Límite inferior	Límite superior
,711	$>3,84$ $10^3/\text{ul}$	94,1 %	42,9 %	28,53 %	96,78%	0,001	0,604	0,803

Nota: Valor predictivo positivo (VPP) y Valor predictivo negativo (VPN). La unidad $10^3/\text{ul}$ significa que hay 1.000 partículas por microlitro. Fuente Propia del Investigador.

Se muestra una representación gráfica del área bajo la curva del Índice neutrófilo/ linfocito (INL) en la Figura 2 y ambos ejes del gráfico incluyen valores entre 0 y 1 (0% a 100%). Asimismo, la línea trazada desde el punto 0,0 al punto 1,1 recibe el nombre de diagonal de referencia, o línea de no-discriminación.

Figura 2

Área bajo la curva del índice neutrófilo – linfocito



Nota: AUC (Área bajo la curva), P (Significancia), Fuente Propia del Investigador.

Luego de hallar al punto de corte del índice neutrófilo/ linfocito (INL) se evidencia que el 80% del género masculino presentan mayor índice de severidad $\text{INL} \geq 3,85 \cdot 10^3/\text{ul}$ y 53,3% del género femenino presentaron un índice $\geq 3,85 \cdot 10^3/\text{ul}$ con valor de significancia P (p: 0,001) como se visualiza en la Tabla 4.

Tabla 4

Descripción de género de acuerdo al INL

Género	INL		Total	P
	$\leq 3,84 \cdot 10^3/\text{ul}$	$\geq 3,85 \cdot 10^3/\text{ul}$		
Masculino	13 (20,0%)	52 (80,0%)	65 (100,0%)	0,001
Femenino	50 (46,7%)	57 (53,3%)	107 (100,0%)	

Nota: INL (índice neutrófilo/ linfocito), P (Significancia). La unidad $10^3/\text{ul}$ significa que hay 1.000 partículas por microlitro. Fuente Propia del Investigador.

De acuerdo a los datos obtenidos se visualiza el incremento de porcentajes en pacientes que tienen un INL $\geq 3,85 \cdot 10^3/\text{ul}$ en el grupo etario mayor a 60 años (73,1%) y mayor a 80 años (94,4%), con significancia P (p: 0,004) en la Tabla 5; la relación entre la edad y el índice, es la probabilidad que, mientras la edad avanza puede tener un COVID-19 severo por un INL $\geq 3,85 \cdot 10^3/\text{ul}$ porque la mejoría clínica fue predicha por una edad más joven.

Tabla 5

Descripción de grupos etarios de acuerdo al INL

Grupo etario	INL		Total	P
	$\leq 3,84 \cdot 10^3/\text{ul}$	$\geq 3,85 \cdot 10^3/\text{ul}$		
Menor de 18 años	12 (40,0%)	18 (60,0%)	30 (100,0%)	0,004
18 a 40 años	32 (45,7%)	38 (54,3%)	70 (100,0%)	
41 a 60 años	11 (39,3%)	17 (60,7%)	28 (100,0%)	
61 a 80 años	7 (26,9 %)	19 (73,1%)	26 (100,0%)	
Mayor de 80 años	1 (5,6 %)	17 (94,4%)	18 (100,0%)	

Nota: INL (índice neutrófilo/ linfocito), P (Significancia). La unidad $10^3/\text{ul}$ significa que hay 1.000 partículas por microlitro. Fuente Propia del Investigador.

En base a los datos obtenidos la comorbilidad más frecuente fue ser adulto mayor con 66,7% teniendo un INL $\geq 3,85 \cdot 10^3/\text{ul}$ con significancia p (0,012) y la hipertensión arterial con 85,7% con una significancia p (0,001) en la Tabla 6. Según los datos el adulto mayor y ser gestante son comorbilidades, pero algunos autores los consideran como la población de mayor riesgo para padecer un COVID-19 severo, también otros autores consideran la hipertensión arterial y obesidad como factores de riesgo, ya que, causan enfermedades crónicas no transmisibles, ante la

discrepancia la OMS considera ciertas comorbilidades como un factor de mayor riesgo de sufrir una enfermedad grave por COVID-19, se encuentran la hipertensión arterial y obesidad como en el presente estudio a excepción del adulto mayor y ser gestante.

Tabla 6

Descripción de comorbilidad de acuerdo al INL

Comorbilidad	INL		Total	P
	$\leq 3,84 \cdot 10^3/\text{ul}$	$\geq 3,85 \cdot 10^3/\text{ul}$		
Adulto mayor	11 (33.3%)	22 (66.7%)	33 (100.0%)	0,012
Asma	1 (100.0%)	0 (0.0%)	1 (100.0%)	0,861
Diabetes	2 (28.6%)	5 (71.4%)	7 (100.0%)	0,788
Edema pulmonar	0 (0.0%)	2 (100.0%)	2 (100.0%)	0,505
Enfermedad respiratoria crónica	1 (50.0%)	1 (50.0%)	2 (100.0%)	0,311
Gestante	7 (53.8%)	6 (46.2%)	13 (100.0%)	0,662
Hipertensión arterial	2 (14.3%)	12 (85.7%)	14 (100.0%)	0,001
VIH	1 (20.0%)	4 (80.0%)	5 (100.0%)	0,904
Ninguna	35 (38.9%)	55 (61.1%)	90 (100.0%)	1.065
Puérpera	2 (100.0)	0 (0.0%)	2 (100.0)	0,772
Sífilis	0 (0.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	0,128
Obesidad	1 (100.0%)	0 (0.0%)	1 (100.0%)	0,071
Fibrosis pulmonar	0 (0.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	0,992

Nota: INL (índice neutrófilo/ linfocito), P (Significancia). La unidad $10^3/\text{ul}$ significa que hay 1.000 partículas por microlitro. Fuente Propia del Investigador.

El grupo etario que tuvo mayor frecuencia de muerte fueron > 60 años estos con un índice superior al punto de corte ($\geq 3,85 \cdot 10^3/\text{ul}$) se puede visualizar en la Tabla 7 que el incremento de fallecidos se atribuye según avanza la edad de la persona infectada, porque < 40 años no presentaron datos de fallecidos por más que se tenga casos con un INL $\geq 3,85 \cdot 10^3/\text{ul}$ con un valor de significancia P (p: 0,002).

Tabla 7

Descripción de grupo etario y condición de egreso de acuerdo al INL

Grupo etario	Condición de egreso	INL		Total	P
		$\leq 3,84 \cdot 10^3/\text{ul}$	$\geq 3,85 \cdot 10^3/\text{ul}$		
Menos de 18 años	Alta hospitalaria	10 (40%)	15 (60%)	25 (100%)	0,002
	Fallecido	1 (100%)	0 (0%)	1 (100%)	
	Transferido	1 (25%)	3 (75%)	4 (100%)	
18 a 40 años	Alta hospitalaria	31 (48%)	33 (52%)	64 (100%)	
	Alta voluntaria	0 (0%)	2 (100%)	2 (100%)	
	Referido	1 (100%)	0 (0%)	1 (100%)	
	Transferido	0 (0%)	3 (100%)	3 (100%)	
41 a 60 años	Alta hospitalaria	7 (39%)	11 (61%)	18 (100%)	
	Fallecido	1 (50%)	1 (50%)	2 (100%)	
	Transferido	3 (38%)	5 (63%)	8 (100%)	
61 a 80 años	Alta hospitalaria	3 (38%)	5 (63%)	8 (100%)	
	Alta voluntaria	1 (100%)	0 (0%)	1 (100%)	
	Fallecido	1 (11%)	8 (89%)	9 (100%)	
	Referido	0 (0%)	1 (100%)	1 (100%)	
	Transferido	2 (29%)	5 (71%)	7 (100%)	
Mayor de 80 años	Alta hospitalaria	1 (17%)	5 (83%)	6 (100%)	
	Fallecido	0 (0%)	7 (100%)	7 (100%)	
	Transferido	0 (0%)	5 (100%)	5 (100%)	

Nota: INL (índice neutrófilo/ linfocito), P (Significancia). La unidad $10^3/\text{ul}$ significa que hay 1.000 partículas por microlitro. Fuente Propia del Investigador.

V. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Los resultados obtenidos en el presente estudio nos indica que el área bajo la curva (AUC) del Índice de Neutrófilos/Leucocitos (INL) fue 0,711 el cual tiene una buena capacidad discriminativa, y el valor del punto de corte para predecir la severidad en pacientes con COVID-19 fue $>3,84 \cdot 10^3/\text{ul}$ con una sensibilidad 94,1%, especificidad 42,9%, valor predictivo positivo 28,53% y valor predictivo negativo 96,78% con significancia <0.05 p (0.001). Además, se obtuvo que aquellos que ingresaron con un índice superior al punto de corte es decir $\geq 3,85 \cdot 10^3/\text{ul}$ tenía un OR: 12 es decir 12 veces más riesgo de evolucionar a una COVID-19 severo como se visualiza en el anexo D, estos resultados son similares a los de otros estudios que han utilizado el INL como factor pronóstico de severidad en pacientes con COVID-19, por ejemplo, un estudio publicado por Escobar y Sobarzo (2022) en Paraguay, encontraron que el INL fue un factor pronóstico para definir la gravedad en pacientes con COVID-19 con un punto de corte >3 , otro estudio publicado por Basbus y colaboradores (2020) encontraron que un $\text{INL} \geq 3$ está asociado a una evolución desfavorable en pacientes con COVID-19, así como también el estudio de Aparicio Ramírez (2021) tomó como positivo el valor del $\text{INL} >3,3$ para establecer que existe asociación significativa entre el índice neutrófilo/ linfocito y la severidad de los pacientes, al igual Liu y colaboradores (2020) obtuvieron que los pacientes con edad ≥ 50 años y un $\text{INL} \geq 3,13$ facilitaban la enfermedad grave, esto evidencia la potencial utilidad del INL como factor pronóstico de severidad en pacientes con COVID-19.

En comparación con el estudio de Cabrera Ortiz (2020), son similares en cuanto al uso del INL como factor pronóstico de severidad en pacientes con COVID-19, a pesar de tener otro fin, sin embargo, los puntos de corte son diferentes ($>3,84$ en mi estudio vs $9,667$ en el estudio de Cabrera) y los valores OR (odds ratio) son similares (12 veces mayor riesgo en mi estudio vs 12.73

en el estudio de Cabrera). Es posible que la disparidad se deba a las diferentes poblaciones estudiadas (Azab et. al. 2014) o en los métodos de análisis utilizados. Pero cabe recalcar que tanto Cabrera Ortiz (2020) como Carpio y colaboradores (2020) describen valores más elevados de INL para el grupo de pacientes que fallecieron en comparación a los que tuvieron una buena evolución clínica. También Jimeno y colaboradores (2021) informa que, la elevación del INL fue significativamente en los pacientes que fallecieron en comparación con el resto ($p = 0,007$), por lo tanto, la elevación del INL en el grupo de pacientes que fallecieron concuerda con el presente estudio.

En cuanto al género, el grupo masculino presentaron mayor índice de severidad, 52 pacientes (80.0%) $\text{INL} \geq 3,85 \cdot 10^3/\text{ul}$ con valor de significancia P ($p: 0,001$) OR: 5.716 (IC: 95%; 1,837 – 17,780) coincidiendo con el estudio de Liu y colaboradores (2020), porque encuentran una mayor incidencia de enfermedad grave en el grupo masculino. En ambos estudios, se encuentra una relación entre los niveles elevados de INL y un mayor riesgo de caída clínica.

En cuanto a la edad es importante la relación del INL, se desgregó la edad en grupos etarios para conocer si verdaderamente la edad junto al $\text{INL} \geq 3,85 \cdot 10^3/\text{ul}$ es un factor de riesgo de severidad en pacientes con COVID-19, por tal motivo se analizó en la Tabla 5 y se evidenció el incremento de porcentajes en pacientes que tienen un $\text{INL} \geq 3,85 \cdot 10^3/\text{ul}$, el grupo etario que resaltó con 94,4% fueron los >80 años y los >60 años tuvieron un 73,1%, teniendo un valor de significancia P ($p: 0,004$), el estudio concuerda con Liu y colaboradores (2020) observaron que pacientes con edad ≥ 50 favorecía una enfermedad severa, al igual que en el estudio de Jimeno y colaboradores (2020) demostraron que aquellos con peores resultados eran de mayor edad ($p= 0,002$) y presentaban un INL significativamente mayor al ingreso ($p: 0,001$). Entonces la relación de la edad avanzada junto al INL superior al punto de corte $\geq 3,85 \cdot 10^3/\text{ul}$ influye a tener un

pronóstico de severidad en pacientes con COVID-19 porque la mejoría clínica fue predicha por una edad más joven con una significancia estadística aceptable $p (<0,05)$.

En cuanto a la comorbilidad, fue mayor la población que no presentó comorbilidades con un 52,3% (90 pacientes) se encuentra en el anexo B, el ser adulto mayor fue considerado como comorbilidad con 66.7% (22 pacientes) con un INL $\geq 3,85 \cdot 10^3/\text{ul}$, también el ser gestante es considerado como comorbilidad dentro de la data obtenida, pero hay una discrepancia en base a esta clasificación, ya que, la Organización Mundial de la Salud (OMS) no menciona específicamente que ser adulto mayor y estar gestando sean consideradas comorbilidades. Sin embargo, la OMS reconoce que las personas mayores y las mujeres embarazadas tienen un mayor riesgo de complicaciones graves de enfermedades como COVID-19 debido a sus sistemas inmunológicos y otros factores médicos subyacentes. Por lo tanto, estos grupos son considerados como grupos de mayor riesgo y requieren una atención médica adicional durante pandemias (OMS, 2021). Continuando, la hipertensión arterial fue la comorbilidad más frecuente con 85,7% (12 pacientes) $p (<0,001)$ según el INL $\geq 3,85 \cdot 10^3/\text{ul}$ en la Tabla 6, de acuerdo al dato anterior el estudio concuerda con Escobar y colaboradores (2020), quienes determinaron que la hipertensión arterial y obesidad fueron factores de riesgo para desarrollar la forma grave de COVID-19. A diferencia del estudio de Jimeno y colaboradores (2020) menciona que la enfermedad cardiovascular se asoció significativamente con la muerte, mientras que en el estudio de Cabrera (2020) las comorbilidades no resultaron estadísticamente significativas, siendo la comorbilidad más frecuente en presentación diabetes tipo 2.

Se obtuvo que el grupo etario > 60 años tuvo mayor frecuencia de fallecidos con 89%, estas personas tenían un índice superior al punto de corte establecido de $\geq 3,85 \cdot 10^3/\text{ul}$, lo cual indica un riesgo elevado de fallecimiento. En cuanto a los resultados de otros autores, Jimeno encontró

que la edad y la relación neutrófilos/linfocitos (NLR) pico se asociaron significativamente con la muerte. Cabrera informó que la edad media de fallecimiento en hombres fue de 57.04 años, mientras que en mujeres fue de 47.5 años. Carpio observó una mayor mortalidad en personas de edad avanzada. Basbus descubrió que un $NLR \geq 3$ se asoció con el desarrollo de COVID-19 grave independientemente de la edad y la presencia de hipertensión. Liu concluyó que los pacientes mayores de 50 años con un $NLR \geq 3.13$ tenían un alto riesgo de desarrollar una enfermedad crítica y necesitaban soporte respiratorio invasivo. En resumen, estos estudios respaldan la asociación entre la edad avanzada, la relación neutrófilos/linfocitos y un mayor riesgo de complicaciones graves y mortalidad en pacientes con COVID-19.

En general, los resultados obtenidos en la presente investigación determinan que el INL es un factor pronóstico de severidad en pacientes con COVID-19 del Hospital de Moyobamba, que fueron ingresados durante el periodo de enero a octubre del 2022, y es posible utilizar un punto de corte $>3,84$ para predecir la severidad en estos pacientes. Además, se puede observar que la muerte está relacionada con la edad avanzada, sexo, hipertensión preexistente ajustado por el INL, es importante tener en cuenta estas relaciones al momento de evaluar a los pacientes con COVID-19, también se debe tener en cuenta que los resultados son específicos para la población estudiada y pueden variar en otras poblaciones.

VI. CONCLUSIONES

6.1. Se determinó el punto de corte del índice neutrófilo/ linfocito (INL) al construir la curva ROC se obtuvo un índice $>3,84 \cdot 10^3/\text{ul}$ (IC: 95%; 0,604 – 0,803), sensibilidad 94,1%, especificidad 42,9%, VPN 96,78% y VPP 28,53% con una significancia p (0,001) para distinguir un pronóstico severo de COVID-19 en el Hospital de Moyobamba.

6.2. Se identificó al género con mayor frecuencia en presentar un índice superior al punto de corte ($\text{INL} \geq 3,85 \cdot 10^3/\text{ul}$), el grupo masculino con 80% quienes tenían mayor probabilidad en desarrollar COVID-19 severo, con valor de significancia P (p: 0,001).

6.3. Se halló la relación de edad según el índice, hubo un incremento de porcentajes en pacientes que tuvieron un $\text{INL} \geq 3,85 \cdot 10^3/\text{ul}$ entre ellos > 80 años (94,4%) y > 60 años (73,1%), tienen probabilidad de un desarrollo severo de COVID-19, a diferencia de la edad más joven que tuvieron mejoría clínica con un valor de significancia P (p: 0,004).

6.4. Se identificó a la comorbilidad más frecuente según el $\text{INL} \geq 3,85 \cdot 10^3/\text{ul}$, es decir, de aquellos pacientes con mayores complicaciones, fue la hipertensión arterial con un 85,7% P (p: 0,001).

6.5. Respecto al grupo etario con mayor frecuencia de fallecidos (89%) fueron mayores de 60 años, este grupo etario tuvo un índice mayor al punto de corte ($\text{INL} \geq 3,85 \cdot 10^3/\text{ul}$), con una significancia P (p: 0,002).

VII. RECOMENDACIONES

7.1. Considerar el INL como una herramienta útil para la identificación temprana de pacientes con COVID-19 severo y su posible derivación a cuidados intensivos.

7.2. Realizar una evaluación más exhaustiva al género masculino que presentan síntomas de COVID-19 y monitorear su INL, ya que tienen mayor probabilidad de desarrollar COVID-19 severo.

7.3. Dar mayor seguimiento y monitoreo a los pacientes mayores de 60 años, especialmente aquellos con comorbilidades como hipertensión arterial, ya que tienen mayor probabilidad de presentar un $\text{INL} \geq 3,85 \cdot 10^3/\text{ul}$ y desarrollar COVID-19 severo.

7.4. Realizar esfuerzos adicionales para controlar la hipertensión arterial en pacientes con COVID-19, porque esta condición puede contribuir significativamente a un aumento en el INL y a la severidad de la enfermedad.

7.5. Considerar la importancia del monitoreo del INL en la evaluación de la gravedad de COVID-19 en pacientes mayores de 60 años y en aquellos con comorbilidades, con el fin de tomar decisiones clínicas más adecuadas.

VIII. REFERENCIAS

- Aleem, A., Akbar Samad, A. B., & Slenker, A. K. (2022). *Emerging Variants of SARS-CoV-2 And Novel Therapeutics Against Coronavirus (COVID-19)*. In StatPearls. StatPearls Publishing. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34033342/>
- Aparicio Ramírez, J. A. (2021). *Índice neutrofilo/linfocito como predictor severidad en pacientes con sospecha de COVID-19 en el Hospital General de Zona IMSS 1 de Aguascalientes*. Universidad Autónoma de Aguascalientes. <http://bdigital.dgse.uaa.mx:8080/xmlui/handle/11317/1981>
- Ávila de Tomás J.F. (2020). *Coronavirus COVID-19, patogenia, prevención y tratamiento*. (4ta ed.) Leioa; Salusplay. <https://evidencia.com/wp-content/uploads/2020/03/CORONAVIRUS-COVID-19-4%C3%82%C2%AA-Ed-18.03.2020.pdf>
- Azab, B., Camacho-Rivera, M., & Taioli, E. (2014). *Average values and racial differences of neutrophil lymphocyte ratio among a nationally representative sample of United States subjects*. *PloS one*, 9(11), e112361. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0112361>
- Basbus, L., Lapidus, MI, Martingano, I., Puga, MC, & Pollán, J. (2020). Índice neutrófilo-linfocito como factor pronóstico de COVID-19. *Medicina (Buenos Aires)*, 80, 31-36 [Archivo PFD]. <http://www.scielo.org.ar/pdf/medba/v80s3/v80s3a05.pdf>
- Berrocal Huamani, N., Nuñez Arotoma, M. E., Orosco Gavilán, J. C., Llaque Quiroz, P. B., & Lizana Medrano, M. (2020). Confirmed cases and mortality from COVID-19 in South

- America: A comparative analysis per million inhabitants. *Puriq*, 2(3), 209–221.
<https://doi.org/10.37073/puriq.2.3.95>
- Cabrera Ortiz, A. (2020). *Índice neutrófilo-linfocito como factor de riesgo de mortalidad en pacientes con covid-19 del servicio de medicina interna en el hospital general de JILOTEPEC en el periodo del 1º julio 2020 al 31 octubre 2020*. [Tesis, Universidad Autónoma del Estado de México]. <http://hdl.handle.net/20.500.11799/110862>
- Canchari, C. R. A., Chuquineyra, B. S. C., & Bustamante, S. G. C. (2020). Asociación entre la pandemia de COVID-19 y las tendencias de búsqueda en internet en Latinoamérica. *Revista Cubana de Información en Ciencias de la Salud (ACIMED)*, 31(4), 1-20.
<https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=101287>
- Carpio-Orantes, Luis del, García-Méndez, Sergio, & Hernández-Hernández, Sara N. (2020). Índices neutrófilo/linfocito, plaqueta/linfocito e inmunidad/inflamación sistémica en pacientes con neumonía por COVID-19. *Gaceta médica de México*, 156(6), 537-541.
<https://doi.org/10.24875/gmm.20000485>
- CENEPRED (Centro Nacional de Estimación, Prevención y Reducción del Riesgo de Desastres. (2021), *Escenario de riesgo por COVID-19 ciudad de Trujillo, provincia de Trujillo, Departamento de La Libertad* [Archivo PFD].
https://sigrid.cenepred.gob.pe/sigridv3/storage/biblioteca/10517_escenario-de-riesgo-por-covid-19-para-la-ciudad-de-trujillo-provincia-de-trujillo-departamento-de-la-libertad.pdf

- Chen, Y., Liu, Q. y Guo, D. (2020). Coronavirus emergentes: estructura del genoma, replicación y patogénesis. *Revista de virología médica*, 92(4), 418-423. <https://doi.org/10.1002/jmv.25681>
- Chilamakuri, R., & Agarwal, S. (2021). COVID-19: Characteristics and Therapeutics. *Cells*, 10(2), 206. <https://doi.org/10.3390/cells10020206>
- Ciccullo, A., Borghetti, A., Zileri Dal Verme, L., Tosoni, A., Lombardi, F., Garcovich, M., Biscetti, F., Montalto, M., Cauda, R., Di Giambenedetto, S., & GEMELLI AGAINST COVID Group (2020). Neutrophil-to-lymphocyte ratio and clinical outcome in COVID-19: a report from the Italian front line. *International journal of antimicrobial agents*, 56(2), 106017. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106017>
- Cui, J., Li, F., & Shi, Z. L. (2019). Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*, 17(3), 181-192. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9>
- Escobar, Gerson, Matta, Javier, Taype, Waldo, Ayala, Ricardo, & Amado, José. (2020). Características Clínicoepidemiológicas de pacientes fallecidos por COVID-19 en un Hospital Nacional de Lima, Perú. *Revista de la Facultad de Medicina Humana*, 20(2), 180-185. <https://dx.doi.org/10.25176/rfmh.v20i2.2940>
- Escobar-Salinas, J. S., & Sobarzo-Vysokolan, P. M. B. (2022). Índice neutrófilo-linfocito como predictor de desarrollo de neumonía grave por SARS-CoV-2 en el Hospital Nacional. *Revista Virtual de la Sociedad Paraguaya de Medicina Interna*, 9(1), 55-61. <https://doi.org/10.18004/rvspmi/2312-3893/2022.09.01.55>

- Faria, S. S., Fernandes, P. C., Jr, Silva, M. J., Lima, V. C., Fontes, W., Freitas-Junior, R., Eterovic, A. K., & Forget, P. (2016). *The neutrophil-to-lymphocyte ratio: a narrative review. Ecancermedicalscience*, 10, 702. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2016.702>
- Feinstein, A.R. (1970). The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *Journal of chronic diseases*, 23(7), 455–468. doi:10.1016/0021-9681(70)90054-8. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(70\)90054-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(70)90054-8)
- Fernández-Niño, J. A., & Bustos-Vázquez, E. (2016). Multimorbilidad: bases conceptuales, modelos epidemiológicos y retos de su medición. *Biomédica*, 36(2), 188-203. <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v36i2.2710>
- Gil, R., Bitar, P., Deza, C., Dreyse, J., Florenzano, M. & Ibarra, C. (2021). Cuadro clínico del COVID-19. *Revista Médica Clínica las Condes*; 32(1), 20-29. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864020300912>
- Hernández-Sampieri, R., Fernández-Collado, C. y Baptista-Lucio, P. (2014). *Selección de la muestra*. En Metodología de la Investigación (6ª ed.). McGraw-Hill.
- Jimeno, S., Ventura, P. S., Castellano, J. M., García-Adasme, S. I., Miranda, M., Touza, P., ... & López-Escobar, A. (2021). Prognostic implications of neutrophil-lymphocyte ratio in COVID-19. *European journal of clinical investigation*, 51(1), e13404. <https://doi.org/10.1111/eci.13404>
- Kim, D., Lee, J. Y., Yang, J. S., Kim, J. W., Kim, V. N., & Chang, H. (2020). The architecture of SARS-CoV-2 transcriptome. *Cell*, 181(4), 914-921. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.011>

- Kontrolab. (2018). *Manual del operador del Analizador de Hematología Automático*. [Archivo PDF]. <https://desego.com/wp-content/uploads/2018/09/MANUAL-DE-USUARIO-3H.pdf>
- Liu, J., Liu, Y., Xiang, P., Pu, L., Xiong, H., Li, C., ... & Wang, X. (2020). Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *Journal of translational medicine*, 18(1), 1-12. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02374-0>. <https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-020-02374-0#citeas>
- Liu, Y., Du, X., Chen, J., Jin, Y., Peng, L., Wang, H. H., ... & Zhao, Y. (2020). Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *Journal of Infection*, 81(1), e6-e12. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.002>
- Mittal, A., Manjunath, K., Ranjan, R. K., Kaushik, S., Kumar, S., & Verma, V. (2020). COVID-19 pandemic: Insights into structure, function, and hACE2 receptor recognition by SARS-CoV-2. *PLOS pathogens*, 16(8), e1008762. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008762>
- OMS (Organización Mundial de la Salud) Geo-Hub COVID-19, (2021), *Information System for the Region of the Americas*. <https://paho-covid19-response-who.hub.arcgis.com/>
- OMS (Organización Mundial de la Salud). (2020). *Information note on COVID-19 and NCDs*. Ginebra: OMS, 2020. <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-and-ncds>
- OMS (Organización Mundial de la Salud). (2021). *Información básica sobre la COVID-19*. <https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19>

OMS (Organización Mundial de la Salud). (2021). *Manejo clínico de la COVID-19: orientaciones provisionales*. [Archivo PFD].

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/340629/WHO-2019-nCoV-clinical-2021.1-spa.pdf>

OMS (Organización Mundial de la Salud). (2022). *WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard*.

<https://covid19.who.int/>

OPS (Organización Panamericana de Salud). (2020). *Informe de situación COVID-19, N°1*.

Obtenido de Organización Panamericana de la Salud.

<https://iris.paho.org/handle/10665.2/52404>

OPS (Pan American Health Organization), (2021). *COVID-19 y comorbilidades en las Américas:*

Herramienta práctica para estimar la población con mayor riesgo y riesgo alto de COVID-19 grave debido a afecciones de salud subyacentes en las Américas [Archivo PFD].

<https://www.paho.org/es/documentos/covid-19-comorbilidades-americas-preguntas-frecuentes>

Palacios Ramírez, L. E. (2021). *Biomarcadores y radiografías como predictores de severidad en*

covid-19 en pacientes hospitalizados del Hospital Regional de Huacho, Enero–febrero 2021. [Tesis, Universidad Nacional José Faustino Sánchez Carrión].

<http://repositorio.unjfsc.edu.pe/handle/UNJFSC/5011>

Park, W. B., Kwon, N. J., Choi, S. J., Kang, C. K., Choe, P. G., Kim, J. Y., ... & Oh, M. D. (2020).

Virus isolation from the first patient with SARS-CoV-2 in Korea. *Journal of Korean Medical Science*, 35(7). <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e84>

- Pimentel-Nieto, D., & Morales-Carmona, F. (2010). Medicina basada en la evidencia. Intención clínica: Pronóstico. *Perinatol Reprod Hum*, 24(3), 202-206. <https://dsp.facmed.unam.mx/wp-content/uploads/2013/12/Pimentel-D.-Medicina-basada-en-la-evidencia.-Intencion-clinica-Pronostico.pdf>
- Pita Fernández, S., & Valdés Cañedo, F. A. (1997). Determinación de factores pronósticos. *Cad Aten Primaria*, 4, 26-9 [Archivo PFD]. <http://tecnicasavanzadas.sociales.uba.ar/wp-content/uploads/sites/156/2020/08/B05.01-Fernandez-et-al-2002-Determinacion-de-factores-de-pronostico-1.pdf>
- Resolución Ministerial N° 254-2020-MINSA. (2020, 05 mayo). *Documento Técnico: Manejo de personas afectadas por COVID-19 en áreas de atención crítica*. Ministerio de Salud. Obtenido de <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/558776-254-2020-minsa>
- Reyes-Vega, M. F., Soto-Cabezas, M. G., Cárdenas, F., Martel, K. S., Valle, A., Valverde, J., ... & Munayco, C. V. (2021). SARS-CoV-2 prevalence associated to low socioeconomic status and overcrowding in an LMIC megacity: A population-based seroepidemiological survey in Lima, Perú. *EClinicalMedicine*, 34. <https://doi.org/10.1016/j.eclim.2021.100801>
- Robledo, R. & Escobar, F. (2010). Las enfermedades crónicas no transmisibles en Colombia. *Bol. Observ. Salud (Colombia)*. 3(4), 1-9 [Archivo PFD]. [file:///C:/Users/USUARIO/Downloads/sinab,+17968-57895-1-CE%20\(9\).pdf](file:///C:/Users/USUARIO/Downloads/sinab,+17968-57895-1-CE%20(9).pdf)
- Sanders, W., Fritch, E. J., Madden, E. A., Graham, R. L., Vincent, H. A., Heise, M. T., Baric, R. S., & Moorman, N. J. (2020). *Comparative analysis of coronavirus genomic RNA structure*

reveals conservation in SARS-like coronaviruses. bioRxiv.
<https://doi.org/10.1101/2020.06.15.153197>

Schoeman, D., & Fielding, B. C. (2019). Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virology journal*, 16(1), 1-22. <https://doi.org/10.1186/s12985-019-1182-0>

Soumya, R. S., Unni, T. G., & Raghu, K. G. (2021). Impact of COVID-19 on the Cardiovascular System: A Review of Available Reports. *Cardiovascular drugs and therapy*, 35(3), 411–425. <https://doi.org/10.1007/s10557-020-07073-y>

Veliz Medina, RC. (2021). *Características clínico-epidemiológicas de los pacientes con COVID-19 moderado y severo a su ingreso, en el Hospital Carlos Alberto Seguin Escobedo durante el mes de marzo del año 2021, Arequipa-Perú.* [Tesis para optar título profesional de médico cirujano. Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa]. <http://hdl.handle.net/20.500.12773/12346>

Wang, M. Y., Zhao, R., Gao, L. J., Gao, X. F., Wang, D. P., & Cao, J. M. (2020). SARS-CoV-2: structure, biology, and structure-based therapeutics development. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 10, 587269. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.587269>

IX. ANEXOS

Anexo A. Matriz de consistencia

Título	Problema	Objetivos	Variables	Metodología
<p>Índice neutrófilo/ linfocito como factor pronóstico de severidad en pacientes con COVID-19, Hospital de Moyobamba, 2022.</p>	<p>Problema general</p> <p>¿Cuál es el punto de corte del índice neutrófilo/ linfocito como factor pronóstico de severidad en pacientes con COVID-19, Hospital de Moyobamba, 2022?</p> <p>Problemas específicos</p> <p>a) ¿Cuál es el género más frecuente según el índice neutrófilo/ linfocito en los pacientes con COVID-19, Hospital de Moyobamba, 2022?</p>	<p>Objetivo general</p> <p>Determinar el punto de corte del índice neutrófilo/ linfocito como factor pronóstico de severidad en pacientes con COVID-19, Hospital de Moyobamba, 2022.</p> <p>Objetivo específicos</p> <p>a) Conocer el género más frecuente según el índice neutrófilo/ linfocito en los pacientes con COVID-19, Hospital de Moyobamba, 2022.</p>	<p>Independiente</p> <p>Índice neutrófilo/ linfocito. (INL).</p> <p>Dependiente</p> <p>COVID-19.</p>	<p>El estudio es de enfoque cuantitativo, de diseño no experimental, retrospectivo, transversal, de tipo descriptivo y observacional.</p> <p>Población</p> <p>La población está conformada por la base de datos en los cuales</p>

	<p>b) ¿Cuál es la relación de edad según el índice neutrófilo/ linfocito en pacientes con COVID-19, Hospital de Moyobamba, 2022?</p> <p>c) ¿Cuál es la comorbilidad más frecuente según el índice neutrófilo/ linfocito en los pacientes con COVID-19, Hospital de Moyobamba, 2022?</p> <p>d) ¿Cuál es el grupo etario con mayor frecuencia de muerte según el índice neutrófilo/ linfocito en los pacientes con COVID-19, Hospital de Moyobamba, 2022?</p>	<p>b) Conocer la relación de edad según el índice neutrófilo/ linfocito en pacientes con COVID-19, Hospital de Moyobamba, 2022.</p> <p>c) Identificar la comorbilidad más frecuente según el índice neutrófilo/ linfocito en los pacientes con COVID-19, Hospital de Moyobamba, 2022.</p> <p>d) Distinguir el grupo etario con mayor frecuencia de muerte según el índice neutrófilo/ linfocito en los pacientes con COVID-19, Hospital de Moyobamba, 2022.</p>	<p>se recopilaron aproximadamente 183 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de COVID-19.</p> <p>Muestra</p> <p>La muestra estaba conformada por una base de datos de 172 personas que se atendieron en el área COVID y cumplieron con todos los requisitos de la investigación.</p>
--	---	---	--

Nota: Índice neutrófilo/ linfocito (INL). Fuente Propia del Investigador.

Anexo B. Análisis descriptivo de variables

VARIABLES	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Masculino	65	37,8	37,8	37,8
Femenino	107	62,2	62,2	100,0
Total	172	100,0	100,0	
Alta hospitalaria	121	70,3	70,3	70,3
Alta voluntaria	3	1,7	1,7	72,1
Fallecido	19	11,0	11,0	83,1
Referido	2	1,2	1,2	84,3
Transferido	27	15,7	15,7	100,0
Total	172	100,0	100,0	
Adulto mayor	33	19,2	19,2	19,2
Asma	1	,6	,6	19,8
Diabetes mellitus	7	4,1	4,1	23,8
Edema pulmonar	2	1,2	1,2	25,0
Enfermedad respiratoria crónica	2	1,2	1,2	26,2
Gestante	13	7,6	7,6	33,7
Hipertensión arterial	14	8,1	8,1	41,9
VIH	5	2,9	2,9	44,8
Ninguna	90	52,3	52,3	97,1
Puérpera	2	1,2	1,2	98,3
Sífilis	1	,6	,6	98,8
Obesidad	1	,6	,6	99,4
Fibrosis pulmonar	1	,6	,6	100,0
Total	172	100,0	100,0	
Menor de 18 años	30	17,4	17,4	17,4
18 a 40 años	70	40,7	40,7	58,1
41 a 60 años	28	16,3	16,3	74,4
61 a 80 años	26	15,1	15,1	89,5
Mayor de 80 años	18	10,5	10,5	100,0
Total	172	100,0	100,0	

Nota: Fuente Propia del Investigador.

Anexo C. Estadística descriptiva de variables cuantitativas

Variables cuantitativas	Unidad	Media	D.E	Valor Absoluto Mínimo	Valor Absoluto Máximo	IC 95%
Neutrófilos absolutos	10 ³ /ul	8,18	5,36	0,58	37,53	6,95 - 9,54
Linfocitos absolutos	10 ³ /ul	1,71	1,31	0,05	8,95	1,50 - 2,09
INL (índice neutrófilo/ linfocito)	10 ³ /ul	8,59	11,76	0,28	97,40	5,20 - 9,28
Edad		41,02	25,61	1	94	34,50-61,75

Nota: Desviación Estándar (DE). El valor absoluto mínimo y máximo indican el número absoluto de los neutrófilos y linfocitos en un volumen específico de sangre, en este caso por microlitro (ul). La unidad 10³/ul significa que hay 1.000 partículas por microlitro. Fuente Propia del Investigador.

Anexo D. Estimación de riesgo (OR) de acuerdo a la condición del paciente

Razón de ventajas para:	Valor OR (Riesgo)	Intervalo de confianza de 95 %	
		Inferior	Superior
Índice ($\leq 3,84 / 3,85+$)	12.000	1.507	95.575
Comorbilidad (Si / No)	0.181	0.022	1.460
Género (Masculino / Femenino)	5.716	1.837	17.780

Nota: Odds ratio (OR). Los pacientes con un índice mayor a 3,84 tienen 12 veces mayor riesgo de tener COVID-19 severo, en comparación con los que tienen un índice inferior al punto de corte. Asimismo, los varones tienen 5.7 veces mayor riesgo de fallecer en comparación con las mujeres. Fuente Propia del Investigador.

Anexo E. Ficha de datos

<u>FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS</u>	
I. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN	
1.- DATOS PERSONALES	
Nº DE HC _____	Edad: _____ Género: F ó M
2.- DIAGNÓSTICO DE COVID-19:	RT-PCR: () PR (+): ()
3.- FACTORES DE RIESGO:	SI NO
MAYOR DE 60 AÑOS	
OBESIDAD (IMC > 30)	
HIPERTENSIÓN ARTERIAL	
DIABETES MELLITUS	
ENF. PULMONAR CRÓNICA	
INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA	
ENF. HEPÁTICA CRÓNICA	
ASMA	
OTROS	
4.- CLASIFICACIÓN CLINICA SEGÚN LA SEVERIDAD:	
LEVE	
SEVERO	
II. INDICE NEUTRÓFILO/ LINFOCITO	
HEMOGRAMA DE INGRESO	VALOR INL
NEUTRÓFILOS ABSOLUTOS	
LINFOCITOS ABSOLUTOS	_____
III. CONDICIÓN DE EGRESO:	
ESTADO:	PACIENTE DE ALTA: () PACIENTE FALLECIDO: ()

Nota: Historia clínica (HC), Femenino (F), Masculino (M), reacción en cadena de la polimerasa con retrotranscripción (RT-PCR), prueba rápida (PR). Índice neutrófilo/ linfocito (INL). Fuente Propia del Investigador.

Anexo F. Autorización para la recopilación de información del Hospital de Moyobamba.



UNIDAD DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL II-1 MOYOBAMBA

"AÑO DEL FORTALECIMIENTO DE LA SOBERANÍA NACIONAL"

Reg. N° 011-2022757027

Moyobamba, 31 de octubre 2022

CARTA N° 039-2022- DIRESA-OGESS-AM/DHII-M-UCDeI

Señora:

JISELL SULIAN LEANDRO DAMIAN

Egresada de Tecnología Médica en Laboratorio Clínico

Universidad Nacional Federico Villarreal

LIMA.-

ASUNTO : SE AUTORIZA RECOPIACIÓN DE INFORMACIÓN PARA ELABORACIÓN DE PROYECTO DE TESIS.

REFERENCIA : Solicitud S/N Exp. 011-2022547032

Reciba un saludo cordial y por el presente se comunica que, visto el documento de la referencia y contando con el visto bueno de la Dirección del Hospital II-1 Moyobamba, se **AUTORIZA** a usted en su condición de Egresado en la carrera profesional de Tecnología Médica en Laboratorio Clínico y Anatomía Patología de la Facultad de Tecnología Médica de la Universidad Nacional Federico Villarreal, pueda realizar la **recopilación de información** para la elaboración de proyecto de tesis titulado "**Índice Neutrófilo/Linfocito como factor pronóstico de severidad en pacientes con COVID-19 Hospital Moyobamba 2022**".

Asimismo, se indica que **deberá de apersonarse directamente ante la Oficina, Área y/o Servicio donde va recopilar la información mostrando el presente documento ante el Jefe o Responsable**, a fin de que le brinden las facilidades; asimismo se informa que ante su ingreso al Hospital deberá hacerlo por la Puerta N.° 01 portando su documento de identificación-DNI, su Carnet de Vacunación contra el COVID-19 (mínimo 03 dosis) y se recomienda tener en cuenta todas las medidas de bioseguridad durante su permanencia en las instalaciones de nuestra institución.

Sin otro particular, me suscribo de Usted.

Atentamente;

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL II-1 MOYOBAMBA
Dr. Alexander Pérez Távora
JEFE DE LA UNIDAD DE
CAPACITACIÓN Y DOCENCIA
C.M.P. 53310 R.N.E. 52187

C.c.
INTERESADO
UCADeI
APT/Var

Av. Grau Cára 04 – Moyobamba-San Martín
Teléfono: 042-787590 (Anexo 1052) (SAMU)-042-351806 (Anexo 1132) (Emergencia)-042-787593 Anexo (1174) (REFERENCIAS) – 042-351826
Anexo (1046) (CALL CENTER)
Correo: hospitalmoyobamba@hotmail.com