

UNIVERSIDAD PRIVADA SAN JUAN BAUTISTA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA PROFESIONAL DE TECNOLOGÍA MÉDICA
Especialidad de Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica



**“RELACIÓN ENTRE EL COCIENTE NEUTRÓFILOS-LINFOCITOS Y
GRADO DE SEVERIDAD DE COVID-19 EN PACIENTES
EVALUADOS EN EL HOSPITAL REZOLA, MINSA CAÑETE, 2020”**

TESIS

PRESENTADA POR

JULIA BEATRIZ AGUILAR HUAMANI

**PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL
DE LICENCIADA EN TECNOLOGÍA MÉDICA**

Especialidad de Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica

CHINCHA – PERÚ

2021

Asesor:

Mag. Segundo Ramos León Sandoval

AGRADECIMIENTO

Agradecemos a Dios en primer lugar de estar en este mundo.

A nuestra familia por su apoyo incondicional por habernos forjado en la persona que somos en la actualidad.

A la universidad y a nuestros maestros, personas de gran sabiduría quienes se han esforzados en transmitirnos sus conocimientos y dedicación.

DEDICATORIA

Dedico este trabajo a Dios por darnos la oportunidad de seguir viviendo y a nuestra familia quienes están a nuestro lado en todo momento, dándonos las fuerzas necesarias para continuar luchando día tras día y seguir adelante rompiendo todas las barreras que se presentan.

RESUMEN

Introducción: La pandemia por COVID-19 está causando la muerte de millones de personas a nivel global y una de las prioridades en salud es la identificación oportuna de estadíos graves en los afectados utilizando marcadores sencillos y confiables, a fin de darles un abordaje terapéutico adecuado. **Objetivo:** evaluar la relación entre el cociente neutrófilos-linfocitos (CNL) y grado de severidad de COVID-19. **Materiales y métodos:** estudio transversal en pacientes con COVID-19 atendidos en el Hospital Rezola en Cañete. Se recolectó datos de la aplicación de la ficha F100 del MINSA y se obtuvieron datos como edad, sexo, enfermedad preexistente, tratamiento y grado de severidad de COVID-19; así como datos de recuento de neutrófilos y linfocitos. **Resultados:** se evaluaron 120 personas con COVID-19, cuya edad promedio fue de 56.4. El 60% tuvo algún tipo de enfermedad preexistente y los grados de afección por COVID-19 fueron moderada con 66.7% y el resto fueron severos. Los niveles de CNL son mayores en la COVID-19 severa (mediana= 7.75) que en la forma moderada (mediana=3.99), ($p<0.05$). El punto de corte para el CNL donde alcanza una sensibilidad (67.5%), especificidad (66.3%) y razón de verosimilitud positiva (2.00) aceptable es al valor de 6.109 y alcanzando un valor de $AUC=0.650$. el CNL en escala dicotómica no está asociado al grado de severidad de la COVID-19 ($RP=1.83$, $p=0.083$); sin embargo, la presencia de enfermedad preexistente si ($RP=20.8$, $p=0.003$). **Conclusión:** el cociente neutrófilos-linfocitos en su escala categórica no se relaciona al grado de severidad de la COVID-19, pero si en la escala continua. **Palabras clave:** Cociente Neutrófilos-Linfocitos; COVID-19; Grado de severidad (DeCS)

ABSTRACT

Introduction: the COVID-19 pandemic is causing the death of millions of people globally, and one of the priorities in health is the timely identification of severity stages in those affected using markers simple and reliable, to give them an adequate therapeutic approach. **Objective:** to evaluate the relationship between the neutrophil-lymphocyte ratio (CNL) and the degree of severity of COVID-19. **Materials and methods:** cross-sectional study among patients with COVID-19 treated at the Rezola Hospital in Cañete. Data were collected from the application of the F100 form of the MINSA and data such as age, sex, pre-existing disease, treatment, and degree of severity of COVID-19 were obtained, as well as the neutrophil and lymphocyte count. **Results:** 120 people with COVID-19 were evaluated, whose average age was 56.4. 60% had some type of pre-existing comorbidity and the degrees of disease caused by COVID-19 were moderate with 66.7% and the rest of the cases classified as severe. CNL levels are higher in severe COVID-19 (median=7.75) than in moderate form (median=3.99), with significant differences ($p < 0.05$). The cut-off for the CNL where it reaches an acceptable sensitivity (67.5%), specificity (66.3%) and positive likelihood ratio (2.00) was 6.109 and reaching a value of AUC = 0.650. the CNL on a dichotomous scale is not associated with the degree of severity of COVID-19 (PR=1.83, $p=0.083$); however, the presence of preexisting disease is (PR=20.8, $p=0.003$). **Conclusion:** the neutrophil-lymphocyte ratio in its categorical scale is not related to the degree of severity of COVID-19, while in continuous scale it is.

Keywords: Neutrophil-Lymphocyte Ratio; COVID-19; Degree of severity (MeSH)

INTRODUCCIÓN

La pandemia por COVID-19 está causando la muerte de millones de personas a nivel global, y una de las prioridades en los establecimientos de salud es la identificación oportuna de estadios de gravedad en los afectados utilizando marcadores que sean sencillos y confiables de implementar, a fin de darles un abordaje terapéutico adecuado.

La pandemia por COVID-19 sigue afectando a los países ya sea crisis sociales, económicas y políticas. Por ello los países han trabajado arduamente para implementar nuevas técnicas para este virus. Con ello hicieron que haya vacunas y evite la propagación de esta enfermedad, realizando pruebas, otorgando tratamiento a los pacientes. Solo con las vacunas no van a controlar esta enfermedad también se requiere que las personas seamos conscientes en esperar un poco más para poder hacer nuestra vida normal. Las ciudades del mundo se encuentran desiertas porque las personas se quedan adentro respetando lo que el gobierno ha declarado o ya sea por elección de uno mismo.

INDICE

CARÁTULA	i
ASESOR	ii
AGRADECIMIENTO	iii
DEDICATORIA	iv
ÍNDICE	v
CAPITULO I: EL PROBLEMA	
1.1. Planteamiento del problema	7
1.2. Formulación del problema	9
1.1.1. Problema general	9
1.1.2. Problema específico	9
1.3. Justificación	10
1.4. Delimitación del área de estudio	10
1.5. Limitaciones de la investigación	11
1.6. Objetivos	12
1.6.1. Objetivo general	12
1.6.2. Objetivos específicos	12
1.7. Propósito	12
CAPITULO II: MARCO TEÓRICO	
2.1. Antecedentes bibliográficos	13
2.2. Bases teóricas	16
2.3. Marco conceptual	20
2.4. HIPOTESIS	
2.4.1. Hipótesis general	22
2.4.2. Hipótesis específicas	22
2.5. Variables	22
2.6. Definición de conceptos operacionales	23

CAPITULO III: METODOLOGIA DE LA INVESTIGACIÓN	
3.1. Diseño metodológico	25
3.1.1. Tipo de investigación	25
3.1.2. Nivel de investigación	25
3.2. Población y muestra	25
3.3. Técnicas e instrumento de recolección	27
3.4. diseño de recolección de datos	28
3.5. procesamiento y análisis de datos	29
3.6 Aspectos éticos	
CAPITULO IV: ANALISIS DE RESULTADOS	
4.1. RESULTADOS	31
4.2. DISCUSIÓN	38
CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	
5.1 Conclusiones	42
5.2 Recomendaciones	42
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	43
Bibliografía	
ANEXOS	48

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Características generales de la población de estudio

Tabla 2. Enfermedades preexistentes en los evaluados

Tabla 3. Tipo de tratamiento farmacológico administrado a los evaluados

Tabla 4. Niveles de CNL según grado COVID-19 en la población de estudio

Tabla 5. Punto de corte del cociente neutrófilos-linfocitos que permite valorar grado de severidad de COVID-19 en la población de estudio

Tabla 5. Características independientemente asociadas a grado COVID-19

Tabla 6. Relación entre el cociente neutrófilos-linfocitos y grado de severidad de COVID-19 en pacientes evaluados

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Rendimiento diagnóstico del cociente CNL en la identificación de grado COVID-19

LISTA DE ANEXOS

CAPÍTULO I: EL PROBLEMA

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La infección por el nuevo coronavirus denominado SARS-CoV-2 produce la enfermedad catalogada como COVID-19, la cual viene causando la pandemia en las últimas décadas, con tasas de mortalidad que oscilan entre 3 y 6% entre las personas infectadas a nivel global (1). En Perú, la incidencia de infección por COVID-19 continúa en incremento con cifras que se acercan a los 700 mil infectados y casi 30 mil fallecidos, según reportes del Ministerio de Salud al mes de setiembre, y con mayor número de casos en departamentos como Lima, Lambayeque, Piura y Loreto, con una tasa de letalidad nacional de 4.34%; y en el caso de Ica, con un valor de 6.64%, el segundo departamento con la cifra más alta en todo el Perú (2). El cuadro clínico de COVID-19 es similar a la gripe, con afección leve en la mayoría de los casos, pero en el 15% de infectados se complica por neumonía intersticial y un grado variable de insuficiencia respiratoria (3). También se ha descrito el desarrollo de lesiones cardíacas y renales, especialmente en pacientes con edad avanzada y comorbilidades (obesidad, diabetes mellitus, hipertensión, y enfermedades cardíacas) (4). Según la progresión de la enfermedad, los pacientes pueden dividirse aproximadamente en dos grupos; casos asintomáticos o leves que generalmente se recuperan y casos graves que desarrollan insuficiencia multiorgánica, principalmente insuficiencia respiratoria, y que requieren hospitalización y eventualmente ingreso a la unidad de cuidados intensivos (3, 4). La enfermedad producida por SARS-CoV-2 puede evolucionar a estadios

severos con desarrollo de neumonía atípica, síndrome de dificultad respiratoria aguda e incluso llegando a la muerte del individuo (5).

El seguimiento de pacientes con COVID-19 en estadios moderados y severos es fundamental para garantizar su recuperación, y usualmente se disponen de muchos indicadores de laboratorio que valorar y predicen el pronóstico en cada individuo (6). No obstante, este proceso de seguimiento se basa en la medición de marcadores inflamatorios como las interleucinas y proteínas de reacción en fase aguda (7), las cuales requieren de equipamiento de mediana y alta tecnología y son costosos como para emplearse a gran escala. Por ello, estudios recientes han evidenciado la utilidad de indicadores generados a partir de ensayos más sencillos como el conteo de células en sangre (8), de los cuales, el cociente de neutrófilos-linfocitos (CNL) viene cobrando gran relevancia en el seguimiento y pronóstico de casos con COVID-19 en estadios moderados y severos (9). El CNL puede ser un indicador de inflamación sistémica, ya que se cree que los neutrófilos y los linfocitos son significativos en la inmunología e inflamación tumoral (10), y existe evidencia suficiente para señalarla como un indicador que debe ser empleado en la práctica clínica, aun cuando pocos llegan a utilizarla (11, 12). Durante la pandemia por COVID-19, este indicador ha demostrado ser útil en el pronóstico de enfermedad moderada y severa (9, 13) y mortalidad en pacientes hospitalizados (14), soportado además por hallazgos que evidenciaron una marcada linfopenia y neutrofilia en pacientes infectados (15, 16).

A pesar de los hallazgos reportados en estudios extranjeros recientes, no se conoce cuál es la respuesta que tiene el CNL en pacientes con COVID-19 en Perú, siendo uno de los países con mayor número de infectados a nivel mundial.

1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.

1.2.1. PROBLEMA GENERAL

- a. ¿Cuál es la relación entre el cociente neutrófilos-linfocitos y grado de severidad de COVID-19 en pacientes evaluados en el Hospital Rezola MINSA Cañete, 2020?

1.2.2. PROBLEMA ESPECÍFICO

- b. ¿Cuáles son las características demográficas, epidemiológicas, clínicas y de laboratorio en pacientes con COVID-19 evaluados en pacientes evaluados en el Hospital Rezola MINSA, Cañete, 2020?
- c. ¿Cuál es el punto de corte del cociente neutrófilos-linfocitos que permite valorar grado de severidad de COVID-19 en pacientes evaluados en pacientes evaluados en el Hospital Rezola MINSA, Cañete, 2020?

1.3. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.

La investigación se justifica por el hecho de contar con evidencia científica que respalda el uso de un indicador de laboratorio de rápida ejecución (dado que es estimado a partir del hemograma) y fácil interpretación (basado en un punto de corte) durante la evaluación de pacientes hospitalizados por COVID-19, más aún en el contexto peruano, donde el número de casos representa uno de los más altos a nivel mundial, y el comportamiento de los diferentes indicadores de laboratorio no necesariamente pueden ser similares a lo reportado en la literatura científica. Así mismo, la realidad de los laboratorios clínicos en Perú evidencia deficiencias en infraestructura y equipamiento, por lo que resulta complicado la implementación de marcadores sensibles y específicos en la evaluación de pacientes con COVID-19; por lo tanto, este trabajo brinda la posibilidad de utilizar un indicador que puede ser estimado a partir de parámetros del hemograma completo (recuento de neutrófilos y linfocitos), por lo que su cobertura de uso sería mucho mayor, respecto a otros indicadores. Finalmente, nuestros datos pueden servir para la formulación de nuevas hipótesis que sean evaluadas en diseños de mayor consistencia.

1.4. DELIMITACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.

Delimitación temática: El trabajo se delimita en una línea de trabajo de hematología, considerando los parámetros para estimar el cociente neutrófilos-linfocitos, que potencialmente puede servir como un indicador de severidad de COVID-19 durante el seguimiento de pacientes hospitalizados, y para valorar de forma aproximada dicha característica, se desea valorar la relación entre ambas variables.

Delimitación temporal: El trabajo utilizará data retrospectiva de pacientes con COVID-19, desde el inicio de la emergencia sanitaria declarada en Perú, hasta el mes de agosto del 2020.

Delimitación espacial: El trabajo se delimita a pacientes atendidos en el Hospital Rezola MINSA Cañete.

Delimitación metodológica: El trabajo se delimita a un diseño transversal, dado que se obtendrán datos de pacientes COVID-19 en un solo momento del tiempo.

1.5. LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN.

La principal limitación se atribuye al diseño transversal, la cual carece de temporalidad y por consiguiente la relación a estudiar no puede interpretarse como una asociación de causalidad; sin embargo, permite entender de forma aproximada que el comportamiento del cociente neutrófilos-linfocitos podría ser útil en la evaluación de la severidad de COVID-19, de comprobarse en estudios longitudinales. Así mismo, la severidad de la enfermedad puede estar sujeta a variables clínicas no necesariamente medidas o identificadas en el estudio, tales como enfermedades preexistentes no diagnosticadas durante la evaluación médica. Finalmente, la definición de puntos de corte para el cociente neutrófilos-linfocitos en el pronóstico de severidad de COVID-19, es un aspecto que no podrá lograrse con el estudio; sin embargo, brinda información relevante para definir si vale la pena su estudio en diseños de mayor consistencia.

1.6. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.

1.6.1. OBJETIVO GENERAL

- a. Evaluar la relación entre el cociente neutrófilos-linfocitos y grado de severidad de COVID-19 en pacientes evaluados en el Hospital Rezola MINSA Cañete, 2020

1.6.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a. Determinar las características demográficas, epidemiológicas, clínicas y de laboratorio en pacientes con COVID-19 en pacientes evaluados en el Hospital Rezola MINSA Cañete, 2020

- 1.7. Definir el punto de corte del cociente neutrófilos-linfocitos que permite valorar grado de severidad de COVID-19 en pacientes evaluados en el Hospital Rezola MINSA Cañete, 2020

1.8. PROPÓSITO

El estudio tiene por propósito evidenciar la relación significativa entre el cociente neutrófilos-linfocitos y el grado de severidad de COVID-19, esto con la finalidad de contar con un indicador rápido, confiable y de fácil interpretación en el monitoreo de pacientes hospitalizados. Esto servirá para otorgar un valor agregado a los diferentes parámetros que constituyen el hemograma, y que no son utilizados y aprovechados dentro de la interpretación clínica.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

Chan AS et al (2020) realizaron la investigación *“Use of Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios in COVID-19”*, que tuvo por objetivo evaluar la asociación entre el CNL y severidad de COVID-19. Para ello, diseñaron una revisión sistemática con información publicada hasta el 28 de abril de 2020 en 3 bases de información: Embase, Medline y Google Scholar. Seleccionaron 20 estudios con 3508 pacientes incluidos al análisis. Evidenciaron asociación significativa entre CNL (media: 2.8, IC95: 2.12-3.48, $p < 0.0001$) en pacientes con COVID-19 severa comparada a no severa. Concluyeron que el CNL puede ser usado como un marcador de pronóstico independiente para la severidad de COVID-19 (17).

Kong M. et al. (2020) realizaron la investigación *“Higher level of neutrophil-to-lymphocyte is associated with severe COVID-19”*, que tuvo por objetivo asociar los terciles del CNL e incidencia de severidad de COVID-19. Diseñaron un estudio transversal retrospectivo, donde se analizó la data de 87 pacientes diagnosticados con COVID-19 grado severo y moderado. Los promedios de CNL para ambos grupos fueron de 6.6 y 3.3, respectivamente ($p < 0.001$). El tercil más alto de CNL tuvo 5.9 veces más riesgo de presentar COVID-19 severo, mientras que el tercil más bajo no tuvo asociación significativa con el grado de severidad. Concluyeron que el CNL es un indicador de riesgo para grado de severidad COVID-19 (13).

Belice T. et al (2020) realizaron la investigación *“Role of neutrophil-lymphocyte-ratio in the mortality of males diagnosed with COVID-19”*, que tuvo por objetivo evaluar el rol del CNL en la mortalidad de varones con COVID-19. Diseñaron un estudio transversal retrospectivo, donde evaluaron 80 pacientes con COVID-19. Evidenciaron que el CNL de los varones fue mayor al de las mujeres en todos los grupos etarios. Concluyeron que el CNL en varones geriátricos puede ser un indicador pronóstico de alta tasa de mortalidad en varones (18).

Ma A. et al (2020) realizaron la investigación *“Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictive biomarker for moderate-severe ARDS in severe COVID-19 patients”*, que tuvo por objetivo la capacidad predictiva del CNL en pacientes con COVID-19 en grados moderados y severos. Realizaron una cohorte retrospectiva con 81 pacientes y estimaron el mejor punto de corte con un análisis bajo la curva, para predecir la presencia o ausencia de SARS en pacientes con COVID-19. El CNL tuvo una AUC de 0.749 (IC95: 0.624-0.850) en la predicción de COVID-19 grado severo, mientras que otros indicadores como el cociente de plaquetas-linfocitos, procalcitonina y proteína C reactiva con AUC de 0.660, 0.531 y 0.635. Concluyeron que, de todos los indicadores evaluados, el CNL es el que mejor predice la severidad de COVID-19 (9).

Liu A. et al (2020) realizaron la investigación *“Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage”*, que tuvo por objetivo valorar la utilidad del CNL en la gravedad de COVID-19. Diseñaron una cohorte prospectiva constituida de 54 pacientes con COVID-19. El CNL tuvo una AUC de 0.849 (IC95: 0.707-0.991) en la

identificación de COVID-19 severo. El promedio de CNL fue mayor a 3.13 en pacientes mayores de 50 años y desarrollo de COVID-19 severo. Concluyeron que el CNL es un indicador de predicción temprano en la identificación de la severidad por COVID-19 (19).

Yang AP. et al (2020) realizaron la investigación "*The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients*", que tuvo por objetivo evaluar la capacidad predictiva del CNL, CNL derivado y cociente plaquetas-linfocitos. Diseñaron una cohorte retrospectiva de 93 pacientes con COVID-19. Niveles elevados de CNL tuvieron un HR de 2.46 (IC95: 1.98-4.57) en el desarrollo de algún desenlace adverso en pacientes con COVID-19; y además tuvo un AUC de 0.841 con una especificidad y sensibilidad de 63.6 y 88%, respectivamente en la identificación de un desenlace adverso originado por COVID-19. Concluyeron que el CNL elevado es un marcador independiente para riesgo y predicción de desenlaces clínicos adversos por COVID-19 (20).

Tatum D. et al (2020) realizaron la investigación "*Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Outcomes in Louisiana Covid-19 Patients*", que tuvo por objetivo determinar el valor pronóstico del CNL en pacientes hospitalizados con COVID-19 en áreas con alta prevalencia de obesidad y condiciones comórbidas. Diseñaron una cohorte retrospectiva donde evaluaron 125 pacientes. Valores de CNL mayores a 4.94 estuvieron asociados a mortalidad por COVID-19 al primer día de hospitalización ($p=0.02$) y fue más significativa al segundo ($p<0.001$) y quinto día ($p<0.002$). Concluyeron que el CNL es un predictor independiente para riesgo de mortalidad por COVID-19 (21).

2.2. BASE TEÓRICA

2.2.1. Estructura de CoV-2

El CoV-2 es un virus con un diámetro que oscila entre 60 y 140 nm, tiene una envoltura con picos de proteínas y material genético (ver figura 1), y en general su estructura se parece a otros virus de la familia Coronaviridae (22). Se ha descubierto que este nuevo patógeno tiene una similitud de aproximadamente 80%, 50% y 96% con el genoma del virus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV), el virus del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV) y el coronavirus RaTG13 de murciélagos y pangolines, respectivamente (23). El nuevo coronavirus se ha denominado SARS-CoV-2, el patógeno que causa COVID-19, a partir del 2 de abril de 2020 (24).

Figura 1. Estructura molecular de CoV-2 (Fuente: Buddisha U. et al., 2020 (25))

2.2.2. Epidemiología

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) se descubrió en Wuhan, en la provincia de Hubei, China en diciembre de 2019, sobre un grupo de pacientes con fiebre, tos, falta de aliento y otros síntomas, a quienes le realizaron tomografía computarizada, que reveló opacidades variadas (más densas, más profundas y confluentes) en comparación con imágenes de pulmones sanos. Este hallazgo condujo al diagnóstico inicial de neumonía (26). El análisis molecular por PCR-RT múltiple usando paneles de patógenos conocidos dio resultados negativos, lo que sugirió que la causa de la neumonía era de origen desconocido. Se

analizaron fluidos biológicos para revelar un patógeno con una secuencia genética similar al linaje de los agentes que produjeron el brote mundial de SARS en el año 2002 y MERS en el 2012 (27). La enfermedad por SARS-CoV-2 se ha extendido en más de 200 países, ha infectado a más de 4.6 millones de personas y ha provocado al menos 310 mil muertes en todo el mundo (actualizado al 16 de mayo de 2020) (28). Por otro lado, existen muchas personas asintomáticas que son tan infecciosas como las personas sintomáticas y, por lo tanto, son capaces de propagar aún más la enfermedad (29). El CoV-2 puede transmitirse de humano a humano, aunque la hipótesis actual es que la primera transmisión se produjo entre murciélagos y un animal huésped intermedio aún por determinar. Se estima que una persona infectada con SARS-CoV-2 infectará aproximadamente a tres personas nuevas (26). El modo más probable de transmisión es a través del contacto directo y la propagación de gotas (30).

2.2.3. Grados de severidad de la COVID-19

Las características clínicas definen los grados de severidad de la COVID-19, y van desde el estado asintomático hasta el síndrome de dificultad respiratoria aguda y la disfunción multiorgánica. Las características clínicas comunes incluyen fiebre (no es el común denominador), tos, dolor de garganta, dolor de cabeza, fatiga, mialgia y disnea. La conjuntivitis también ha sido descrita. Por lo tanto, son indistinguibles de otras infecciones respiratorias (3). Al término de la primera semana desde la primo infección, la enfermedad puede progresar a neumonía, insuficiencia respiratoria y muerte (31). Las

complicaciones incluyen lesión pulmonar aguda, síndrome de distrés respiratorio agudo, shock y lesión renal aguda (32). La recuperación inicia en la segunda o tercera semana después del inicio de síntomas, y la duración de la estancia hospitalaria en los que se recuperan es de 10 días. Los resultados adversos y la muerte son más comunes en los ancianos y aquellos con comorbilidades subyacentes (50-75% de los casos fatales). La tasa de mortalidad en pacientes adultos hospitalizados osciló entre 4 y 11%. Se estima que la tasa general de letalidad oscila entre el 2 y el 3% (33).

2.2.4. Comportamiento de células sanguíneas en COVID-19

La infección por el SARS-CoV-2 se asocia con alteraciones en el recuento de leucocitos. Uno de cada cuatro pacientes con COVID-19 positivo experimenta alguna forma de leucopenia (leucocitos <4 células/ μL), con la mayoría (63.0%) exhibiendo linfopenia. Un estudio informó que el 45.0% de los pacientes tenían recuentos de leucocitos dentro del rango normal (4–10 mil células/ μL), mientras que el 30.0% tenía un recuento elevado de leucocitos (> 10 mil células/ μL). El grado de desviación de los recuentos normales de leucocitos pareció correlacionarse con la gravedad de la enfermedad, ya que se encontró que los pacientes con enfermedad grave tenían un recuento de dos veces mayor que aquellos con enfermedad no grave. Además, la sangre de pacientes gravemente enfermos presentaba más neutrófilos y menos linfocitos que la sangre de pacientes con enfermedad no grave (34).

Se ha evidenciado alteraciones morfológicas al análisis microscópico de los frotis de sangre periférica. Pacientes con COVID-19 sin tratamiento, exhibieron granulopoyesis acelerada y desordenada (35). Con respecto a los frotis de sangre, también se han observado anomalías muy raras, como la reacción leucoeritoblástica y las inclusiones de leucocitos azul-verdes (36). En un reporte de casos, también se sugirió que la aparición de monocitos activados en un frotis de sangre puede indicar una mejora en el estado clínico del paciente (37).

Las plaquetas son un elemento importante de la hemostasia y están involucradas en muchos procesos fisiológicos y patológicos, incluida una importante modulación de las respuestas inflamatorias (38). La mayoría de los estudios muestran trombocitopenia o diferencias estadísticas en el conteo de plaquetas entre pacientes con enfermedad grave y leve. Una investigación evidenció conteos reducidos de plaquetas en más de la mitad de los pacientes en la unidad de cuidados intensivos, con un recuento medio de 137,500 plt/ μ L (RIC 99 -179.5 plt/ μ L) (16).

La mayoría de las investigaciones evidencian que el conteo de hematíes en pacientes con COVID-19 no se ve alterado. El parámetro de laboratorio informado de mayor frecuencia es la hemoglobina, mientras que el hematocrito y el conteo de hematíes se informan con menos frecuencia dentro del contexto COVID-19 (39).

2.3. MARCO CONCEPTUAL

- Citoquina: *“son proteínas que regulan la función de las células que las producen sobre otros tipos celulares”.*
- Cociente Neutrófilos-Linfocitos: *“Es la división entre el conteo de neutrófilos y linfocitos por microlitro de sangre. Sus valores reflejan tendencias relacionadas a respuestas inflamatorias mediadas por diferentes tipos de microorganismos, como bacterias, hongos, parásitos y virus”.*
- COVID-19: *“Es la enfermedad infecciosa causada por el nuevo coronavirus denominado SARS-CoV-2.”*
- Factor de necrosis tumoral: *“Es una proteína del grupo de las citocinas liberadas por las células del sistema inmunitario que interviene en la inflamación, la apoptosis y la destrucción articular secundarias a la artritis reumatoide, así como en otras patologías”.*
- Grado de severidad: *“Se refiere al nivel de gravedad que tiene una enfermedad o una situación clínica. Para el caso de COVID-19 y según la RM N° 139-2020-MINSA, un caso puede ser clasificado según sus características clínicas en leve, moderado y severo”.*
- Inflamación: *“Es una reacción que se desencadena en una parte del organismo o en los tejidos de un órgano, caracterizada por un enrojecimiento de la zona, aumento de su volumen, dolor, sensación de calor y trastornos funcionales, y que puede estar provocada por agentes patógenos o sustancias irritantes; también puede aparecer como consecuencia de un golpe.”.*

- Interferón: *“Es un grupo de proteínas señalizadoras producidas y secretadas por las células anfitrionas como respuesta a la presencia de diversos patógenos, tales como virus, bacterias, parásitos y células tumorales. Generalmente, una célula infectada por un virus secretará interferones, generando una activación en las defensas antivirales en las células cercanas”.*
- Interleucina: *“Son un conjunto de citoquinas sintetizadas por los leucocitos, aunque en algunos casos también pueden fabricarse por células endoteliales, del estroma del timo o de la médula ósea”.*
- Leucocitos: *“Son un conjunto heterogéneo de células sanguíneas que son ejecutoras de la respuesta inmunitaria, interviniendo así en la defensa del organismo contra sustancias extrañas o agentes infecciosos (antígenos)”.*
- Linfocito: *“Es un tipo de leucocito que proviene de la diferenciación linfoide de las células madre hematopoyéticas ubicadas en la médula ósea y que completa su desarrollo en los órganos linfoides primarios y secundarios (médula ósea, timo, bazo, ganglios linfáticos y tejidos linfoides asociados a las mucosas). Los linfocitos circulan por todo el organismo a través del aparato circulatorio y el sistema linfático”.*
- Neutrófilo: *“Son células que defienden al organismo contra infecciones bacterianas o por hongos. Usualmente son los primeros en responder a una infección microbiana; su actividad y muerte en gran número forman el pus”.*

- Respuesta inmune: *“Es la forma como el cuerpo reconoce y se defiende a sí mismo contra bacterias, virus y sustancias que parecen extrañas y dañinas”.*

2.4. HIPÓTESIS:

2.4.1. HIPÓTESIS GENERAL

- a. Hi: El cociente neutrófilos-linfocitos está relacionado directamente con el grado de severidad de COVID-19 en pacientes evaluados en el Hospital Rezola MINSA Cañete, 2020
- b. Ho: El cociente neutrófilos-linfocitos no está relacionado directamente con el grado de severidad de COVID-19 en pacientes evaluados en el Hospital Rezola MINSA Cañete, 2020

2.4.2. HIPÓTESIS ESPECÍFICAS

No aplica por tener objetivos específicos de naturaleza descriptiva

2.5. VARIABLES:

- Variable independiente principal: Grado de severidad COVID-19
- Variable dependiente: Cociente neutrófilos-linfocitos
- Covariable 1: Enfermedad preexistente
- Covariable 2: Tratamiento COVID-19
- Covariable 3: Recuento de leucocitos
- Covariable 4: edad
- Covariable 5: sexo

2.6. DEFINICIÓN DE CONCEPTOS OPERACIONALES

Cociente neutrófilos-linfocitos

- Definición Operacional: cociente entre el recuento de neutrófilos y linfocitos en sangre total obtenida por punción venosa y analizada por la metodología de impedanciometría.

Grado de severidad COVID-19

- Definición Operacional: estadio o avance de la enfermedad COVID-19 basado en la evaluación clínico y soportada por pruebas de apoyo al diagnóstico, como prueba molecular o serológica para identificación del virus y repuesta de inmunoglobulinas.

Enfermedad preexistente

- Definición Operacional: Diferencia entre la fecha de evaluación y la fecha de ingreso a áreas de hematología, expresada en años acumulados.

Tratamiento COVID-19

- Definición Operacional: Consumo de fármacos especificados según el manejo clínico de pacientes con diagnóstico de COVID-19 en sus diferentes grados de afección.

Recuento de leucocitos

- Definición Operacional: Diferencia entre la fecha de evaluación y la fecha de ingreso a áreas de hematología, expresada en años acumulados.

Edad

- Definición Operacional: Diferencia entre la fecha de recolección de la información y la fecha de nacimiento.

Sexo

- Definición Operacional: Característica fenotípica evidenciable en la revisión de la historia clínica del paciente.

CAPÍTULO III: METODOLOGIA DE LA INVESTIGACIÓN

3.1. DISEÑO METODOLÓGICO

3.1.1. Tipo de investigación

El estudio se clasifica en un diseño observacional con un enfoque cuantitativo (40) y retrospectivo transversal.

3.1.2. Nivel de investigación

El estudio presenta un nivel relacional, dado que se busca establecer una relación entre dos variables (dependiente e independiente) (41).

Así mismo, se utiliza el método hipotético-deductivo (42), considerando que la respuesta a la pregunta de investigación se basa en un proceso soportado en el contraste de hipótesis y que posteriormente puede ser atribuido de una muestra a la población de estudio.

3.2. POBLACIÓN Y MUESTRA

3.2.1. POBLACIÓN Y MUESTRA

Estuvo constituida por pacientes con diagnóstico de COVID-19 atendidos evaluados en el Hospital Rezola MINSA Cañete, durante el año 2020. Este hospital tiene un nivel de atención II y pertenece a MINSA, brindando la mayor cobertura a la población de Cañete. Los casos leves y moderados fueron atendidos en el área de hospitalización COVID, mientras que los severos en la unidad de cuidados intensivos.

3.2.2. MUESTRA

Fue estimada con una fórmula probabilística que compara promedios en dos grupos independientes, en este caso, la comparación de promedios del CNL en personas con grado moderado y grave para COVID-19. Para el cálculo de poder, se han considerado los resultados reportados por Kong M. et al. (13), quienes evidenciaron que el promedio de CNL en pacientes con COVID moderado y severo fue de 3.3 y 6.6, respectivamente. A continuación, la fórmula utilizada:

$$n = \frac{2 (Z\alpha + Z\beta)^2 * S^2}{d^2}$$

Donde:

n: Tamaño de muestra

Alfa (α): error tipo 1 = 5% → por ende un nivel de confianza 95%

Beta (β): error tipo 2 = ¿?% → potencia: ¿?%

S: Desviación del CNL en el grupo COVID moderado y severo → 5.2 y 4.1

d: Diferencia de medias en los dos grupos de comparación → 3.3.

Z α = Z(0.05) = 1.96 → Equivalente a un nivel de confianza de 95%

Para fines prácticos en el cálculo, se ha utilizado el programa informático Epidat versión 4.1, obteniendo el siguiente resultado:

Tamaño de la muestra	Potencia (%)
120	96,9

Según los reportes generados en el Hospital Rezola MINSA Cañete, se cuenta con una cantidad mínima de 120 registros que cumplen con los criterios de elegibilidad. Por consiguiente, la cantidad fue suficiente para

obtener resultados con control de error 2. La selección de los registros fue intencional y según cumplimiento de criterios de elegibilidad.

3.2.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN

a. Criterios de inclusión:

- Ser pacientes varones o mujeres hospitalizados con diagnóstico confirmado de COVID-19
- Tener resultados de hemograma

b. Criterios de exclusión:

- Ausencia del registro para el estadio de COVID-19
- Tener enfermedad linfoma o mieloma proliferativa
- Haber recibido quimioterapia durante los últimos 30 días.

3.3. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

3.3.1. Técnicas

Revisión de historias clínicas: se realizó una revisión de cada historia clínica de paciente que ha tenido diagnóstico confirmado de COVID-19 según reporte de resultado de prueba molecular (PCR-RT). Se registraron los datos epidemiológicos y clínicos, para que el médico establezca si es un caso de COVID-19 en estadio leve, moderado o severo. La revisión se realizó por duplicado a fin de evitar errores de transcripción y se registró en una ficha de trabajo para posteriormente generar una base en Microsoft Excel hasta su análisis estadístico.

3.3.2. Instrumentos

Ficha de recolección de datos: se ha elaborado una ficha que permitió recoger información demográfica (edad, sexo), epidemiológica (factores de riesgo asociados a COVID-19), clínica (síntomatología, tratamiento y grado de severidad COVID-19), e indicadores de laboratorio (concentración de PCR, conteo de leucocitos, neutrófilos y linfocitos). El CNL fue calculado durante el análisis de datos, a fin de evitar errores de transcripción o de cálculo manual. Ver anexos

Respecto a las muestras de sangre, estas se obtuvieron por punción venosa en tubos sin anticoagulante y con EDTA K2. El hemograma fue realizado en un autoanalizador hematológico de la marca Mindray modelo BC5380 de 5 estirpes, el cual sirvió para el recuento total y diferencial leucocitario.

3.4. DISEÑO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Los datos fueron colectados en una ficha diseñada para registrar los resultados de cada variable de estudio. Los datos categóricos (sexo, estadio COVID-19, enfermedad preexistente) serán codificados numéricamente y de ese modo serán ingresados a una base Excel, para su posterior exportación al programa Stata versión 12. Los datos numéricos de laboratorio (conteo de leucocitos, neutrófilos, linfocitos, CNL y PCR) fueron ingresados con dos decimales. En aquellas historias clínicas donde no se tenga el dato de una variable, la celda de la base de datos permaneció vacía.

3.4.1. Criterios de validez y confiabilidad de los instrumentos

Los resultados del conteo de neutrófilos y linfocitos fueron evaluados acorde al cumplimiento de un proceso de control de calidad interno, donde se realizó la identificación de errores aleatorios y sistemáticos a través de la evaluación de los gráficos de control de Levey-Jennings (43), mediante criterios establecidos por Westgard (44).

3.5. PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

Los resultados de CNL fueron presentados de forma descriptiva a través del promedio y desviación estándar, previa evaluación de la curtosis y coeficiente de asimetría. La comparación de promedios de CNL según grados de severidad COVID-19 fue evaluada a través de la prueba no paramétrica de Mann-Whitney, considerando como diferencia significativa una probabilidad menor a 0.05, y previa evaluación de los supuestos de normalidad y homocedasticidad. Finalmente, se realizó un análisis lineal generalizado (GLM) dirigido al cálculo de la razón de prevalencia y cálculo del coeficiente beta y su intervalo de confianza al 95%. La identificación del punto de corte del CNL en la evaluación de severidad de COVID-19, fue valorado mediante análisis ROC y determinación del valor AUC y su intervalo de confianza al 95%. Se consideró como relación significativa un p-valor menor a 0.05. Los cálculos fueron realizados con el programa Stata Corporation versión 12.0.

3.6. ASPECTOS ÉTICOS

La propuesta de tesis es de tipo retrospectiva, por lo que no se requirió de un consentimiento informado del participante, sin embargo, en aras de garantizar la confidencialidad de la información, se adoptó las siguientes medidas:

- Se solicitó a la Dirección del Hospital Rezola MINSA Cañete , el permiso administrativo para la revisión de las historias clínicas de pacientes con COVID-19
- El protocolo fue presentado a la UPSJB para su revisión y aprobación, y posterior registro de la página www.prisa.ins.gob.pe
- La data obtenida no contuvo información que permita la identificación del paciente, únicamente se trabajó con códigos alfanuméricos, con fines de análisis estadístico.
- La base de datos fue almacenada en una computadora de acceso exclusivo a la tesista, además de estar encriptada con un código de acceso.
- Para preservar la información, esta fue subida a una nube personalizada exclusivamente por la tesista responsable del estudio.

CAPITULO IV: ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

4.1 RESULTADOS

Se evaluaron 120 personas con COVID-19, cuya edad promedio fue de 56.4 ± 19.3 , y el 69.2% constituida por varones. El 60% tuvo algún tipo de enfermedad preexistente asociada a COVID-19 como factor de riesgo y los grados de afección por COVID-19 fueron moderada con 66.7% y el resto de los casos clasificada como severa. Ver tabla 1

Tabla 1. Características generales de la población de estudio

Característica	F. absoluta (n)	F. relativa (%)
Sexo		
Varón	83	69.17
Mujer	37	30.83
Edad		
Hasta los 60 años	67	55.83
>60 años	53	44.17
Enfermedad preexistente		
No	48	40.00
Si	72	60.00
Grado COVID-19		
Moderada	80	66.67
Severa	40	33.33

En la tabla 2, se aprecia que las tres enfermedades preexistentes con mayor frecuencia y consideradas como factor de riesgo asociado a COVID-19 son la hipertensión arterial, obesidad y diabetes mellitus con porcentajes de 38.3, 29.2 y 29.2%, respectivamente.

Tabla 2. Enfermedades preexistentes en los evaluados

Enfermedad preexistente	F. absoluta (n)	F. relativa (%)
Obesidad		
No	85	70.83
Si	35	29.17
Enfermedad pulmonar crónica		
No	100	83.33
Si	20	16.67
Diabetes Mellitus		
No	85	70.83
Si	35	29.17
Hipertensión arterial		
No	74	61.67
Si	46	38.33
Tratamiento inmunosupresor		
No	115	95.83
Si	5	4.17
Cáncer		
No	116	96.67
Si	4	3.33
Asma		
No	116	96.67
Si	4	3.33
Insuficiencia renal crónica		
No	115	95.83
Si	5	4.17

En la tabla 3, se evidencia que casi la totalidad de evaluados recibieron tratamiento con ivermectina, seguido de paracetamol, corticoides y azitromicina con frecuencias de 80.8, 73.3 y 70%, respectivamente.

Tabla 3. Tipo de tratamiento farmacológico administrado a los evaluados

Tratamiento	F. absoluta (n)	F. relativa (%)
Ivermectina		
No	1	0.83
Si	119	99.17
Hidroxiclороquina		
No	96	80.00
Si	24	20.00
Azitromicina		
No	36	30.00
Si	84	70.00
Paracetamol		
No	23	19.17
Si	97	80.83
Corticoides		
No	32	26.67
Si	88	73.33

La tabla 4, muestra los niveles de CNL según los grados de afección de la COVID-19. Se evidencia que los niveles de CNL son mayores en la COVID-19 severa (mediana= 7.75) que en la forma moderada (mediana=3.99), con diferencias significativas ($p < 0.05$).

Tabla 4. Niveles de CNL según grado COVID-19 en la población de estudio

	Grado COVID-19		p-valor**
	Moderado (n=80)	Severo (n=40)	
CNL*	3.99 (4.27)	7.75 (4.33)	0.007

*Mediana (rango intercuartil)

**Prueba no paramétrica de Mann-Whitney

Tabla 5. Punto de corte del cociente neutrófilos-linfocitos que permite valorar grado de severidad de COVID-19 en la población de estudio

Cutpoint	Sensitivity	Specificity	Correctly Classified	LR+	LR-
(>= .3614..)	100.00%	0.00%	33.33%	1.0000	
(>= .4976..)	100.00%	2.50%	35.00%	1.0256	0.0000
(>= .7846..)	100.00%	5.00%	36.67%	1.0526	0.0000
(>= .8469..)	100.00%	7.50%	38.33%	1.0811	0.0000
(>= .9807..)	97.50%	8.75%	38.33%	1.0685	0.2857
(>= 1.145..)	97.50%	12.50%	40.83%	1.1143	0.2000
(>= 1.218..)	92.50%	12.50%	39.17%	1.0571	0.6000
(>= 1.530..)	92.50%	13.75%	40.00%	1.0725	0.5455
(>= 1.578..)	90.00%	15.00%	40.00%	1.0588	0.6667
(>= 3)	77.50%	36.25%	50.00%	1.2157	0.6207
(>= 3.217..)	77.50%	40.00%	52.50%	1.2917	0.5625
(>= 3.651..)	77.50%	42.50%	54.17%	1.3478	0.5294
(>= 3.763..)	77.50%	43.75%	55.00%	1.3778	0.5143
(>= 3.775..)	77.50%	47.50%	57.50%	1.4762	0.4737
(>= 3.980..)	77.50%	48.75%	58.33%	1.5122	0.4615
(>= 3.996..)	77.50%	50.00%	59.17%	1.5500	0.4500
(>= 4.022..)	77.50%	51.25%	60.00%	1.5897	0.4390
(>= 4.783..)	77.50%	52.50%	60.83%	1.6316	0.4286
(>= 4.803..)	70.00%	52.50%	58.33%	1.4737	0.5714
(>= 4.837..)	70.00%	53.75%	59.17%	1.5135	0.5581
(>= 5.141..)	70.00%	56.25%	60.83%	1.6000	0.5333
(>= 5.493..)	70.00%	57.50%	61.67%	1.6471	0.5217
(>= 5.502..)	70.00%	58.75%	62.50%	1.6970	0.5106
(>= 5.75)	70.00%	63.75%	65.83%	1.9310	0.4706
(>= 6.023..)	67.50%	63.75%	65.00%	1.8621	0.5098
(>= 6.109..)	67.50%	66.25%	66.67%	2.0000	0.4906
(>= 6.547..)	62.50%	66.25%	65.00%	1.8519	0.5660
(>= 6.56)	62.50%	70.00%	67.50%	2.0833	0.5357
(>= 6.639..)	62.50%	72.50%	69.17%	2.2727	0.5172
(>= 6.719..)	62.50%	73.75%	70.00%	2.3810	0.5085
(>= 10.71..)	15.00%	87.50%	63.33%	1.2000	0.9714
(>= 11.56..)	15.00%	88.75%	64.17%	1.3333	0.9577
(>= 11.69..)	12.50%	88.75%	63.33%	1.1111	0.9859
(>= 11.86..)	10.00%	88.75%	62.50%	0.8889	1.0141
(>= 13.04..)	10.00%	90.00%	63.33%	1.0000	1.0000
(>= 13.45..)	10.00%	93.75%	65.83%	1.6000	0.9600
(>= 13.80..)	10.00%	95.00%	66.67%	2.0000	0.9474
(>= 19.44..)	10.00%	97.50%	68.33%	4.0000	0.9231
(>= 21.22..)	7.50%	97.50%	67.50%	3.0000	0.9487
(>= 28.81..)	7.50%	98.75%	68.33%	6.0000	0.9367
(>= 46.54..)	5.00%	98.75%	67.50%	4.0000	0.9620
(> 46.54..)	0.00%	100.00%	66.67%		1.0000

La tabla 5, muestra que el punto de corte para el CNL donde alcanza una sensibilidad (67.5%), especificidad (66.3%) y razón de verosimilitud positiva (2.00) aceptable es al valor de 6.109.

En el gráfico 1, se aprecia que el valor del área bajo la curva (AUC) para el CNL en la identificación del grado de severidad COVID-19 es de 64.97%.

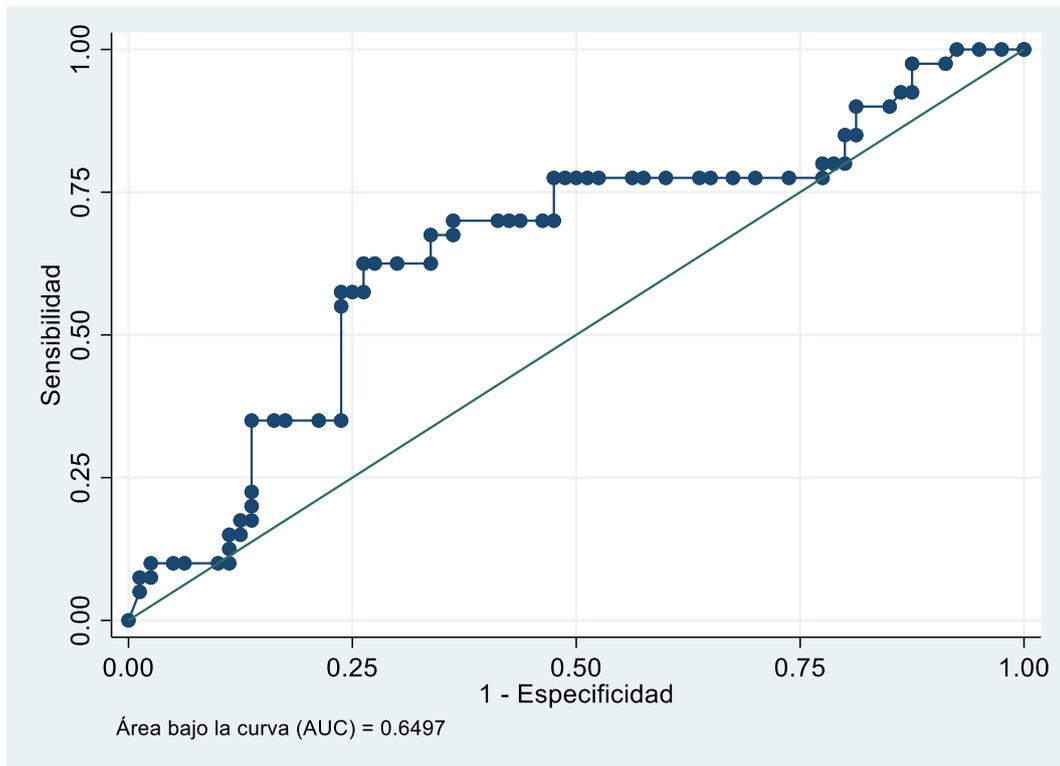


Gráfico 1. Rendimiento diagnóstico del cociente CNL en la identificación de grado COVID-19

La tabla 5, evidencia que la edad, enfermedad preexistente, tratamiento con hidroxicloroquina, azitromicina y el CNL son variables asociadas independientemente ($p < 0.05$) al grado de severidad de la COVID-19.

Tabla 5. Características independientemente asociadas a grado COVID-19

Característica	Grado COVID-19, n (%)		p-valor
	Moderado	Severo	
Sexo			
Varón	53 (44.17)	30 (25.00)	0.328
Mujer	27 (22.50)	10 (8.33)	

Edad			
≤ 60 años	51 (42.50)	16 (13.33)	0.014
> 60 años	29 (24.17)	24 (20.00)	
Enfermedad preexistente			
No	47 (39.17)	1 (0.83)	0.000
Si	33 (27.50)	39 (32.50)	
Ivermectina			
No	1 (0.83)	0 (0.00)	0.478
Si	79 (65.83)	40 (33.33)	
Hidroxicloroquina			
No	69 (57.50)	27 (22.50)	0.015
Si	11 (9.17)	13 (10.83)	
Azitromicina			
No	24 (20.00)	12 (10.00)	0.000
Si	56 (46.67)	28 (23.33)	
Paracetamol			
No	14 (11.67)	9 (7.50)	0.512
Si	66 (55.00)	31 (25.83)	
Corticoides			
No	20 (16.67)	12 (10.00)	0.559
Si	60 (50.00)	28 (23.33)	
Cociente Neutrófilos-Linfocitos			
≤ 6.1	53 (44.17)	13 (10.83)	0.000
> 6.1	27 (22.50)	27 (22.50)	

La tabla 6, muestra que el CNL en escala dicotómica no está asociado al grado de severidad de la COVID-19 ($p=0.083$); sin embargo, la presencia de enfermedad preexistente si lo está ($p=0.003$), representando casi 20 veces más

probabilidad de desarrollar grado severo de la COVID-19 respecto a quienes no tuvieron enfermedad preexistente.

Tabla 6. Relación entre el cociente neutrófilos-linfocitos y grado de severidad de COVID-19 en pacientes evaluados

Característica	RP*	IC95**	p-valor***
Sexo			
Varón	Grupo de comparación		0.731
Mujer	0.87	0.40-1.89	
Edad	1.00	0.98-1.02	0.790
Enfermedad preexistente			
No	Grupo de comparación		0.003
Si	20.8	2.81-153.5	
Hidroxicloroquina			
No	Grupo de comparación		0.155
Si	1.69	0.82-3.49	
Azitromicina			
No	Grupo de comparación		0.485
Si	1.29	0.63-2.65	
Cociente Neutrófilos-Linfocitos			
≤ 6.1	Grupo de comparación		0.083
> 6.1	1.83	0.92-3.61	

*Razón de prevalencia, ** Intervalo de confianza al 95%, ***GLM con enlace Log y familia Poisson

4.2 DISCUSIÓN

Los resultados de nuestro estudio evidencian que el CNL no está asociado a los grados de severidad de la COVID-19 y, por ende, tiene menor probabilidad de utilizarse como un marcador de predicción; lo cual se comprueba de forma aproximada con el valor del rendimiento diagnóstico (AUC) que fue de 65% considerando un punto de corte de 6.1. No obstante, el análisis estadístico complementario del CNL en su escala numérica si se asocia significativamente ($p=0.012$) al grado de severidad de COVID-19, de tal forma que es mayor en 2.52 en los casos severos comparados a los moderados. En consecuencia, es importante señalar que este marcador puede tener utilidad en la predicción de la severidad, considerando ciertas características de los pacientes a evaluar, como la presencia de enfermedad preexistente, entre las principales.

Los niveles de CNL en pacientes con COVID severa y moderada presentaron diferencias muy significativas ($p=0.007$) con medianas de 7.75 y 3.99, respectivamente. Nuestros resultados son muy similares a lo reportado por Kong M. et al., quienes evidenciaron que los promedios de CNL para casos severos y moderados fueron de 6.6 y 3.3, respectivamente ($p<0.001$) (13). Así mismo, otros investigadores han reportado niveles más bajos de CNL en casos moderados y severos, y aun así con asociación significativa, como lo reporta Chan AS et al., quienes estimaron una media de CNL de 2.8 (IC95: 2.12-3.48) en pacientes con COVID-19 severa comparada a no severa (17).

En cuanto a otros factores que estuvieron asociados al grado de severidad de la COVID-19 se encuentran a la edad, presencia de enfermedad preexistente y el tratamiento con hidroxiclороquina y azitromicina. Diversas investigaciones han evidenciado que la edad es una variable que aumenta la probabilidad de severidad de la COVID-19, y también es colineal a los niveles de CNL. Por ejemplo, Liu A. et al estimaron un AUC de 0.849 (IC95: 0.707-0.991) en la identificación de COVID-19 severo. El promedio de CNL fue mayor a 3.13 en pacientes mayores de 50 años y desarrollo de COVID-19 severo (19).

Respecto al sexo de los afectados, no encontramos diferencias significativas en los niveles de CNL y grados de severidad de la COVID-19, aun cuando Belice T. et al evidenciaron que el CNL de los varones fue mayor al de las mujeres en todos los grupos etarios (18).

La idea de que el CNL sea usado como un marcador pronóstico en la identificación del grado de severidad de la COVID-19 es fundamental, dado que es una prueba de fácil acceso, ejecución e interpretación; sin embargo, para ello es importante que se establezcan puntos de corte para definir categorías de CNL que sean usados de un modo más rápido a nivel clínico.

Nuestro análisis exploratorio para definir el mejor punto de corte de la CNL, basado en la selección de valores de sensibilidad, especificidad y razón de verosimilitud positiva acordes a una prueba diagnóstica, identificaron que el valor de CNL corresponde a 6.1, alcanzado un AUC de 65%. Este punto de corte es más alto que lo reportado en otros estudios. Por ejemplo, Ma A. et al

evidenciaron que el CNL tuvo un AUC de 0.749 (IC95: 0.624-0.850) en la predicción de COVID-19 grado severo, considerando un punto de corte para el CNL de 3.1 (9). Así mismo, Yang AP. et al encontraron que los niveles elevados de CNL (mayor de 3.5) tuvieron un AUC de 0.841 con una especificidad y sensibilidad de 63.6 y 88%, respectivamente en la identificación de un desenlace adverso originado por COVID-19 (20). Y por último, Tatum D. et al evidenciaron que los valores de CNL mayores a 4.94 estuvieron asociados a mortalidad por COVID-19 al primer día de hospitalización ($p=0.02$) y fue más significativa al segundo ($p<0.001$) y quinto día ($p<0.002$) (21). Sin embargo, es importante aclarar que las evidencias citadas por otros autores corresponden a hallazgos encontrados en diseños longitudinales, principalmente cohortes retrospectivas. En nuestro caso, el diseño fue transversal y ello pudo haber generado una sobre valoración de los niveles de CNL, dado que se recolectó la data en un solo momento, y probablemente cuando el paciente presentó manifestación de síntomas críticos identificados por el médico, razón por la cual solicitó los exámenes de apoyo al diagnóstico.

Entre las limitaciones del estudio se desprenden aquellas que son propias de un diseño transversal, cuya carencia de temporalidad disminuyen la consistencia de los hallazgos. Así mismo, es posible que algunas variables no evaluadas en el estudio puedan haber generado confusión o interacción en la asociación de interés. No obstante, se ha procurado que metodológica (tamaño de muestra con cantidad suficiente para controlar error 1 y 2) y estadísticamente (análisis multivariado valorando cada supuesto para su

aplicación), la asociación entre el CNL y grado de severidad de COVID-19 sea evaluada considerando el control de potenciales confusores.

Por lo expuesto, podemos comentar que los niveles de CNL en su escala dicotómica no se asocian al grado de severidad de la COVID-19 y no puede utilizarse como marcador de predicción en dicho desenlace. No obstante, se debe valorar la posibilidad de explorar esta asociación en modelos de mayor consistencia que garanticen la temporalidad, y permita la valoración del comportamiento del CNL en toda la historia natural de la COVID-19.

V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. CONCLUSIONES

- El cociente neutrófilos-linfocitos en su escala categórica no se relaciona al grado de severidad de la COVID-19, mientras que en su escala continua sí.
- Entre las características demográficas, epidemiológicas, clínicas que se asocian al grado de severidad de la COVID-19 destaca la presencia de enfermedades preexistentes consideradas como factores de riesgo para la COVID-19.
- El punto de corte del cociente neutrófilos-linfocitos estimado en la valoración del grado de severidad de COVID-19 es 6.1, aunque con bajo rendimiento diagnóstico.

5.2. RECOMENDACIONES

- Evaluar la relación entre el CNL y el grado de severidad de la COVID-19 en cohortes con un mayor tamaño de muestra, incluyendo otras variables confusoras y estratificando grupos de riesgo, a fin de reducir la variabilidad y la probabilidad de sesgo.
- Estimar la validez y confiabilidad del CNL como marcador pronóstico de severidad de la COVID-19 utilizando modelos bayesianos que permitan incorporar data previa.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Khafaie MA, Rahim F. Cross-Country Comparison of Case Fatality Rates of COVID-19/SARS-COV-2. *Osong Public Health Res Perspect*. 2020;11(2):74-80.
2. MINSA. Sala situacional COVID-19 Perú Lima, Perú: Ministerio de Salud; 2020. Disponible en: https://covid19.MINSA.gob.pe/sala_situacional.asp.
3. Fu L, Wang B, Yuan T, Chen X, Ao Y, Fitzpatrick T, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020:S0163-4453(20)30170-5.
4. Zaim S, Chong JH, Sankaranarayanan V, Harky A. COVID-19 and Multi-Organ Response. *Curr Probl Cardiol*. 2020:100618.
5. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2020.
6. Balachandar V, Mahalaxmi I, Subramaniam M, Kaavya J, Senthil Kumar N, Laldinmawii G, et al. Follow-up studies in COVID-19 recovered patients - is it mandatory? *Sci Total Environ*. 2020;729:139021-.
7. Zeng F, Huang Y, Guo Y, Yin M, Chen X, Xiao L, et al. Association of inflammatory markers with the severity of COVID-19: A meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020;96:467-74.
8. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2020:1-11.
9. Ma A, Cheng J, Yang J, Dong M, Liao X, Kang Y. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictive biomarker for moderate-severe ARDS in severe COVID-19 patients. *Crit Care*. 2020;24(1):288-.

10. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. Bratislavske lekarske listy. 2001;102(1):5-14.
11. Gurağaç A, Demirer Z. The neutrophil-to-lymphocyte ratio in clinical practice. Can Urol Assoc J. 2016;10(3-4):141-.
12. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocaña A, et al. Prognostic Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 2014;106(6).
13. Kong M, Zhang H, Cao X, Mao X, Lu Z. Higher level of neutrophil-to-lymphocyte is associated with severe COVID-19. Epidemiol Infect. 2020;148:e139-e.
14. Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang HHX, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. J Infect. 2020;81(1):e6-e12.
15. Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, Lim GH, Lim KGE, Tan GB, et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. American journal of hematology. 2020;95(6):E131-e4.
16. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020;382(18):1708-20.
17. Chan AS, Rout A. Use of Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios in COVID-19. J Clin Med Res. 2020;12(7):448-53.
18. Belice T, Demir I, Yüksel A. Role of neutrophil-lymphocyte-ratio in the mortality of males diagnosed with COVID-19. Iran J Microbiol. 2020;12(3):194-7.

19. 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. *Journal of Translational Medicine*. 2020;18(1):206.
20. Yang A-P, Liu J-P, Tao W-Q, Li H-M. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol*. 2020;84:106504-.
21. Tatum D, Taghavi S, Houghton A, Stover J, Toraih E, Duchesne J. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Outcomes in Louisiana Covid-19 Patients. *Shock*. 2020:10.1097/SHK.0000000000001585.
22. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Velesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*. 2020;181(2):281-92.e6.
23. Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak. *Current biology : CB*. 2020;30(7):1346-51.e2.
24. OMS. Brote de enfermedad por coronavirus: Organización Mundial de la Salud; 2020. Disponible en: <https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
25. Udugama B, Kadhiresan P, Kozlowski HN, Malekjahani A, Osborne M, Li VYC, et al. Diagnosing COVID-19: The Disease and Tools for Detection. *ACS Nano*. 2020;14(4):3822-35.
26. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Military Medical Research*. 2020;7(1):11.
27. Adhikari SP, Meng S, Wu YJ, Mao YP, Ye RX, Wang QZ, et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus

- disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infectious diseases of poverty*. 2020;9(1):29.
28. JHU. Coronavirus Resource Center United States: Johns Hopkins University & Medicine; 2020. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
 29. Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr*. 2020;87(4):281-6.
 30. Morawska L, Cao J. Airborne transmission of SARS-CoV-2: The world should face the reality. *Environ Int*. 2020;139:105730-.
 31. Weiss P, Murdoch DR. Clinical course and mortality risk of severe COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10229):1014-5.
 32. Jiang F, Deng L, Zhang L, Cai Y, Cheung CW, Xia Z. Review of the Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Journal of general internal medicine*. 2020.
 33. Team CC-R. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - United States, February 12-March 16, 2020. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2020;69(12):343-6.
 34. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)*. 2020;395(10223):497-506.
 35. Zini G, Bellesi S, Ramundo F, d'Onofrio G. Morphological anomalies of circulating blood cells in COVID-19. *American journal of hematology*. 2020;95(7):870-2.
 36. Cantu MD, Towne WS, Emmons FN, Mostyka M, Borczuk A, Salvatore SP, et al. Clinical significance of blue-green neutrophil and monocyte cytoplasmic inclusions in SARS-CoV-2 positive critically ill patients. *British journal of haematology*. 2020;190(2):e89-e92.

37. Singh A, Sood N, Narang V, Goyal A. Morphology of COVID-19-affected cells in peripheral blood film. *BMJ case reports*. 2020;13(5).
38. Koupenova M. Potential role of platelets in COVID-19: Implications for thrombosis. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020;4(5):737-40.
39. Li Q, Ding X, Xia G, Geng Z, Chen F, Wang L, et al. A simple laboratory parameter facilitates early identification of COVID-19 patients. *medRxiv*. 2020:2020.02.13.20022830.
40. Veiga de Cabo J, Fuente Díez Edl, Zimmermann Verdejo M. Modelos de estudios en investigación aplicada: conceptos y criterios para el diseño. *Medicina y Seguridad del Trabajo*. 2008;54:81-8.
41. Hernandez-Avila M, Garrido-Latorre F, López-Moreno S. Diseño de estudios epidemiológicos2000.
42. Díaz Novás J, Rosa Gallego Machado B, Calles Calviño A. Bases y aplicación del método hipotético-deductivo en el diagnóstico2011. 378-87 p.
43. Levey S, Jennings ER. The use of control charts in the clinical laboratory. *American journal of clinical pathology*. 1950;20(11):1059-66.
44. Westgard JO. Internal quality control: planning and implementation strategies. *Annals of clinical biochemistry*. 2003;40(Pt 6):593-611.

ANEXOS

ANEXO 1: MATRÍZ DE CONSISTENCIA DEL PROYECTO DE TESIS

PROBLEMAS	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	VARIABLES	INDICADORES	METODOLOGÍA
Principal: ¿Cuál es la relación entre el cociente neutrófilos-linfocitos y grado de severidad de COVID-19 en pacientes evaluados en el Hospital Rezola MINSa Cañete 2020?	Principal: Evaluar la relación entre el cociente neutrófilos-linfocitos y grado de severidad de COVID-19 en pacientes evaluados en el Hospital Rezola MINSa Cañete 2020	Hi: El cociente neutrófilos-linfocitos está relacionado con el grado de severidad de COVID-19 en pacientes evaluados en el Hospital Rezola MINSa Cañete 2020	Dependiente: Cociente neutrófilos-linfocitos Independiente: Grado de severidad COVID-19	Valor numérico del cociente neutrófilos/linfocitos Según características clínicas	TIPO DE INVESTIGACIÓN Observacional retrospectivo DISEÑO METODOLÓGICO Estudio cuantitativo transversal.
PE1: ¿Cuál es el nivel del cociente neutrófilos-linfocitos pacientes con COVID-19 evaluados en el Hospital Rezola MINSa Cañete 2020?	OE1: Determinar el nivel del cociente neutrófilos-linfocitos pacientes con COVID-19 evaluados en el Hospital Rezola MINSa Cañete 2020	HE1: El nivel del cociente neutrófilos-linfocitos es diferente según los grados de severidad de pacientes con COVID-19 evaluados en el Hospital Rezola MINSa Cañete 2020	Covariable 1: Enfermedad preexistente	Presencia o ausencia de condición de riesgo	POBLACIÓN Estará constituida por pacientes con diagnóstico de COVID-19 atendidos en el Hospital Rezola MINSa Cañete durante el año 2020. Se cuenta con un mínimo de 120 registros que alcanza un poder de 96.9% considerando promedios de CNL en COVID severo y moderado de 5.2 y 4.1 a un nivel de confianza del 95%.
PE2: ¿Cuál es la proporción del grado de severidad de COVID-19 en pacientes evaluados en el Hospital Rezola MINSa Cañete 2020?	OE2: Calcular la proporción del grado de severidad de COVID-19 en pacientes evaluados en el Hospital Rezola MINSa Cañete 2020		Covariable 2: Tratamiento COVID-19	Según tipo de fármaco(s) administrado (s)	
		Covariable 3: Recuento de leucocitos	Conteo por uL sangre		
			Covariable 4: edad	Número de años vividos	
			Covariable 5: sexo	Característica fenotípica según HC	

ANEXO 2: CUADRO DE OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES DE LA TESIS

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	DIMENSIÓN	INDICADORES	ESCALA	INSTRUMENTO
Cociente neutrófilos-linfocitos	Parámetro calculado de la división entre el conteo de neutrófilos y linfocitos en sangre total	Ver numeral 3.3	Numérica	Parámetro hematológico	Cociente	Continua	Ficha de datos e impedancia eléctrica
Grado de severidad COVID-19	Estadio de avance de una enfermedad basada en criterios clínicos		Categoría	Enfermedad	Presencia	Ordinal	Ficha de datos
Enfermedad preexistente	Enfermedad concomitante o acompañante como condición de riesgo a otra enfermedad de mayor severidad		Categoría	Factor de riesgo	Presencia o ausencia	Binaria	Ficha de datos
Tratamiento COVID-19	Administración de fármacos para mejorar el estado de salud de un paciente con COVID-19		Categoría	Tratamiento	Tratado o no tratado	Binaria	Ficha de datos
Recuento de leucocitos	Células sanguíneas que forman parte de la inmunidad celular de una persona		Numérica	Parámetro de laboratorio	Número de leucocitos	Discreta	Ficha de datos e impedancia eléctrica
Edad	Tiempo que una persona ha vivido desde su nacimiento		Numérica	Característica demográfica	Número de años	Discreta	Ficha de datos
Sexo	Característica biológica que diferencia varones de mujeres		Categoría		Varón o mujer	Binaria	Ficha de datos

ANEXO 3. FICHA DE REGISTRO DE DATOS

Código de identificación: _____ F. evaluación: ____/____/____

Datos demográficos

1. Edad: ____ años → F. nacimiento: ____/____/____

2. Sexo

Enfermedad preexistente

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Asma | <input type="checkbox"/> Enfermedad respiratoria crónica |
| <input type="checkbox"/> Diabetes | <input type="checkbox"/> Hipertensión arterial |
| <input type="checkbox"/> Obesidad | <input type="checkbox"/> Insuficiencia renal crónica |
| <input type="checkbox"/> Enfermedad cardiovascular | <input type="checkbox"/> Enfermedad o tratamiento inmunosupresor |

Grado de severidad COVID-19

Leve Moderada Severa

Tratamiento COVID-19 (Marque según corresponda)

NO SI →

Ivermectina	<input type="checkbox"/>
Hidroxiclороquina	<input type="checkbox"/>
Azitromicina	<input type="checkbox"/>
Paracetamol	<input type="checkbox"/>
Corticoides	<input type="checkbox"/>

Parámetros de laboratorio

Recuento de leucocitos (cél./uL): _____

Recuento neutrófilos (cél./uL) _____

Recuento linfocitos (cél./uL): _____