

**UNIVERSIDAD PRIVADA SAN JUAN BAUTISTA**  
**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**  
**ESCUELA PROFESIONAL DE TECNOLOGÍA MÉDICA**  
**ESPECIALIDAD DE LABORATORIO CLÍNICO Y ANATOMÍA PATOLÓGICA**



**“DESEMPEÑO DIAGNÓSTICO DEL ÍNDICE PLAQUETAS – LINFOCITOS  
(PLR) EN LA DETERMINACIÓN DE ESTADO CRÍTICO DE COVID-19, EN  
PACIENTES DEL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRIÓN DE  
ESSALUD – TACNA, 2020”**

**TESIS**

**PRESENTADO POR BACHILLER**

**ALCA MERCHAN DIEGO ANDRÉ**

**PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE  
LICENCIADO EN TECNOLOGÍA MÉDICA EN LA ESPECIALIDAD DE  
LABORATORIO CLÍNICO Y ANATOMÍA PATOLÓGICA**

**LIMA – PERÚ**

**2023**

**ASESOR:**

**Mag. Segundo Ramos León Sandoval**  
**ORCID:0000-0002-5630-5714**

**TESISTA**

**ALCA MERCHAN DIEGO ANDRÉ**  
**ORCID: 0009-0008-4285-5775**

## **LÍNEA DE INVESTIGACIÓN**

PREVENCIÓN Y CONTROL DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS

## **AGRADECIMIENTO**

A Dios, por darme la fortaleza, la salud y la convicción de poder seguir adelante en los momentos difíciles; a mi familia por haberme brindado valores y principios para ser una mejor persona.

Mi gratitud a mi institución, Universidad San Juan Bautista por darme una buena formación y forjarme como profesional, además de mi gentil agradecimiento a mi asesor Mg. Segundo Ramos León Sandoval por su paciencia y orientación en la culminación de esta investigación.

Asimismo, agradezco a todos los participantes de este estudio, especialmente al Lic. Edwin Antonio Cuaresma por su incondicional apoyo desde el primer momento en que se realizó la tesis; y a todas las autoridades por permitirme concluir una hermosa etapa en mi vida.

## **DEDICATORIA**

A Dios todopoderoso y eterno, que me permitió encontrar el camino para poder recorrerlo hasta el final de mis días.

A mis padres, por su amor, trabajo y sacrificio en todos estos años, gracias a ustedes he logrado llegar hasta aquí y convertirme en lo que soy; y a mi hermanita Nicole por siempre creer en mí y apoyarme en los momentos más duros que me tocó enfrentar.

## RESUMEN

**Objetivo:** Estimar el desempeño diagnóstico del índice plaquetas / linfocitos (PLR) en la determinación de estado crítico de COVID-19, en pacientes del Hospital III Daniel Alcides Carrión de EsSalud – Tacna, 2020.

**Metodología:** Estudio epidemiológico, de enfoque cuantitativo y descriptivo que se realizó durante la “primera ola” de la pandemia por COVID-19 (julio – agosto del año 2020) en la ciudad de Tacna – Perú, en una población de 308 historias clínicas de pacientes con infección confirmada por SARS-CoV-2.

**Resultados:** La población de estudio fue mayoritariamente del sexo masculino (69.2%), con una media de edad de  $61.2 \pm 13.7$  años. En los parámetros hematológicos laboratoriales con respecto a los pacientes fallecidos, intubados y estado crítico por COVID-19 se observó, linfopenia con medias de  $1170 \pm 30$  cel./ $\mu$ L,  $1009 \pm 57$  cel./ $\mu$ L y  $1116 \pm 23$  cel./ $\mu$ L; recuento de plaquetas disminuido ( $234781 \pm 4332$  cel./ $\mu$ L,  $223205 \pm 9992$  cel./ $\mu$ L y  $253907 \pm 5400$  cel./ $\mu$ L) e índice PLR de  $221 \pm 10$ ,  $261 \pm 27$  y  $251 \pm 9$  respectivamente para cada desenlace. El análisis estadístico de Curva ROC, mostró que el rendimiento diagnóstico del índice PLR para determinar estado crítico de COVID-19 es de 80.5%, con un punto de corte de  $174.7 \approx 175$ . Asimismo, el valor de las pruebas diagnósticas del índice PLR mostró una sensibilidad y especificidad de 72.5% y 72.2%, respectivamente. Asimismo, la eficacia diagnóstica (VPP y VPN) fue de 79.0% y 64.5%.

**Conclusión:** El índice plaquetas linfocitos (PLR) mostró capacidad de determinar COVID-19 en estado crítico con un rendimiento diagnóstico de 80.5%. Asimismo, se observó recuento de plaquetas disminuido, linfopenia e índice PLR aumentado en pacientes con COVID-19 crítico, intubados y aquellos que posteriormente fallecieron.

**Palabras clave:** COVID-19, SARS-CoV-2, índice plaqueta/linfocito (PLR).

## ABSTRACT

**Objective:** Estimate the diagnostic performance of the platelet/lymphocyte ratio (PLR) in determining the critical state of COVID-19, in patients at Hospital III Daniel Alcides Carrión de EsSalud - Tacna, 2020.

**Methodology:** Epidemiological study, with a quantitative and descriptive approach that was carried out during the "first wave" of the COVID-19 pandemic (July - August 2020) in the city of Tacna - Peru, in a population of 308 medical records of patients with confirmed SARS-CoV-2 infection.

**Results:** The study population was mostly male (69.2%), with a mean age of  $61.2 \pm 13.7$  years. In the laboratory hematological parameters with respect to patients who died, intubated and in critical condition due to COVID-19, lymphopenia was observed with means of  $1170 \pm 30$  cells/ $\mu$ L,  $1009 \pm 57$  cells/ $\mu$ L and  $1116 \pm 23$  cells/ $\mu$ L. ; decreased platelet count ( $234781 \pm 4332$  cells/ $\mu$ L,  $223205 \pm 9992$  cells/ $\mu$ L, and  $253907 \pm 5400$  cells/ $\mu$ L) and PLR index of  $221 \pm 10$ ,  $261 \pm 27$ , and  $251 \pm 9$  respectively for each outcome. The statistical analysis of the ROC Curve showed that the diagnostic yield of the PLR index to determine the critical state of COVID-19 is 80.5%, with a cut-off point of  $174.7 \approx 175$ . Likewise, the value of the diagnostic tests of the PLR index showed a sensitivity and specificity of 72.5% and 72.2%, respectively. Likewise, the diagnostic efficiency (PPV and NPV) was 79.0% and 64.5%.

**Conclusion:** The platelet lymphocyte index (PLR) showed the ability to determine COVID-19 in critical condition with a diagnostic yield of 80.5%. Likewise, decreased platelet count, lymphopenia, and increased PLR index were observed in patients with critical COVID-19, intubated, and those who subsequently died.

**Keywords:** COVID-19, SARS-CoV-2, platelet/lymphocyte ratio (PLR).

## INTRODUCCIÓN

La pandemia por COVID-19, supone un reto para el sistema de salud en nuestro país. Durante el golpe de las diversas “olas” de la pandemia, se acumuló información y experiencias clínicas que, sumadas al avance en el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad pandémica, ha generado el planteamiento de alternativas terapéuticas; y en lo que concierne a nuestro trabajo de investigación, alternativas de diagnóstico y pronóstico no solo en desenlaces de la enfermedad como la mortalidad, sino también de gravedad clínica. En este contexto planteamos exponer bajo el método científico el desempeño y valor como prueba diagnóstica de estado crítico por COVID-19 al índice plaquetas/linfocitos (PLR), considerando a la población afectada durante el primer golpe de la “ola” de la pandemia en la ciudad de Tacna.

Obtener un marcador (índice PLR) de desenlace clínico serviría como ayuda de diagnóstico y pronóstico, permitiendo iniciar el tratamiento oportuno y específico (uso de inmunomoduladores) con el objetivo de salvar la mayor cantidad de vidas humanas. Si bien nuestro estudio ha mostrado un resultado de desempeño diagnóstico del índice PLR como aceptable, se hace necesario más estudios bajo esta línea de investigación a fin de consolidar y validar los resultados salvando las limitaciones metodológicas, pues aun cuando el inicio de la vacunación contra el COVID-19 ha generado una disminución de casos críticos por esta enfermedad, aun se pueden observar en los establecimientos de salud pacientes con COVID-19 hospitalizados en áreas críticas como Unidad de Cuidados Intensivos.

## ÍNDICE

Carátula	I
Asesor y Tesista	II
Línea de investigación	III
Agradecimiento	IV
Dedicatoria	V
Resumen	VI
Abstract	VII
Introducción	VIII
Índice	IX
Informe antiplagio	XI
Lista de tablas	XIII
Lista de gráficos	XIV
Lista de anexos	XV
CAPÍTULO I: EL PROBLEMA .....	1
1.1 Planteamiento del problema .....	1
1.2 Formulación del problema.....	2
1.2.1 Problema general.....	2
1.2.2 Problemas específicos .....	2
1.3 Justificación.....	3
1.4 Delimitación del área de estudio .....	4
1.5 Limitaciones de la investigación .....	4
1.6 Objetivos .....	4
1.6.1 Objetivo general .....	5
1.6.2 Objetivos específicos .....	5
1.7 Propósito.....	5
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO .....	6
2.1 Antecedentes bibliográficos .....	6
2.2 Bases teóricas .....	11

2.2.1	SARS-CoV-2 .....	11
2.2.2	COVID-19.....	13
2.2.3	Hiperinflamación.....	15
2.2.4	Diagnóstico de laboratorio .....	17
2.2.5	Índice plaquetas – linfocitos (PLR) .....	18
2.3	Marco conceptual .....	19
2.4	Hipótesis .....	20
2.5	Variables.....	20
CAPÍTULO III: METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN.....		21
3.1	Diseño metodológico.....	21
3.2	Población y muestra .....	21
3.3	Técnicas e instrumentos de recolección de datos .....	22
3.3.1	Procedimientos de laboratorio.....	22
3.4	Diseño de recolección de datos .....	23
3.4.1	Documentación .....	23
3.4.2	Instrumentos para la recolección de los datos.....	23
3.5	Procesamiento y análisis de datos .....	23
3.6	Aspectos éticos .....	25
CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS .....		26
4.1	Resultados .....	26
4.2	Discusión .....	33
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....		37
5.1	Conclusiones .....	37
5.2	Recomendaciones.....	37
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....		39
ANEXOS .....		43

# INFORME ANTIPLAGIO



UNIVERSIDAD PRIVADA SAN JUAN BAUTISTA  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ESCUELA PROFESIONAL DE TECNOLOGIA MEDICA

## INFORME DE VERIFICACIÓN DE SOFTWARE ANTIPLAGIO

FECHA: 27 de Nov. de 23

NOMBRE DEL AUTOR (A) / ASESOR (A): DIEGO ANDRÉ ALCA MERCHAN / SEGUNDO LEÓN SANDOVAL

TIPO DE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN:

- PROYECTO
- TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
- TESIS
- TRABAJO DE SUFICIENCIA PROFESIONAL
- ARTICULO
- OTROS

INFORMO SER PROPIETARIO (A) DE LA INVESTIGACIÓN VERIFICADA POR EL SOFTWARE ANTIPLAGIO TURNITIN, EL MISMO TIENE EL SIGUIENTE TÍTULO:

*"DESEMPEÑO DIAGNÓSTICO DEL ÍNDICE PLAQUETAS – LINFOCITOS (PLR) EN LA DETECCIÓN DE GRAVEDAD DE COVID-19, EN PACIENTES DEL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRIÓN DE ESSALUD – TACNA, 2020"*

CULMINADA LA VERIFICACIÓN SE OBTUVO EL SIGUIENTE PORCENTAJE: 13 %

Conformidad Autor:

Conformidad Asesor:

Nombre: Diego Andre Alca Merchan  
DNI: 71412453

Nombre: Segundo León Sandoval

Huellas:



DNI: 09749143

GYT-FR-64

V.1

14/02/2020

## Tesis post sustentación

### INFORME DE ORIGINALIDAD

<b>13%</b>	<b>13%</b>	<b>4%</b>	<b>8%</b>
INDICE DE SIMILITUD	FUENTES DE INTERNET	PUBLICACIONES	TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

### FUENTES PRIMARIAS

<b>1</b>	<b>renati.sunedu.gob.pe</b> Fuente de Internet	<b>2%</b>
<b>2</b>	<b>Submitted to Universidad Anahuac México Sur</b> Trabajo del estudiante	<b>2%</b>
<b>3</b>	<b>Submitted to Universidad Cesar Vallejo</b> Trabajo del estudiante	<b>1%</b>
<b>4</b>	<b>Submitted to unjbg</b> Trabajo del estudiante	<b>1%</b>
<b>5</b>	<b>rsdjournal.org</b> Fuente de Internet	<b>&lt;1%</b>
<b>6</b>	<b>www.fundacionfemeba.org.ar</b> Fuente de Internet	<b>&lt;1%</b>
<b>7</b>	<b>brain.unboundmedicine.com</b> Fuente de Internet	<b>&lt;1%</b>
<b>8</b>	<b>repositorio.upao.edu.pe</b> Fuente de Internet	<b>&lt;1%</b>
<b>9</b>	<b>repositorio.uwiener.edu.pe</b> Fuente de Internet	

## LISTA DE TABLAS

<b>Tabla N° 1.</b> Características clínico epidemiológicas de la población de estudio .....	27
<b>Tabla N° 2.</b> Área bajo la curva del índice PLR en relación a su rendimiento diagnóstico para determinar estado crítico por COVID-19.....	28
<b>Tabla N° 3.</b> Características de la población con respecto a mortalidad, estado de intubación y estado crítico por COVID-19.....	30
<b>Tabla N° 4.</b> Punto de corte del índice PLR a partir de las coordenadas derivadas de la Curva ROC.....	31
<b>Tabla N° 5.</b> Valor diagnóstico del índice PLR que permite discriminar estado crítico de COVID-19.....	32

## LISTA DE GRÁFICOS

<b>Gráfico N° 1.</b> Desempeño diagnóstico (Curva ROC) del índice PLR en la determinación de estado crítico de COVID-19.....	32
--	----

## LISTA DE ANEXOS

<b>Anexo 1:</b> FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS .....	43
<b>Anexo 2:</b> CUADRO DE OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	44
<b>Anexo 3:</b> MATRIZ DE CONSISTENCIA.....	45
<b>Anexo 4:</b> PERMISOS ESSALUD.....	46
<b>Anexo 5:</b> RESOLUCIÓN UPSJB.....	48

## CAPÍTULO I: EL PROBLEMA

### Planteamiento del problema

En diciembre de 2019 se informó de un grupo de casos desconocidos de neumonía en Wuhan, China. Días después, un nuevo beta-coronavirus fue reconocido como el agente causante de esta neumonía. Posteriormente, el virus causante fue denominado como síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) y la enfermedad relevante fue nombrada enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) por la Organización Mundial de la Salud (OMS) <sup>1</sup>.

En la actualidad, los casos de COVID-19 se han detectado en todos los países del mundo. Según los últimos datos, el nuevo coronavirus SARS-CoV-2, causante de la enfermedad COVID-19, progresa por todo el mundo ascendiendo a más de 6,5 millones de muertos y más de 609 millones de personas infectadas <sup>2</sup>. En Perú sumamos 4,132,677 de casos confirmados y específicamente en Tacna de 60,430 <sup>3</sup>.

Los datos clínicos y de laboratorio del Hospital Central de Wuhan, mostraron que los cambios de los niveles basales de linfocitos (linfopenia) y plaquetas (plaquetopenia) se asociaron con la mortalidad posterior. El bajo recuento de plaquetas al ingreso hospitalario se relacionó con una mortalidad casi tres veces mayor que la de aquellos sin trombocitopenia. Los análisis de regresión de Cox revelaron que el recuento de plaquetas era un factor de riesgo independiente asociado con la mortalidad hospitalaria <sup>4</sup>.

La proporción de plaquetas a linfocitos (PLR) para su cálculo presenta datos que están fácilmente disponibles en laboratorios de rutina. Estudios de los niveles elevados de PLR muestran asociación significativa con la mortalidad de pacientes con enfermedades infecciosas <sup>5</sup>, mientras que otros estudios no encontraron asociación entre los grupos para PLR <sup>6</sup>.

Entonces, la evidencia científica es escasa o nula con respecto a la evaluación del índice PLR para pacientes con esta enfermedad específica (COVID-19), y también para el desenlace de gravedad clínica. Si bien en la actualidad, de forma general los casos de COVID-19 graves ya no son tan frecuentes, estos aún se reportan en pacientes infectados por Sars-Cov-2 asociado a múltiples comorbilidades.

El índice PLR se ha venido utilizando como una herramienta de diagnóstico de actividad inflamatoria en enfermedades infecciosas y no infecciosas crónica y agudas, su valor diagnóstico en el escenario COVID-19 da cuenta de su utilidad en futuras enfermedades infecciosas.

Por ello el presente estudio, en la misma línea de investigación, ahonda en el conocimiento de la exactitud diagnóstica del índice plaquetas – linfocitos (PLR), lo cual permite tener una herramienta diagnóstica de fácil acceso el cual se evalúa de forma rutinaria, pudiendo coadyuvar en el tratamiento oportuno de estados graves de COVID-19 con el objetivo de evitar complicaciones y muertes en los pacientes infectados por SARS-CoV-2.

## **Formulación del problema**

### **1.1.1 Problema general**

¿Cuál es el desempeño diagnóstico del índice plaquetas / linfocitos (PLR) en la determinación de estado crítico de COVID-19, en pacientes del Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud – Tacna, 2020?

### **1.1.2 Problemas específicos**

- ¿Cuál es el recuento de plaquetas, linfocitos e índice PLR, según el estado de gravedad clínica, intubación y mortalidad en pacientes

con COVID-19, del Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud – Tacna, 2020?

- ¿Cuál es el punto de corte del índice PLR que discrimina pacientes con o sin estado clínico crítico por COVID-19, en pacientes del Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud – Tacna, 2020?
- ¿Cuál es la sensibilidad, especificidad y razones de verosimilitud del índice PLR como marcador de gravedad clínica para COVID-19, en pacientes del Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud – Tacna, 2020?

## **Justificación**

El índice plaquetas – linfocitos (PLR) como herramienta diagnóstica con buen desempeño, permitiría discriminar de forma oportuna el estado de severidad clínica por COVID-19, así como una mejor toma de decisión por parte del médico tratante en el manejo clínico del paciente, asumiendo el inicio de tratamiento farmacológico oportuno, lo que podría incluir terapia inmunomoduladora, entendiéndose que la gravedad clínica de COVID-19 se encuentra asociada a hiperinflamación, lo cual evitaría sobrecostos en tratamiento farmacológico y estancia hospitalaria.

El índice PLR, metodológicamente es la integración de biomarcadores inflamatorios (linfocitos y plaquetas), ello permitiría una herramienta de mayor potencia diagnóstica, que siendo evaluado en el contexto COVID-19 con respecto a características como gravedad clínica, estado de intubación y mortalidad, permitirá su validación clínica y estadística.

En la práctica, sobre el índice PLR aún existe evidencias de baja calidad con resultados discrepantes <sup>7</sup>, sin embargo, se considera que podría mostrar su utilidad en estados inflamatorios propios de enfermedades infecciosas como en nuestro contexto de investigación

que es la enfermedad de COVID-19 y las no infecciosas (diabetes, hipertensión arterial, enfermedad renal crónica, etc.), dotándonos de una herramienta de ayuda al diagnóstico de gran valor en su uso clínico.

### **Delimitación del área de estudio**

Nuestro estudio se desarrolló dentro del área de la ciencia de la salud, bajo la línea de investigación de prevención y control de enfermedades infecciosas de la Universidad Privada San Juan Bautista, y de enfermedades transmisibles (COVID-19) definido por Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades del Ministerio de Salud (CDC MINSA). Su delimitación espacial se centró y desarrolló en el Hospital III Daniel Alcides Carrión de la Red Asistencial de Essalud en la región de Tacna. Los participantes se caracterizan principalmente por compartir el área geográfica de vivienda. Asimismo, el periodo de levantamiento de información del presente trabajo de investigación corresponderá en los meses de julio y agosto del año 2020, el cual se financiará con recursos propios del investigador tesista.

### **Limitaciones de la investigación**

El presente estudio realizado durante el golpe de la primera ola de la pandemia por COVID-19 en la ciudad de Tacna, genera la posibilidad de sesgos de selección o de recuerdo pudiendo ser moderada-alta.

Es imposible saber si la exposición se produjo primero o la enfermedad después debido al diseño transversal del estudio, que nos impide conocer la secuencia cronológica de los acontecimientos.

### **Objetivos**

### 1.1.3 Objetivo general

Estimar el desempeño diagnóstico del índice plaquetas / linfocitos (PLR) en la determinación de estado crítico de COVID-19, en pacientes del Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud – Tacna, 2020

### 1.1.4 Objetivos específicos

- Estimar el recuento de plaquetas, linfocitos e índice PLR, según: grado de severidad clínica, intubación y mortalidad en pacientes con COVID-19, del Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud – Tacna, 2020.
- Calcular el punto de corte del índice PLR que discrimina pacientes con o sin gravedad de COVID-19, en pacientes del Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud – Tacna, 2020.
- Calcular la sensibilidad, especificidad y razones de verosimilitud) del índice PLR como marcador de gravedad clínica por COVID-19, en pacientes del Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud – Tacna, 2020.

## **Propósito**

Integrar dos analitos hematológicos (recuento sanguíneo absoluto de linfocitos y plaquetas) en el índice plaquetas / linfocitos (PLR) y estimar su desempeño diagnóstico (área bajo la curva) mediante la elección de un punto de corte y calcular la sensibilidad, especificidad y razones de verosimilitud, para su uso como marcador de estado clínico de gravedad en pacientes con COVID-19, atendidos en el Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud en la ciudad de Tacna – Perú, entre los meses de julio y agosto del año 2020.

## CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

5.2

5.3

### 4.11 Antecedentes bibliográficos

En la investigación, “¿Se puede predecir la mortalidad por COVID-19 en la sala de emergencias?”, realizado por Güneysu, F. et al. <sup>8</sup>, en Turquía el año 2020, investigaron la asociación de recuentos de glóbulos blancos (WBC), neutrófilos, plaquetas, recuentos de linfocitos, proteína C reactiva (PCR), relación neutrófilos / linfocitos (NLR), relación NLR derivada (d-NLR) y relación plaquetas / linfocitos (PLR) en el momento del primer ingreso por mortalidad causada por COVID-19. Su estudio fue analítico y descriptivo, realizado en el Departamento de Medicina de Emergencia, Hospital de Investigación y Capacitación de la Universidad de Sakarya, Turquía, de marzo a mayo del 2020. Los autores revisaron retrospectivamente 159 pacientes diagnosticados con COVID-19. Estos se dividieron en dos grupos: supervivientes y no supervivientes. Los criterios de inclusión fueron: edad  $\geq 18$  años, positividad de la prueba de RT-PCR, hospitalización. Se excluyeron los pacientes con datos faltantes. Todas las pruebas se realizaron con una significancia bilateral del 5%. Sus resultados mostraron una asociación estadísticamente significativa entre los valores de neutrófilos, linfocitos, PCR, NLR, d-NLR y PLR ( $p = 0,005$ ,  $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$  y  $p < 0,001$ , respectivamente) con estado de mortalidad de los pacientes. Los valores de corte calculados mediante este análisis fueron 67,5 años para la edad, 5,12 K /  $\mu\text{l}$  para neutrófilos, 1,12 K /  $\mu\text{l}$  para linfocitos, 67,78 mg / dl para PCR, 3,9 para NLR, 2,55 para d-NLR y 148,85 para PLR, concluyendo que los recuentos alterados de neutrófilos y linfocitos, los valores de NLR, d-NLR, PLR y CRP pueden

usarse como predictores tempranos de mortalidad en pacientes con COVID-19.

**En el estudio “Proporción de neutrófilos a linfocitos, proporción de linfocitos a monocitos y proporción de plaquetas a linfocitos para predecir la gravedad de COVID-19”, realizado por Seyit, M. et al. <sup>9</sup>, en Turquía el año 2021, comparó los impactos pronósticos de la proteína C reactiva (PCR), el recuento de glóbulos blancos (WBC), la proporción de neutrófilos (NEU) a linfocitos (LYM) (NLR), plaquetas a cociente de linfocitos (PLR), en casos de COVID-19 confirmados, así como para explorar los biomarcadores de diagnóstico más útiles y los valores de corte óptimos en pacientes con COVID-19. Consideró un total de 233 pacientes admitidos en el Departamento de Emergencias (SU) del Hospital Universitario de Pamukkale durante dos meses (marzo-abril de 2020) y se sometieron a pruebas de PCR (reacción en cadena de la polimerasa), hemograma completo (CBC) y proteína C reactiva. Los resultados de laboratorio y los hallazgos demográficos se recopilaron del sistema de gestión de salud pública de forma retrospectiva. Sus resultados mostraron que la PCR ( $p = 0,0001$ ), lactato deshidrogenasa (LDH) ( $p = 0,038$ ), PLR ( $p = 0,0001$ ) y NLR ( $p = 0,001$ ) permanecieron significativamente más altas en los pacientes con resultado positivo de la prueba de PCR para SARS CoV-2. Por el contrario, los niveles de eosinófilos ( $p = 0,0001$ ), linfocitos ( $p = 0,0001$ ) y plaquetas ( $p = 0,0001$ ) se calcularon como significativamente más altos en pacientes SARS CoV-2 negativos, concluyendo que los pacientes positivos a COVID-19 tenían niveles considerablemente mayores de PCR, LDH, PLR y NLR, mientras que los pacientes negativos a COVID-19 tenían niveles significativamente mayores de eosinófilos, linfocitos y plaquetas.**

**En el estudio, “Proporción de neutrófilos a linfocitos y de plaquetas a linfocitos y su función como predictores de la gravedad de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19)”, realizado por Jain, R. et al. <sup>10</sup>, en la India el año 2021,** investigó la asociación de NLR y PLR observadas en el momento del ingreso con la gravedad máxima de la enfermedad por COVID-19 durante la hospitalización y estudiar su función en la predicción de la gravedad de la enfermedad, en un total de 229 pacientes COVID-19 que ingresaron en el centro durante el período de estudio. Los datos demográficos, clínicos y de laboratorio (hemograma completo, NLR y PLR) de todos los pacientes se obtuvieron en el momento del ingreso. La gravedad máxima de la enfermedad de todos los pacientes se evaluó durante la hospitalización. Se utilizó un análisis de regresión logística para estimar los odds ratios (OR) e intervalos de confianza de 95%.

Sus resultados indicaron que la media de NLR y PLR fue significativamente mayor en los pacientes graves (NLR = 7,41; PLR = 204) en comparación con los pacientes no graves (NLR = 3,30; PLR = 121). El análisis ROC mostró que NLR, en comparación con PLR, tenía un área bajo la curva (AUC) más alta de 0,779, con un OR mayor de 1,237 y un punto de corte de 4,1, y mostró una sensibilidad del 69% y una especificidad del 78% para predecir la enfermedad grave. El punto de corte para PLR fue 115,3, que mostró una sensibilidad del 79% y una especificidad del 62% para predecir la enfermedad grave, concluyendo que, el NLR y PLR muestran AUC aceptables, pudiéndose utilizar como herramientas de detección para predecir la gravedad de la enfermedad. Sin embargo, NLR fue un mejor predictor de la gravedad de la enfermedad.

**En el estudio, “Proporción de neutrófilos a linfocitos, proporción de plaquetas a linfocitos e índice de inmunoinflamación sistémica en pacientes con neumonía asociada a COVID-19” realizado por**

**Carpio-Orantes, L. et al.** <sup>11</sup>, en México el año 2020, investigó la correlación de la proporción de neutrófilos a linfocitos (NLR), la proporción de plaquetas a linfocitos (PLR) y el índice de inmunoinflamación sistémica (SIII) con la gravedad de COVID-19. Su estudio fue descriptivo, analítico y retrospectivo de pacientes con neumonía COVID-19, en los que se analizaron NLR, PLR y SIII. Sus resultados incluyeron 100 pacientes, 54 hombres y 46 mujeres, con una edad media de  $49,4 \pm 19,3$  años. Las medias NLR, PLR y SIII fueron  $10,7 \pm 10,9$ ,  $290,1 \pm 229,2$  y  $2,6 \pm 3,4 \times 10^9$ , respectivamente. En el 54%, la neumonía fue leve y en el 46%, grave. En cuanto a los resultados hospitalarios, el 75% fue dado de alta por mejoría y el 25% falleció. Las medias NLR, PLR y SIII de los pacientes que fallecieron frente a los pacientes que mejoraron fueron  $20,4 \pm 16,9$  versus  $7,5 \pm 4,9$  ( $p = 0,001$ ),  $417,1 \pm 379,7$  versus  $247,7 \pm 127,4$  ( $p = 0,038$ ) y  $4,8 \pm 6,1$  versus  $1,9 \pm 1,2 \times 10^9$  ( $p = 0,030$ ), respectivamente, concluyendo que los parámetros hematológicos se pueden utilizar en pacientes con neumonía asociada a COVID-19 como predictores de gravedad y pronóstico.

**En la investigación, “Estudio preliminar para identificar casos severos de moderados de COVID-19 usando parámetros hematológicos combinados” realizado por Wang, Ch. et al.** <sup>12</sup>, en China el año 2020, investigó las características y reglas de los cambios hematológicos en pacientes con COVID-19, y explorar la posibilidad de diferenciar pacientes moderados y graves utilizando parámetros hematológicos convencionales o parámetros combinados. Para ello se recopilaron los datos clínicos de 45 pacientes de tipo moderado y grave con infecciones por SARS-CoV-2 del síndrome respiratorio agudo severo en el Hospital Central de Jingzhou del 23 de enero al 13 de febrero de 2020. Su estudio analizó retrospectivamente los índices epidemiológicos, los síntomas clínicos y los resultados de los

exámenes de laboratorio clínico de los pacientes. así como aquellos parámetros con diferencias significativas entre casos moderados y severos y se seleccionaron los parámetros de combinación con mejor desempeño diagnóstico mediante el método de análisis discriminante lineal (LDA). Sus resultados mostraron a 45 pacientes con el nuevo virus corona 2019 (COVID-19) (35 casos moderados y 10 graves), 23 eran hombres y 22 eran mujeres, con edades entre los 16 y los 62 años, siendo los síntomas clínicos más frecuentes fueron fiebre (89%) y tos seca (60%). A medida que avanzaba la enfermedad, recuento de glóbulos blancos (WBC), recuento de neutrófilos, proporción de neutrófilos a linfocitos (NLR), proporción de plaquetas a linfocitos (PLR), ancho de distribución de glóbulos rojos-coeficiente de variación (RDW-CV) y los parámetros de desviación estándar de ancho de distribución del volumen de glóbulos rojos (RDW-SD) en el grupo grave fueron más altos que los del grupo moderado ( $P < 0,05$ ); mientras tanto, recuento de linfocitos (Lym #), recuento de eosinófilos (Eos #), alto porcentaje de células fluorescentes (HFC%), recuento de glóbulos rojos (RBC), hemoglobina (HGB), y los parámetros del hematocrito (HCT) en el grupo grave fueron significativamente más bajos que los del grupo moderado ( $P < 0,05$ ). Para el parámetro NLR, su área bajo la curva (AUC), el punto de corte, la sensibilidad y la especificidad fueron 0,890, 13,39, 83,3% y 82,4% respectivamente; mientras tanto, para el parámetro PLR, su AUC, el punto de corte, la sensibilidad y la especificidad fueron 0.842, 267.03, 83.3% y 74.0% respectivamente. Los parámetros combinados de NLR y RDW-SD tuvieron la mejor eficiencia diagnóstica (AUC = 0.938), y cuando el valor de corte fue 1.046, la sensibilidad y la especificidad fueron 90.0% y 84.7% respectivamente, seguidas por el parámetro combinado NLR & RDW-CV (AUC = 0,923). Cuando el valor de corte fue 0,62, la sensibilidad y la especificidad para distinguir el tipo grave de los casos moderados de COVID-19 fueron 90,0% y 82,4% respectivamente,

concluyendo que el parámetro combinado NLR y RDW-SD es el mejor índice hematológico, asimismo, ayudando a los médicos a predecir la severidad de los pacientes con COVID-19 y puede usarse como un indicador útil para ayudar a prevenir y controlar la epidemia.

**En el estudio “Papel de la proporción de recuento de plaquetas a linfocitos (PLR), como indicador de pronóstico en COVID-19: una revisión sistemática y un metanálisis”, realizado por Sarkar, S. et al. <sup>7</sup>, el año 2022**, exploró la utilidad del índice de recuento de plaquetas a linfocitos PLR como predictor pronóstico de pacientes con COVID-19. Para ello, se examinó las bases de datos electrónicas hasta el 15 de mayo de 2021. Su estudio incluyó estudios que evaluaban la asociación entre la PLR al ingreso y los resultados en términos de mortalidad y gravedad entre los pacientes con COVID-19. Se recuperó 32 estudios, con un total de 2768 y 3262 pacientes con COVID-19 para los resultados de mortalidad y gravedad de la enfermedad. Sus resultados mostraron que los pacientes fallecidos y críticamente enfermos tenían niveles de PLR más altos al ingreso en comparación con los pacientes supervivientes y no graves (diferencias medias [DM] = 66,10; intervalo de confianza [IC] del 95%: 47,75-84,44;  $p < 0,00001$  y DM = 86,74; 95 % IC: 67,7-105,7;  $p < 0,00001$ , respectivamente), concluyendo que un nivel más alto de PLR al ingreso en pacientes con COVID-19 se relaciona con una mayor morbilidad y mortalidad. Sin embargo, la evidencia es de baja calidad y se hace necesario más estudios sobre el valor de corte de PLR.

## **Bases teóricas**

### **3.1.1 SARS-CoV-2**

Es un virus con un genoma de ARN monocatenario de cadena positiva de aproximadamente 30 kb, bastante similar a otros coronavirus

(Nidoviridae, Coronaviridae, Coronaviridae). El SARS-CoV-2 pertenece al género betacoronavirus (80 % y 50 % de homología, respectivamente), al igual que el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) y el SARS-CoV <sup>13</sup>. La glicoproteína espiga (S) que se encuentra en la membrana viral produce un peplómero en la superficie del virión, lo que le confiere al virus su forma de "corona" bajo el microscopio electrónico. La estructura del anillo es proporcionada por la glicoproteína de membrana (M) y la proteína de la envoltura (E). Dentro del virión hay una nucleocápside helicoidal compuesta por la proteína de la nucleocápside (N) complejada con un genoma de ARN de cadena positiva única de aproximadamente 30 kb <sup>13</sup>. La infección por SARS-CoV-2 comienza con la unión de la proteína espiga (S) a un receptor de la célula huésped. Hasta el momento, se han identificado dos receptores celulares para el SARS-CoV-2: la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) y CD147. Después de la interacción con el receptor, la escisión de la proteína S por la serina 2 proteasa transmembrana asociada a la superficie celular TMPRSS2 promueve la fusión de la membrana viral y celular. Después de ser liberado de la nucleocápside al citoplasma, el ARN genómico viral se somete a una traducción de cambio de marco ribosómico para generar las poliproteínas pp1a y pp1ab, que se someten a un procesamiento proteolítico cotraduccional en 15 proteínas no estructurales (nsp1-nsp10 y nsp12.-nsp16), formando la replicación -complejo de transcripción (RTC). Los RTC participan en la replicación y transcripción del ARN genómico de un conjunto anidado de ARNm subgenómicos necesarios para expresar genes de proteínas estructurales y accesorias. Los nuevos viriones se ensamblan brotando en la membrana intracelular de la membrana del compartimento ER-Golgi y se liberan por exocitosis <sup>13</sup>.

### 3.1.2 COVID-19

Enfermedad causada por el nuevo coronavirus (SARS-CoV2) que se cree que se originó en Wuhan, China. El Departamento Municipal de Salud de Wuhan descubrió un número limitado de casos de neumonía atípica a mediados de diciembre de 2019, que posteriormente se determinó que estaban causados por una nueva cepa de coronavirus. Se desconoce la causa específica de este nuevo brote. Al principio de la epidemia, se pensó que un salto viral de los animales a las personas ocurrió en noviembre de 2019 en uno de los mercados húmedos más concurridos de Wuhan. El énfasis de las investigaciones posteriores ha sido determinar qué animales son los responsables de estas nuevas enfermedades zoonóticas. Aunque se desconoce qué especie es el huésped intermediario, los murciélagos son el principal huésped del virus y podrían haber llegado desde una granja de animales salvajes cercana <sup>14</sup>.

La dinámica epidemiológica de COVID-19 ha cambiado significativamente en los últimos meses. El continente más afectado durante el inicio de la epidemia era Asia, siendo China la nación más afectada del globo; sin embargo, las Américas, encabezadas por Estados Unidos y Brasil, se han convertido ahora en la zona más afectada del planeta. Es importante señalar que las tasas de mortalidad varían significativamente entre países. Por ejemplo, Corea del Sur tiene tasas de mortalidad extremadamente bajas, lo que indica una estrategia de pruebas muy eficiente y una excelente respuesta a la emergencia, mientras que otros países con menor capacidad de pruebas, sistemas de salud más débiles y, en general, respuestas más pobres al virus registran tasas de ataque, mortalidad y letalidad más altas. El SARS-CoV-2 se propaga a través de las gotitas que se expulsan al hablar o estornudar a una distancia de 2 metros, o a través del contacto con superficies expuestas. La exposición a personas asintomáticas representa alrededor de la mitad de las transmisiones <sup>14</sup>.

El tiempo de incubación de SARS-CoV-2 suele variar entre 2 y 14 días (en el 98% de los pacientes), con una mediana de 5 días, aunque se han notificado duraciones de incubación de hasta 24 días. En la mayoría de los casos, transcurre una semana desde el momento de la infección hasta el comienzo de la enfermedad grave (incluida la hipoxia). La fiebre (80-90%), la tos no productiva (50%) y la fatiga (20-40%) son los síntomas gripales más comunes causados por SARS-CoV-2, mientras que la diarrea puede aparecer antes que estos síntomas en ciertos individuos. Los síntomas de la neumonía, como la opresión en el pecho, el malestar y el cansancio, pueden aparecer en ciertas personas, especialmente en los ancianos y en quienes tienen problemas de salud crónicos. Puede provocar falta de aire en el plazo de una semana, y alrededor del 20% de los pacientes necesitan atención hospitalaria <sup>14</sup>. Las respuestas inmunitarias tras la infección por el SARS-CoV-2 pueden ser un arma de doble filo. Una respuesta de IFN tipo I bien coordinada puede dar lugar a la eliminación del virus y a la memoria inmunológica, generando que las células antivirales se activan y expanden. Mientras que, una activación retardada de la inmunidad innata, presumiblemente como consecuencia de, suele estar relacionada con patología grave, como neumonía, SDRA, shock séptico, fallo multiorgánico y mortalidad. En este sentido, una respuesta retardada del IFN de tipo I y una eliminación ineficaz del SARS-CoV-2 por parte de los macrófagos alveolares pueden favorecer una replicación viral excesiva, lo que da lugar a una patología grave, un aumento de la excreción viral y, en última instancia, la transmisibilidad viral. En consecuencia, es definitivamente más probable que la COVID-19 grave se desarrolle en individuos con un sistema inmunitario más débil o desregulado, como los varones de edad avanzada con comorbilidades <sup>14</sup>.

### 3.1.3 Hiperinflamación

El SARS-CoV-2 infecta predominantemente los neumocitos de tipo 2 en los alvéolos que expresan el receptor ACE2. El SARS-CoV-2 produce piroptosis en la célula huésped, lo que da lugar a la liberación de ácidos nucleicos virales y citoquinas proinflamatorias. Los receptores de reconocimiento de marcadores en los neumocitos vecinos y los macrófagos alveolares residentes las reconocen, desencadenando la producción de citoquinas proinflamatorias y quimiocinas como IL-1, IL-8, IL-6, GM-CSF TNF-, IFN-, MIP-1/CCL4, IP-10/CXCL10, MIP-1/CCL3, MCP-1/CCL2, monocitos inflamatorios, CD4+ y CD8+, y células NK. Al generar citoquinas adicionales, los macrófagos M1 derivados de los monocitos y las células T CD4+ empeoran la inflamación; también se atrae a los pulmones un subgrupo profibrótico de macrófagos alternativos M2. Se crea un bucle de retroalimentación proinflamatoria que da lugar a una tormenta de citoquinas circulantes y a macrófagos hemofagocíticos en los órganos reticuloendoteliales. El SARS-CoV-2 puede causar endotelitis en la vasculatura pulmonar al infectar directamente las células endoteliales ACE2+ <sup>15</sup>. La recuperación de las infecciones virales requiere una respuesta inmunitaria eficaz del huésped que elimine el virus, o al menos controle la replicación viral. Básicamente, la actividad efectora de la respuesta inmune es contrarrestada por mecanismos de supresión y/o regulación. La replicación viral sostenida resultante de la producción alterada de IFN- $\gamma$  tipo I y la activación persistente de la respuesta inmune dan como resultado un proceso inflamatorio continuo cuyas consecuencias son perjudiciales. De hecho, una respuesta desregulada es ineficaz para eliminar el virus y causa daños epiteliales y endoteliales, fugas vasculares e insuficiencia orgánica. La infección por SARS-CoV-2 recapitula el papel fundamental de una respuesta inmunitaria eficaz y los efectos devastadores de la desregulación inmunitaria. Después de una respuesta inicial con síntomas

generalmente de leves a moderados, algunos pacientes muestran una progresión a una respuesta inflamatoria excesiva y desregulada. Esta es una respuesta hiperinflamatoria que equivale a una "tormenta de citocinas", potencialmente mortal que implica elevación de la concentración de citocinas en plasma e hiperactivación de las células inmunitarias con los consiguientes síntomas inflamatorios sistémicos agudos y disfunción orgánica <sup>16</sup>.

Una característica de laboratorio común de la infección por SARS-CoV-2 es la linfopenia (es decir, un recuento absoluto de linfocitos < 1000 células/ $\mu$ L). Los pacientes con COVID-19 muestran una disminución significativa del número absoluto de células T circulantes (T CD3<sup>+</sup>, T CD4<sup>+</sup>, T CD8<sup>+</sup>), células B (CD19<sup>+</sup>), células NK (CD56<sup>+</sup>) y células NKT (CD3<sup>+</sup> CD56<sup>+</sup>). La relación CD4/CD8 es generalmente superior a 1,5, como resultado de una mayor reducción de las células T CD8<sup>+</sup> que de las células T CD4<sup>+</sup>. La pérdida del subconjunto de células NKT se ha informado como una de las características destacadas de COVID-19, que se hizo evidente ya dentro de la primera semana de ingreso en el hospital y podría predecir la evolución de la enfermedad. Por el contrario, no se describieron alteraciones significativas en sangre periférica para las células T auxiliares foliculares (Tfh). Los datos sobre las células T reguladoras son muy heterogéneos; algunos informes muestran un aumento mientras que otros muestran una disminución en la circulación de pacientes graves con COVID-19. La linfopenia que ocurre en casos graves de COVID-19 también afecta el compartimento de células B. Se ha descrito una marcada reducción en el número absoluto de células B, aunque los porcentajes de células B totales y vírgenes no mostraron diferencias entre pacientes y controles sanos. En el bazo, se ha descrito atrofia de la pulpa blanca con pérdida incluso completa en algunos casos fatales, mientras que la pulpa roja parece estar congestionada y hemorrágica. En los casos letales de COVID-19, los ganglios linfáticos de las regiones cervical, mediastínica e hilar

revelaron estasis y edema capilar moderado-severo, proliferación de plasmablastos extrafoliculares (particularmente, plasmoblastos IgG<sup>+</sup> e IgM<sup>+</sup>), plasmocitosis leve-moderada, predominio de CD8<sup>+</sup> Células T, histiocitosis sinusal con hemofagocitosis<sup>16</sup>.

Las plaquetas tienen un papel crucial en la inflamación, la trombosis y la aterogénesis. Las interacciones entre las plaquetas, los leucocitos y las células endoteliales definen la inflamación. Estas interacciones activan mecanismos autocrinos y paracrinos que hacen que los leucocitos acudan en masa a la pared vascular. Las lesiones ateroscleróticas y la aterotrombosis surgen como consecuencia de procesos inflamatorios crónicos inducidos por las plaquetas en la pared arterial. Las plaquetas se activan durante el proceso de adhesión y liberan una serie de sustancias químicas fuertemente inflamatorias y mitógenas en el medio circundante, afectando a las capacidades quimiotácticas, adhesivas y proteolíticas de las células endoteliales. Estos cambios en el fenotipo del endotelio inducidos por las plaquetas potencian la quimiotaxis, la adhesión y la trans migración de los monocitos al lugar de la inflamación<sup>17</sup>.

#### 3.1.4 Diagnóstico de laboratorio

Las pruebas de detección de SARS-CoV-2 que ahora son accesibles comercialmente se dividen en dos grupos. La primera categoría incluye ensayos moleculares para la detección del ARN viral del SARS-CoV-2 mediante técnicas basadas en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o estrategias relacionadas con la hibridación de ácidos nucleicos. La segunda categoría incluye ensayos serológicos e inmunológicos que se basan en gran medida en la detección de anticuerpos producidos por individuos como resultado de la exposición al virus o en la detección de proteínas antigénicas en individuos infectados. Durante el periodo agudo de la enfermedad, las pruebas de ARN viral del SARS-CoV-2 se utilizan para identificar a personas

infectadas por el virus. Las personas que han adquirido anticuerpos contra el virus y que pueden ser posibles donantes de plasma convalecientes se identifican mediante pruebas serológicas <sup>18</sup>.

### 3.1.5 Índice plaquetas – linfocitos (PLR)

En pacientes con cáncer y sepsis neonatal, el índice PLR se ha sugerido como una medida sencilla y fácilmente accesible para evaluar el estado inflamatorio. Esta medida diagnóstica y pronóstica puede utilizarse para identificar a los pacientes que presentan un alto riesgo de resultados clínicos desfavorables, y debe considerarse como una estrategia rápida para personalizar las intervenciones terapéuticas <sup>19,20</sup>. Se ha mostrado el valor como herramienta de diagnóstico y pronóstico clínico del índice PLR en pacientes con COVID-19, mediante asociaciones estadísticas a estados de gravedad clínica como: intubación, mortalidad y estancia hospitalaria. Los puntos de corte varían según la población estudiada <sup>5,21–23</sup> estando pendiente el análisis estadístico en población de Tacna - Perú. Los recuentos sanguíneos absolutos individuales de linfocitos y plaquetas se han relacionado con el grado de gravedad clínica de la COVID-19. El índice PLR combina ambos analitos de laboratorio en una relación matemática con el objetivo de mejorar su correlación con la gravedad de la COVID-19. Se ha sugerido el uso del índice PLR como herramienta de diagnóstico clínico de la hiperinflamación por COVID-19, basándose en la evidencia de una asociación entre la gravedad de COVID-19 y estado de hiperinflamación (tormenta de citoquinas) <sup>5</sup>. El índice PLR se obtiene al dividir el recuento de plaquetas en sangre ( $\times 10^9 / L$ ) por el recuento absoluto de linfocitos en sangre ( $\times 10^9 / L$ ).

## Marco conceptual

- COVID-19  
Enfermedad causada por el nuevo coronavirus conocido como SARS-CoV-2. <sup>24</sup>.
- Hiperinflamación  
Desregulación de la respuesta inmunitaria expresada en reclutamiento de células inflamatorias como monocitos, macrófagos y neutrófilos <sup>15</sup>
- Índice plaquetas – linfocitos (PLR)  
Proporción matemática que integra dos analitos de laboratorio clínico (linfocitos y plaquetas) <sup>5</sup>.
- Linfocitos  
Son células presentadoras de antígeno, base celular de la respuesta inmune específica <sup>25</sup>.
- Plaquetas  
Partículas celulares necesarias para el correcto establecimiento de la hemostasia, desempeñan un papel importante en los trastornos trombóticos y en los hemorrágicos <sup>26</sup>.
- SARS-CoV-2  
Es un  $\beta$ -coronavirus envuelto con una secuencia genética similar al SARS-CoV-1 (80%). Su envoltura viral está recubierta por glicoproteína de espiga (S), envoltura (E) y proteínas de membrana (M). La unión y la entrada a la célula huésped están mediadas por la proteína S <sup>27</sup>.

## **Hipótesis**

Dado que el presente estudio es de nivel descriptivo, no amerita la formulación de hipótesis general ni específicas.

## **Variables**

- **VARIABLE INDEPENDIENTE:**

- **GRAVEDAD POR COVID-19**

- Definición conceptual: grado de respuesta inmune innata y desregulada del huésped en COVID-19.

- Definición operacional: mediante la observación de los niveles de severidad de COVID-19 (grave y no grave) en la historia clínica.

- **VARIABLE DEPENDIENTE:**

- **ÍNDICE PLAQUETA-LINFOCITO (PLR)**

- Definición conceptual: indicador integrado, basado en los recuentos periféricos absolutos de linfocitos y plaquetas, que mediante una razón matemática permite evidenciar el grado de respuesta inmunitaria en la inflamación.

- Definición operacional: proporción matemática de plaquetas y linfocitos, que expresa el grado de la respuesta inmunitaria a la inflamación.

Cuadro de operacionalización de variables en el anexo 02

## CAPÍTULO III: METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

### 5.4

#### Diseño metodológico

- **Diseño de investigación**

Epidemiológico, no experimental.

- **Nivel de investigación**

Estudio de nivel descriptivo, investigación cuantitativa que describe fenómenos clínicos en una circunstancia temporal y geográfica determinada.

- **Tipo de investigación**

Observacional. – no existe intervención del investigador.

Transversal. – con una medición.

Retrospectivo. – los datos se obtienen de registros preexistentes.

Analítico. - con más de una variable.

#### Población y muestra

Población:

La población estuvo conformada por 452 historias clínicas de pacientes con diagnóstico covid-19 que acudieron al Hospital III Daniel Alcides Carrión de EsSalud – Tacna, desde el mes de julio del 2020 hasta agosto 2020

Muestra:

La muestra fue censal, por lo que se utilizó 308 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de covid-19 que acudieron al Hospital III

Daniel Alcides Carrión de EsSalud – Tacna, desde el mes de julio del 2020 hasta agosto 2020 y que respetaron los criterios de selección

#### Criterios de inclusión

- Historia clínica de pacientes fallecido o sobreviviente con diagnóstico (prueba antigénica o molecular para SARS-CoV-2) de COVID-19 del Hospital III DAC EsSalud – Tacna, a quienes se les haya solicitado hemograma automatizado completo.
- Historia clínica de pacientes con diagnóstico COVID-19 mayores de 18 años.
- Historia clínica de pacientes con diagnóstico COVID-19 y comorbilidad.

#### Criterios de exclusión

- Historia clínica de pacientes con diagnóstico de COVID-19, con antecedentes de trastornos o enfermedades que alteren el recuento absoluto de linfocitos.
- Historia clínica de pacientes con diagnóstico de COVID-19, con antecedentes de trastornos o enfermedades que alteren el recuento de plaquetas.

## **5.5 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

### **5.1.1 Procedimientos de laboratorio**

Los datos hematológicos (recuento sanguíneo de linfocitos y plaquetas) se colectaron desde la historia clínica digital almacenada en el sistema de gestión hospitalaria de Essalud.

El recuento sanguíneo absoluto de linfocitos y plaquetas fueron evaluados bajo un estricto cumplimiento del proceso de control de calidad interno y externo, donde a través de la evaluación de los gráficos de control de Levey-Jennings y los criterios establecidos por Westgard, se establecieron la identificación de errores aleatorios y

sistemáticos, con sus respectivas medidas correctivas de ser necesario.

Índice plaquetas – linfocitos (PLR), indicador que integra los recuentos periféricos de linfocitos y plaquetas, mediante una razón matemática que permite evidenciar el grado de respuesta inmunitaria en la inflamación.

$$PLR = \frac{\text{Recuento de plaquetas}}{\text{Recuento de linfocitos}}$$

Gravedad clínica por COVID-19 de los participantes del estudio, se obtuvo de la historia clínica digital que se encuentra en el sistema de gestión hospitalaria de Essalud, para lo cual se solicitó acceso.

## **5.6 DISEÑO DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

### **6.1.1 Documentación**

Se realizó la revisión de cada una de las historias clínicas de paciente con COVID-19 con diagnóstico confirmado según resultado de prueba molecular (PCR-RT). Se registraron los datos clínicos y epidemiológicos.

### **6.1.2 Instrumentos para la recolección de los datos**

Se empleó una ficha de recolección de datos (Anexo N° 01), donde se registró los datos necesarios para alcanzar los objetivos del presente estudio de investigación. El registro estuvo conformado por el recuento sanguíneo de linfocitos y plaquetas, índice plaquetas – linfocitos (PLR), grado de severidad y características clínicas (mortalidad, intubación y estancia hospitalaria) de los pacientes con COVID-19. La información se obtuvo del sistema de gestión hospitalaria de Essalud.

## **5.7 PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS**

Los datos que se consideraron son: recuento sanguíneo de linfocitos y plaquetas, índice plaquetas – linfocitos (PLR), grado gravedad clínica y

características clínicas (mortalidad, intubación y estancia hospitalaria) de los pacientes con COVID-19 del Hospital III DAC EsSalud – Tacna. Los datos se ajustaron a los objetivos del estudio y siguieron el siguiente orden:

- Se elaboró una base de datos digital en un programa de hoja de cálculo (Microsoft Excel).
- Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el software estadístico IBM SPSS Statistics V25.0.
- Para el análisis estadístico se aplicó la prueba de Kolmogorov-Smirnov, para corroborar la distribución normal de la muestra.
- Se realizó un análisis descriptivo: para las variables numéricas se calcularon medidas de dispersión (media y desviación estándar). En las variables categóricas se calcularon las frecuencias absolutas y relativas.
- Se consideró significancia estadística cuando el p-valor sea menor a 0.05.
- El rendimiento del índice plaquetas – linfocitos (PLR), se evaluó usando el análisis de curva ROC (Receiver Operating Characteristic o Característica Operativa del Receptor), a través del estimado AUC (Área under curve o área bajo la curva), con un intervalo de confianza de 95%.
- Los parámetros de validación diagnóstica (pruebas de valor diagnóstico) fueron estimados en tablas tetracóricas y se obtuvieron valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, LR+, LR-, correctamente clasificados.
- El cálculo del punto de corte para el índice plaquetas – linfocitos (PLR), se obtuvo mediante el análisis ROC, el cual se mostró en un plano cartesiano: eje X (1-especificidad) versus eje Y (sensibilidad).
- La definición del punto de corte para el índice plaquetas – linfocitos (PLR), se obtuvo por el análisis ROC.

- Para determinar la diferencia en cada una de las características clínico epidemiológicas de la población estudiada, se utilizó el test estadístico de Kruskal Wallis (prueba no paramétrica).
- Para el diseño de tablas y gráficos se utilizó un programa de hoja de cálculo (Microsoft Excel).

## **5.8 ASPECTOS ÉTICOS**

La recolección de los datos es de tipo retrospectiva, por lo que no se necesitó de consentimiento informado. Asimismo, buscando garantizar la confidencialidad de la información colectada, se adoptaron las siguientes medidas:

- El proyecto de investigación se presentó a la Universidad Privada San Juan Bautista para su revisión y aprobación el cual cuenta con código de registro de proyecto: VRI-FR-035.
- Se solicitó el permiso administrativo para la revisión de las historias clínicas de pacientes con COVID-19 a la Gerencia de la Red Asistencial de Essalud en Tacna, el cual su vez requirió aprobación y autorización a la unidad de investigación y ética de dicha Red Asistencial, emitiendo la Nota N° 32-CEI-GRATA-ESSALUD-2022, autorizando la realización y acceso a los registros necesarios para lograr los objetivos del estudio.
- La data obtenida no incluyó información que permite identificar al paciente, para lo cual se trabajó con códigos alfanuméricos, para fines exclusivos de análisis estadístico.
- La base de datos fue almacenada en un dispositivo digital de acceso exclusivo del tesista, asimismo, se encriptó con un código de seguridad

## **CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS**

### **4.1 Resultados**

La población de estudio estuvo constituida por 452 historia clínica de pacientes con COVID-19, de los cuales 308 historias clínicas cumplieron los criterios de inclusión y exclusión. El sexo masculino representó el 69.2% de la población de estudio, siendo la media de la edad de 61.2 años (adultos mayores). Debido a que la recolección de la muestra se realizó entre los meses de julio y agosto del año 2020 (golpe de la primera ola de pandemia en la ciudad de Tacna) es que se puede observar una alta incidencia de pacientes con COVID-19 en estado crítico (59.1%). Similar resultado se observó en la frecuencia de mortalidad (37.0%). La diabetes (16.6%) y la hipertensión arterial (15.9%) son las comorbilidades con mayor frecuencia en la población de estudio.

Asimismo, a partir de la fórmula leucocitaria (valores absolutos) se observó leucocitosis, neutrofilia, linfopenia, eosinopenia y monocitosis.

**Tabla N° 1. Características clínico epidemiológicas de los pacientes con COVID-19 en los meses de julio y agosto del 2020 (n=308).**

Característica		Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Sexo	Masculino	213	69.2
	Femenino	95	30.8
Edad (años)		61.2 ± 13.7*	
Severidad clínica de COVID-19	No crítico	126	40.9
	Crítico	182	59.1
Diabetes	No	257	83.4
	SÍ	51	16.6
Hipertensión	No	259	84.1
	SÍ	49	15.9
Obesidad	No	283	91.9
	SÍ	25	8.1
Intubado	No	269	87.3
	SÍ	39	12.7
Mortalidad	Sobrevivientes	194	63.0
	Fallecidos	114	37.0
Hematocrito (%)		13.8 ± 2.2*	
Hemoglobina (g/dL)		40.2 ± 6.3*	
Leucocitos (cel./μL)		11 615 [9 860 – 14 343]'	
Neutrófilos (cel./μL)		9 240 [7 208 – 11 564]'	
Linfocitos (cel./μL)		1 405 [1 061 – 1 985]'	
Eosinófilos (cel./μL)		47 [32 – 90]'	
Monocitos (cel./μL)		919 [546 – 1472]'	
Plaquetas (cel./μL)		263 000 [227 000 – 318 750]'	

\* Media ± DE

' Media (p25-p75)

**Tabla N° 2. Características de la población con respecto a mortalidad, estado de intubación y estado crítico por COVID-19.**

Características	Mortalidad		p-valor	Intubación		p-valor	Estado crítico		p-valor	
	Sobrevivientes (n = 194)	Fallecidos (n = 114)		No intubado (n = 269)	Intubado (n = 39)		No crítico (n = 126)	Crítico (n = 182)		
Sexo	Masculino	142 (66.7)	71 (33.3)	< 0.05	185 (86.9)	28 (13.1)	0.703	90 (42.3)	123 (57.7)	0.472
	Femenino	52 (54.7)	43 (45.3)		84 (88.4)	11 (11.6)		36 (37.9)	59 (62.1)	
Diabetes		34 (66.7)	17 (33.3)	0.551	47 (92.2)	04 (7.8)	0.257	19 (37.3)	32 (62.7)	0.561
Hipertensión		34 (69.4)	15 (30.6)	0.312	43 (87.8)	06 (12.2)	0.924	21 (42.9)	28 (57.1)	0.762
Obesidad		15 (60.0)	10 (40.0)	0.747	19 (76.0)	06 (24.0)	0.075	5 (20.0)	20 (80.0)	< 0.05
Edad (años)		57.1 ± 1.0	68.1 ± 1.1	< 0.05	61.6 ± 0.8	58.5 ± 2.3	0.092	58.2 ± 1.2	63.3 ± 1.0	< 0.05
Hematocrito (%)		40.5 ± 0.4	39.7 ± 0.6	0.551	40.3 ± 0.4	39.3 ± 0.9	0.216	40.0 ± 0.6	40.3 ± 0.5	0.525
Hemoglobina (g/dL)		13.8 ± 0.2	13.6 ± 0.2	0.696	13.8 ± 0.1	13.5 ± 0.3	0.352	13.6 ± 0.2	13.8 ± 0.2	0.326
Leucocitos (cel./μL)		10770 [8990 – 13250]	14190 [11230 – 16680]	< 0.05	11550 [9610 – 14150]	14150 [10335 – 17645]	< 0.05	11240 [9510 – 13560]	12500 [10170 – 15980]	< 0.05
Neutrófilos (cel./μL)		8058 [6552 – 10285]	11490 [9200 – 13711]	< 0.05	9090 [7125 – 11031]	11136 [8764 – 14699]	< 0.05	8139 [6848 – 10400]	10177 [8201 – 12912]	< 0.05
Linfocitos (cel./μL)		1809 [1172 – 2372]	1230 [941 – 1409]	< 0.05	1481 [1125 – 2111]	1062 [718 – 1271]	< 0.05	2175 [1815 – 2560]	1128 [912 – 1340]	< 0.05
Eosinófilos (cel./μL)		76 [35 – 106]	35 [31 – 43]	< 0.05	53 [33 – 95]	34 [25 – 39]	< 0.05	91 [56 – 116]	36 [31 – 49]	< 0.05
Monocitos (cel./μL)		638 [442 – 914]	1489 [1148 – 1725]	< 0.05	811 [501 – 1397]	1394 [992 – 1744]	< 0.05	591 [431 – 811]	1222 [898 – 1632]	< 0.05
Plaquetas (cel./μL)		295000 [245000 – 368000]	236000 [218000 – 262000]	< 0.05	272000 [233000 – 328000]	224000 [189000 – 254500]	< 0.05	312000 [263000 – 388000]	245000 [218000 – 282000]	< 0.05
PLR		173 [134 – 247]	203 [160 – 254]	< 0.05	179 [140 – 247]	219 [183 – 262]	< 0.05	141 [124 – 182]	223 [171 – 285]	< 0.05

La tabla 2, nos permite observar las características clínicas y de laboratorio en la población de estudio frente a tres desenlaces (mortalidad, estado de intubación y estado crítico de COVID-19).

El sexo femenino y la edad ( $68.1 \pm 1.1$  años) fueron factor de riesgo con respecto a la mortalidad, mientras que en el estado crítico de COVID-19 fue la obesidad y también la edad ( $63.3 \pm 1.0$  años).

En los parámetros hematológicos laboratoriales con respecto a los pacientes fallecidos, intubados y estado crítico por COVID-19 se observó, leucocitosis con una media de 14190 [11230 – 16680] cel./ $\mu$ L, 14150 [10335 – 17645] cel./ $\mu$ L y 12500 [10170 – 15980] cel./ $\mu$ L respectivamente para cada desenlace; neutrofilia (11490 [9200 – 13711], 11136 [8764 – 14699] y 10177 [8201 – 12912] cel./ $\mu$ L); linfopenia (1230 [941 – 1409], 1062 [718 – 1271] y 1128 [912 – 1340] cel./ $\mu$ L); eosinopenia (35 [31 – 43], 34 [25 – 39] y 36 [31 – 49] cel./ $\mu$ L); monocitosis (1489 [1148 – 1725], 1394 [992 – 1744] y 1222 [898 – 1632] cel./ $\mu$ L) y un recuento de plaquetas disminuido aunque dentro de sus valores de referencia (236000 [218000 – 262000], 224000 [189000 – 254500] y 245000 [218000 – 282000] cel./ $\mu$ L); asimismo, en el índice PLR la media de los valores calculados fueron 203 [160 – 254], 219 [183 – 262] y 223 [171 – 285] respectivamente.

**Tabla N° 3. Punto de corte del índice PLR a partir de las coordenadas derivadas de la Curva ROC.**

Coordenadas de la curva			Coordenadas de la curva		
Positivo si es mayor o igual que <sup>a</sup>	Sensibilidad	1 - Especificidad	Positivo si es mayor o igual que <sup>a</sup>	Sensibilidad	1 - Especificidad
153.13	0.885	0.397	173.72	0.736	0.278
153.27	0.879	0.397	174.70	0.725	0.278
153.74	0.874	0.397	175.89	0.720	0.278
154.16	0.868	0.397	177.62	0.720	0.270
155.06	0.868	0.389	178.73	0.714	0.270
155.95	0.857	0.389	179.20	0.709	0.270
156.10	0.852	0.389	179.59	0.703	0.270
156.89	0.852	0.381	180.15	0.703	0.262
158.02	0.846	0.381	181.04	0.698	0.262
158.75	0.841	0.381	181.67	0.692	0.262
159.39	0.835	0.381	182.01	0.687	0.262
159.88	0.830	0.381	182.58	0.687	0.246
160.18	0.819	0.381	183.71	0.681	0.246
160.59	0.813	0.381	184.60	0.681	0.238
160.93	0.808	0.381	185.06	0.681	0.230
161.15	0.808	0.373	185.50	0.676	0.230
161.41	0.808	0.357	185.89	0.670	0.230
161.65	0.808	0.349	186.06	0.670	0.222
161.95	0.802	0.349	186.55	0.665	0.222
162.19	0.797	0.349	187.62	0.665	0.214
162.71	0.791	0.349	188.76	0.659	0.214
163.24	0.786	0.349	189.48	0.659	0.206
163.50	0.780	0.349	190.39	0.654	0.206
165.09	0.780	0.341	191.86	0.654	0.198
166.67	0.775	0.341	193.40	0.648	0.198
167.01	0.775	0.333	194.45	0.643	0.198
167.23	0.775	0.325	195.37	0.643	0.190
167.48	0.775	0.317	198.03	0.643	0.183
167.79	0.769	0.317	200.98	0.637	0.183
168.12	0.758	0.317	201.99	0.626	0.183
168.71	0.753	0.317	202.39	0.621	0.183
169.40	0.753	0.310	202.96	0.621	0.175
170.29	0.753	0.294	203.20	0.615	0.175
171.14	0.747	0.294	204.30	0.610	0.175
171.83	0.742	0.294	206.36	0.610	0.167
172.50	0.742	0.286	207.78	0.604	0.167
172.94	0.742	0.278	208.39	0.604	0.159
Las variables de resultado de prueba: PLR tienen,					

Al extrapolar las coordenadas más cercanas obtenidas de la Curva ROC (sensibilidad = 0.725 y 1 – especificidad = 0.275) en la tabla 4, alcanzamos un punto de corte de  $174.7 \approx 175$  para el índice PLR, lo cual permitirá discriminar el estado crítico por COVID-19.

**Tabla N° 4. Valor diagnóstico del índice PLR que permite discriminar estado crítico de COVID-19.**

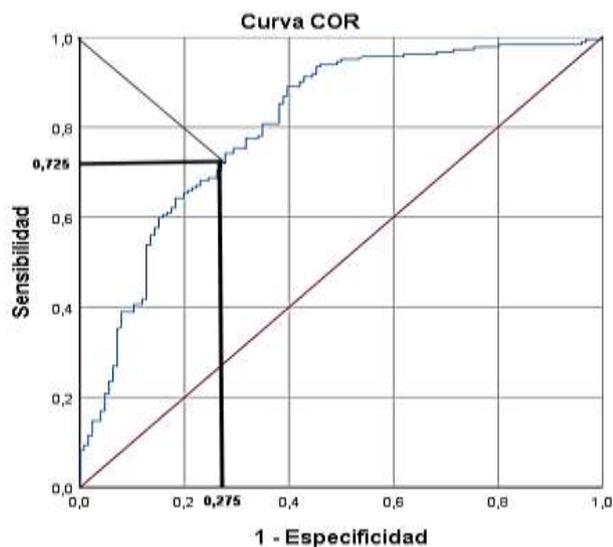
Índice PLR	Gravedad clínica de COVID-19		
	Crítico	No crítico	Total
Crítico	132	35	167
No crítico	50	91	141
Total	182	126	308

Pruebas diagnósticas	95 % I.C.		
	Valor	Límite inferior	Límite superior
Prevalencia de la enfermedad	59.1%	53.36%	64.59%
Pacientes correctamente diagnosticados	72.4%	66.99%	77.25%
Sensibilidad	72.5%	65.34%	78.75%
Especificidad	72.2%	63.41%	79.65%
Valor predictivo positivo	79.0%	71.93%	84.79%
Valor predictivo negativo	64.5%	55.99%	72.28%
Cociente de probabilidades positivo	2.87	2.00	4.13
Cociente de probabilidades negativo	0.30	0.16	0.53

La tabla 4, de estilo tetracórico permite calcular el valor de las pruebas diagnósticas del índice PLR con capacidad de discriminar el estado crítico de COVID-19, el cual muestra una tasa de 72.4% de pacientes correctamente diagnosticados. Con respecto a la exactitud diagnóstica, se observa una sensibilidad (72.5%) y especificidad (72.2%) muy parecidas. Asimismo, la eficacia diagnóstica (VPP y VPN) fue de 79.0% y 64.5% y la potencia diagnóstica de 2.87 y 0.30 para los cocientes de probabilidades positivo y negativo respectivamente.

**Gráfico N° 1. Desempeño diagnóstico (Curva ROC) del índice PLR en la determinación de estado crítico de COVID-19.**



El gráfico 1, permite observar el punto de intersección con la línea convexa de la Curva ROC (Receiver Operating Characteristic), para extrapolar las líneas paralelas de discriminación, lo cual posibilita definir valores en el eje x igual a 0.275 (1 – Especificidad) y el eje y de 0.725 (Sensibilidad). Ambos valores, necesarios para el cálculo del punto de corte.

**Tabla N° 5 Área bajo la curva del índice PLR en relación a su rendimiento diagnóstico para determinar estado crítico por COVID-19.**

Área bajo la curva				
Variables de resultado de prueba: PLR				
Área	Desviación estándar <sup>a</sup>	p- valor	95% de intervalo de confianza	
			Límite inferior	Límite superior
0.805	0.026	0.000	0.754	0.856

a. Bajo el supuesto no paramétrico

La tabla 5, muestra un valor de área bajo la curva de 0.805 el cual expresa que el rendimiento diagnóstico del índice PLR para determinar estado crítico de COVID-19 es de 80.5%

## 4.2 Discusión

El presente trabajo de investigación se realizó durante el “golpe de la primera ola” de la pandemia en la región de Tacna – Perú, al estimar el recuento de plaquetas, linfocitos e índice PLR, según: grado de severidad clínica, intubación y mortalidad en pacientes con COVID-19, del Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud – Tacna, se observa que los pacientes fallecidos, intubados y en estado crítico mostraron linfopenia, media del recuento de plaquetas menor y el índice PLR mayor, con respecto a los pacientes con COVID-19 sobrevivientes, no intubados y no críticos respectivamente, evidenciando diferencia estadísticamente significativa. Dichos hallazgos muestran similitud con los resultados obtenidos por Güneysu, F. et. al. quien asocia dichos parámetros a mortalidad por COVID-19, Seyit, M. et. al., Jain, R. et. al., Wang, Ch. et. al. quienes los asocia a gravedad por COVID-19 y Sarkar, S. et. al. con Carpio-Orantes, L. et. al., quienes lo asocian a gravedad y mortalidad. En todos los casos también se encuentra diferencia con significancia estadística en los parámetros hematológicos mencionados.

En todos los casos se observan similitudes con respecto a los resultados, con excepción del estudio de Sarkar, S. et. al. el cual es un estudio de metaanálisis, lo cual nos lleva a confirmar los hallazgos de los estudios que consideramos como antecedentes relevantes. Asimismo, observamos que los estudios de nuestros antecedentes muestran una población menor al nuestro lo cual podría considerarse una limitación de dichos estudios, validando aún más nuestros resultados.

Los resultados de nuestro estudio y los antecedentes de investigación considerados para nuestro trabajo de investigación, encontraron diferencia con significancia estadísticas con respecto a los parámetros hematológicos testeados y el índice PLR. Asimismo, se encontró asociación con desenlaces como gravedad y mortalidad por COVID-19, con desempeño diagnóstico aceptable (> 80.0%) con respecto a la gravedad. Si bien los resultados

mencionados valoran la capacidad del índice PLR para predecir gravedad por COVID-19, y en el análisis crítico de los antecedentes de investigación, se hace necesario considerar la conclusión a la que llega el estudio de Sarkar, S. et. al. por ser un estudio de metaanálisis, que consideró una población de 3262 pacientes con COVID-19, en el cual indica que, “si bien un nivel más alto de PLR al ingreso en pacientes con COVID-19 se relaciona con una mayor morbilidad y mortalidad (conclusión a la que también llega nuestro estudio). Sin embargo, la evidencia es de baja calidad y se hace necesario más estudios sobre el valor de corte de PLR”.

El punto de corte del índice PLR que discrimina pacientes en estado crítico por COVID-19, en pacientes del Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud – Tacna, 2020, fue de  $174.7 \approx 175$ . Asimismo, en los estudios de Jain, R. et. al. el punto de corte del índice PLR fue 115.3 y en el estudio de Wang, Ch. et. al. fue 267.03, observándose resultados de puntos de corte del índice PLR muy disímiles. Ambos estudios se realizaron en poblaciones de 229 y 45 respectivamente lo cual explicaría dicha diferencia en los resultados obtenidos en nuestros antecedentes de investigación. Asimismo, observamos que el estudio de Jain, R. et. al. muestra un punto de corte (115.3) relativamente más cercano al hallado por nuestro estudio (174.7), lo que se podría explicar con la cercanía numérica con respecto a la población de estudio.

Un común denominador con respecto a la limitación de los estudios previos es el número reducido de su población, mientras que en nuestro estudio es la alta frecuencia de pacientes con COVID-19 en estado crítico lo cual podría generar un sesgo de medición con respecto al estado crítico.

El índice PLR con un punto de corte de 175 como marcador de estado crítico de COVID-19, mostró una sensibilidad de 72.5%, especificidad de 72.2%, VPP de 79.0% y VPN de 64.5% y cocientes de probabilidades positivo y negativo de 2.87 y 0.30 respectivamente, mientras que, en el estudio de Jain, R. et. al. el punto de corte de 115,3 de PLR, mostró una sensibilidad del 79%

y una especificidad del 62% para predecir la enfermedad grave y el estudio de Wang, Ch. et. al. para el parámetro PLR con punto de corte de 267.03, mostró una sensibilidad y la especificidad de 83.3% y 74.0% respectivamente. Comparativamente se observa similitudes en la sensibilidad hallada en nuestro estudio con respecto al estudio de Jain, R. et. al. (72.5 % vs 79.0%) y la especificidad, con respecto al estudio Wang, Ch. et. al. (72.2% vs 74.0%). Las diferencias en los resultados obtenidos con respecto al punto de corte, también se refleja en los resultados disimiles en el valor de las pruebas diagnósticas testeadas en los antecedentes de estudio.

El desempeño diagnóstico del índice plaquetas / linfocitos (PLR) en la determinación de estado crítico de COVID-19, en pacientes del Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud – Tacna, hallado bajo el análisis estadístico de Curva ROC (Receiver Operating Characteristic), muestra un valor de área bajo la curva de 0.805 el cual expresa que el rendimiento diagnóstico del índice PLR para determinar estado crítico de COVID-19 es de 80.5%.

Respecto a los estudios de Jain, R. et. al. se observó un área bajo la curva de 0.688 el cual expresa un rendimiento diagnóstico de 68.8% y en el estudio de Wang, Ch. et. al. el área bajo la curva fue de 0.842 con un rendimiento diagnóstico de 84.2%.

El estudio de Wang, Ch. et. al. mostró resultado similar a nuestro estudio con un rendimiento diagnóstico aceptable, por encima de 80.0%.

El rendimiento diagnóstico del índice PLR en su capacidad de determinar COVID-19 en estado crítico muestra una aceptable exactitud y eficacia diagnóstica, no ocurriendo lo mismo con la potencia diagnóstica donde el cociente de probabilidad positiva (2.87; 2.0 – 4.13) se encuentra entre 2 y 5 y el cociente de probabilidad negativa (0.30; 0.16 – 0.53) entre 0,2 y 0,5 lo cual indica que la aportación de la prueba es dudosa. Por lo general no se reporta los coeficientes de probabilidades, por lo tanto, un aporte del presente trabajo de investigación es mostrar estos valores, lo cual es necesario para evaluar

la validez diagn3stica del 3ndice PLR considerando todas las pruebas diagn3sticas

## **CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

### **5.1 Conclusiones**

- El índice plaquetas linfocitos (PLR) muestra capacidad de determinar COVID-19 en estado crítico con un rendimiento diagnóstico de 80.5%.
- Existe recuento de plaquetas disminuido, linfopenia e índice PLR aumentado en pacientes con COVID-19 crítico, intubados y fallecidos.
- El punto de corte del índice PLR que permite discriminar pacientes críticos y no críticos por COVID-19 es de 175.
- El índice PLR con capacidad de discriminar el estado crítico de COVID-19, muestra una sensibilidad de 72.5%, especificidad de 72.2%, VPP de 79.0%, VPN de 64.5% y los cocientes de probabilidades positivo y negativo de 2.87 y 0.30 respectivamente.

### **5.2 Recomendaciones**

- Si bien el rendimiento del índice PLR muestra capacidad de determinar COVID-19 en estado crítico con un rendimiento, exactitud y eficacia diagnóstica aceptable, no ocurre lo mismo con la potencia diagnóstica donde los cocientes de probabilidades indican que la aportación de la prueba es dudosa. Por ello, se recomienda ampliar la población de estudio hasta febrero del año 2021, entendiendo que en ese lapso de tiempo se podría considerar a la segunda ola de la pandemia en la ciudad de Tacna, tiempo en el cual aún no se había inmunizado en dicha ciudad, lo cual permitiría tener homogeneidad en la población de estudio.
- El índice PLR se muestra como un marcador de estado crítico por COVID-19 de bajo costo y fácil acceso por tal motivo, siguiendo esta

línea de investigación, se recomienda evaluar al índice PLR como una herramienta de predicción en el siguiente nivel de investigación.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. He F, Deng Y, Li W. Coronavirus disease 2019: What we know? *J Med Virol.* julio de 2020;92(7):719-25.
2. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. [citado 20 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://covid19.who.int>
3. MINSA Perú. Covid 19 en el Perú - Ministerio del Salud [Internet]. 2021 [citado 13 de mayo de 2021]. Disponible en: [https://covid19.minsa.gob.pe/sala\\_situacional.asp](https://covid19.minsa.gob.pe/sala_situacional.asp)
4. Liu Y, Sun W, Guo Y, Chen L, Zhang L, Zhao S, et al. Association between platelet parameters and mortality in coronavirus disease 2019: Retrospective cohort study. *Platelets.* 18 de mayo de 2020;31(4):490-6.
5. Qu R, Ling Y, Zhang YHZ, Wei LY, Chen X, Li XM, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *J Med Virol.* septiembre de 2020;92(9):1533-41.
6. Kalabin A, Mani VRK, Valdivieso SC, Donaldson B. Role of neutrophil-to-lymphocyte, lymphocyte-to-monocyte and platelet-to-lymphocyte ratios as predictors of disease severity in COVID-19 patients. *Infez Med.* 1 de marzo de 2021;29(1):46-53.
7. Sarkar S, Kannan S, Khanna P, Singh AK. Role of platelet-to-lymphocyte count ratio (PLR), as a prognostic indicator in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* enero de 2022;94(1):211-21.
8. Güneysu F, Guner NG, Erdem AF, Durmus E, Durgun Y, Yurumez Y. Can COVID-19 Mortality be Predicted in the Emergency Room? *J Coll Physicians Surg--Pak JCPSP.* septiembre de 2020;30(9):928-32.
9. Seyit M, Avci E, Nar R, Senol H, Yilmaz A, Ozen M, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio, lymphocyte to monocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio to predict the severity of COVID-19. *Am J Emerg Med.* febrero de 2021;40:110-4.

10. Jain R, Gopal A, Pathak BK, Mohakuda SS, Tilak T, Singh AR. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio and Their Role as Predictors of Disease Severity of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Lab Physicians*. marzo de 2021;13(1):58-63.
11. Carpio-Orantes LD, García-Méndez S, Hernández-Hernández SN. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio and systemic immune-inflammation index in patients with COVID-19-associated pneumonia. *Gac Med Mex*. 2020;156(6):527-31.
12. Wang C, Deng R, Gou L, Fu Z, Zhang X, Shao F, et al. Preliminary study to identify severe from moderate cases of COVID-19 using combined hematology parameters. *Ann Transl Med*. mayo de 2020;8(9):593.
13. Kim D, Lee JY, Yang JS, Kim JW, Kim VN, Chang H. The Architecture of SARS-CoV-2 Transcriptome. *Cell*. 14 de mayo de 2020;181(4):914-921.e10.
14. Ortiz-Prado E, Simbaña-Rivera K, Gómez- Barreno L, Rubio-Neira M, Guaman LP, Kyriakidis NC, et al. Clinical, molecular, and epidemiological characterization of the SARS-CoV-2 virus and the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), a comprehensive literature review. *Diagn Microbiol Infect Dis*. septiembre de 2020;98(1):115094.
15. Mishra KP, Singh AK, Singh SB. Hyperinflammation and Immune Response Generation in COVID-19. *Neuroimmunomodulation*. 18 de diciembre de 2020;1-7.
16. Mazzone A, Salvati L, Maggi L, Annunziato F, Cosmi L. Hallmarks of immune response in COVID-19: Exploring dysregulation and exhaustion. *Semin Immunol*. junio de 2021;55:101508.
17. Gawaz M, Langer H, May AE. Platelets in inflammation and atherogenesis. *J Clin Invest*. 1 de diciembre de 2005;115(12):3378-84.
18. Carter LJ, Garner LV, Smoot JW, Li Y, Zhou Q, Saveson CJ, et al. Assay Techniques and Test Development for COVID-19 Diagnosis. *ACS Cent Sci*. 27 de mayo de 2020;6(5):591-605.
19. Ordóñez Ruiz KC. Asociación del índice plaqueta/linfocito y la supervivencia global de las pacientes con cáncer de mama temprano del instituto nacional de

- enfermedades neoplásicas del año 2013 [Internet] [Pre Grado]. [Lima - Perú]: Universidad Ricardo Palma; 2021 [citado 22 de febrero de 2022]. Disponible en: <http://repositorio.urp.edu.pe/handle/URP/3924>
20. Delgado Dávila CE, Mora Mazón PA. Índice neutrófilo-linfocito (NLR) vs. índice plaqueta-linfocito (PLR) como factor pronóstico de sepsis neonatal en pacientes del Hospital General Guasmo Sur en el periodo septiembre 2019 – diciembre 2020. [Internet] [Pre Grado]. [Guayaquil - Ecuador]: Universidad Católica de Santiago de Guayaquil; 2021 [citado 22 de febrero de 2022]. Disponible en: <http://repositorio.ucsg.edu.ec/handle/3317/16717>
  21. Mo J, Liu J, Wu S, Lü A, Xiao L, Chen D, et al. Predictive role of clinical features in patients with coronavirus disease 2019 for severe disease. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 28 de mayo de 2020;45(5):536-41.
  22. Cheng B, Hu J, Zuo X, Chen J, Li X, Chen Y, et al. Predictors of progression from moderate to severe coronavirus disease 2019: a retrospective cohort. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. octubre de 2020;26(10):1400-5.
  23. Wang X, Li X, Shang Y, Wang J, Zhang X, Su D, et al. Ratios of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte predict all-cause mortality in inpatients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a retrospective cohort study in a single medical centre. *Epidemiol Infect*. 9 de septiembre de 2020;148:e211.
  24. OPS/OMS. Brote de enfermedad por el Coronavirus (COVID-19) - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. [citado 31 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/coronavirus/brote-enfermedad-por-coronavirus-covid-19>
  25. Rojas M. W, Anaya JM, Cano R. LE, Aristizábal B. BH, Gómez O. LM, Lopera H. D. Inmunología de Rojas [Internet]. Inmunología de Rojas. CIB Fondo Editorial; 2007 [citado 22 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://repository.urosario.edu.co/handle/10336/28701>
  26. Hematología SA de. Hematología: Volumen 21 - Número Educacional - Fisiología de la Hemostasia Normal. Sociedad Argentina de Hematología; 2017. 107 p.

27. Cevik M, Kuppalli K, Kindrachuk J, Peiris M. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *BMJ*. 23 de octubre de 2020;371:m3862.



## Anexo 02

### CUADRO DE OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Indicadores	Tipo de respuesta	Escala de medición	Criterios de medición	Instrumento
Índice plaquetas – linfocitos (PLR)	Marcador biológico emergente de inflamación	Fracción que resulta de dividir el recuento de plaquetas (corriente directa y enfoque hidrodinámico) y el recuento de linfocitos (citometría de flujo fluorescente)	Cuantitativa	Proporción de recuento de plaquetas/recuento de linfocitos	Continuo	Intervalo	Unidades PLR	Ficha de recolección de datos
Severidad clínica por COVID-19	Síndrome clínico provocado por la respuesta del sistema inmunológico a Sars-CoV-2, lo que resulta en diversos grados de severidad clínica	COVID-19 en diferentes grados de severidad clínica que puede ser, leve, moderado o severo	Cualitativa	Grado de severidad clínica de COVID-19	Politómica	Ordinal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leve</li> <li>• Moderado</li> <li>• Severo</li> </ul>	Ficha de recolección de datos

**Anexo 03**  
**MATRIZ DE CONSISTENCIA**

Título: “EXACTITUD DIAGNÓSTICA DEL ÍNDICE PLAQUETAS – LINFOCITOS (PLR) EN LA DETECCIÓN DE GRAVEDAD DE COVID-19, EN PACIENTES DEL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRIÓN DE ESSALUD – TACNA, 2020”				
PROBLEMAS	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	VARIABLES	METODOLOGÍA
<p><b>Problema general</b></p> <p>¿Cuál es la exactitud diagnóstica del índice plaquetas / linfocitos (PLR) en la detección de gravedad de COVID-19, en pacientes del Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud – Tacna, 2020?</p> <p><b>Problemas específicos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ¿Cuál es el recuento de plaquetas, linfocitos e índice PLR, según el estado de gravedad clínica, intubación y mortalidad en pacientes con COVID-19, del Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud – Tacna, 2020?</li> <li>• ¿Cuál es el punto de corte del índice PLR que discrimina pacientes con o sin estado clínico de gravedad por COVID-19, en pacientes del Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud – Tacna, 2020?</li> <li>• ¿Cuál es el desempeño diagnóstico (sensibilidad, especificidad y razones de verosimilitud) del índice PLR como marcador de gravedad clínica para COVID-19, en pacientes del Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud – Tacna, 2020?</li> </ul>	<p><b>Objetivo general</b></p> <p>Estimar la exactitud diagnóstica del índice plaquetas / linfocitos (PLR) en la detección de gravedad de COVID-19, en pacientes del Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud – Tacna, 2020</p> <p><b>Objetivos específicos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estimar el recuento de plaquetas, linfocitos e índice PLR, según: grado de severidad clínica, intubación y mortalidad en pacientes con COVID-19, del Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud – Tacna, 2020.</li> <li>• Calcular el punto de corte del índice PLR que discrimina pacientes con o sin gravedad de COVID-19, en pacientes del Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud – Tacna, 2020.</li> <li>• Calcular los parámetros de desempeño diagnóstico (sensibilidad, especificidad y razones de verosimilitud) del índice PLR como marcador de gravedad clínica por COVID-19, en pacientes del Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud – Tacna, 2020.</li> </ul>	<p><b>Hipótesis general</b></p> <p>Dado que el presente estudio será de nivel descriptivo, no amerita la formulación de hipótesis ni general ni específicas.</p>	<p><b>Variable independiente:</b> Gravedad clínica por COVID-19 Indicadores: grado de severidad clínica de COVID-19</p> <p><b>Variable dependiente:</b> Índice plaquetas – linfocitos (PLR) Indicadores: razón matemática de plaquetas / linfocitos</p> <p><b>Variables intervinientes:</b> Características clínicas de COVID-19. Indicadores: intubación y mortalidad</p>	<p><b>Tipo:</b> Enfoque cuantitativo, observacional, transversal, retrospectivo, analítico</p> <p><b>Nivel:</b> Descriptivo</p> <p><b>Ámbito:</b> La investigación se realizó en el ámbito del Hospital III “Daniel Alcides Carrión” de Essalud – Tacna – Perú.</p> <p><b>Población:</b> Historia clínica de pacientes con diagnóstico COVID-19 que acudan al Hospital III DAC EsSalud – Tacna, en los meses de julio y agosto del año 2020.</p> <p><b>Muestra:</b> No aplica.</p> <p><b>Técnica:</b> Documentación</p> <p><b>Instrumento:</b> Ficha de recolección de datos.</p>

**Anexo 04**  
**PERMISOS ESSALUD**

*"Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional"*

32  
**NOTA N° -CEI-GRATA-EsSalud-2022**

Tacna, 28 de diciembre del 2022

Dr.  
Luis Vasquez Zubieta  
Jefe de Departamento de Ayuda Diagnóstica y Tratamiento  
Hospital III Daniel Alcides Carrión  
Red Asistencial Tacna

Asunto: **EVALUACIÓN DE PROYECTO: "DESEMPEÑO DIAGNÓSTICO DEL INDICE PLAQUETAS – LINFOCITOS (PLR) EN LA DETECCIÓN DE GRAVEDAD DE COVID-19, EN PACIENTES DEL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRIÓN DE ESSALUD – TACNA, 2020"**

Ref: Directiva N° 025-GG-ESSALUD-2008  
Directiva N° 04 - IETSI - ESSALUD – 2016  
Resolución N° 027-IETSI-ESSALUD-2016  
Resolución de Gerencia N° 73-GRATA-ESSALUD-2022

Es muy grato dirigirme a usted para saludarlo y a la vez manifestarle que con relación al documento de referencia el Comité de ética e investigación de la Red Asistencial Tacna, luego de la revisión, ha considerado la autorización del Proyecto de Investigación del asunto de la referencia.

En tal sentido, solicito a usted brindarle las facilidades al investigador André Alca Merchan, a fin de que cumpla con el acopio de información del área correspondiente a dicha labor, así como garantice el envío de las conclusiones de dicha investigación a este Comité.

Cabe mencionar que esta evaluación está sujeta a las disposiciones contenidas en la normativa vigente de la Institución para investigación en Essalud (Directiva N° 025-GG-ESSALUD-2008, Directiva N° 04 - IETSI - ESSALUD – 2016, Resolución N° 027-IETSI-ESSALUD-2016, Resolución de Gerencia N° 73-GRATA-ESSALUD-2022)

Sin otro particular, agradezco la atención a la presente.

Atentamente,



MHZ/err.  
c.c. archivo  
adj. lo indicado

7898-2022-31

## CONSTANCIA DE APROBACIÓN POR UN COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

### COMITÉ INSTITUCIONAL DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN TACNA

Constancia de Aprobación CIEI- - 2022

Tacna, 28 de diciembre del 2022

Diego André Aica Merchan  
Investigador Principal  
Presente. –

**Título del Protocolo:** "DESEMPEÑO DIAGNÓSTICO DEL ÍNDICE PLAQUETAS - LINFOCITOS (PLR) EN LA DETECCIÓN DE GRAVEDAD DE COVID-19, EN PACIENTES DEL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRIÓN DE ESSALUD – TACNA, 2020"

**Versión y Fecha del Protocolo:** v1.0, 2022

**Tipo de Estudio:** Observacional

**Revisión del Comité:** 28 de diciembre del 2022

**Decisión del Comité:** 28 de diciembre del 2022

De nuestra consideración:

El Comité Institucional de ética en Investigación ha revisado la solicitud de evaluación al protocolo de la referencia expresada en su carta del 15/12/2022. Para la aprobación se ha considerado el cumplimiento de las consideraciones éticas para la investigación en salud con seres humanos señaladas en la Resolución Ministerial N°233-2020. En virtud a ello ha aprobado el siguiente documento:

- Protocolo de investigación: "DESEMPEÑO DIAGNÓSTICO DEL ÍNDICE PLAQUETAS - LINFOCITOS (PLR) EN LA DETECCIÓN DE GRAVEDAD DE COVID-19, EN PACIENTES DEL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRIÓN DE ESSALUD – TACNA, 2020"

Incluyendo los siguientes documentos relacionados al protocolo que se detallan a continuación (Descripción detallada de los documentos evaluados y aprobados, incluir fecha y número de la versión vigente aprobada).

DOCUMENTO
1. Protocolo de investigación
2. Formulario de revisión

Ninguno de los miembros arriba mencionados declaró tener conflicto de interés.

El periodo de vigencia de la presente aprobación será de **(6) meses**; desde el 15.12.22 hasta el 15.05.23, debiendo solicitar la renovación con 30 días de anticipación. Cualquier enmienda en los objetivos secundarios, metodología y aspectos éticos debe ser solicitada a este CIEI.

Sírvase hacernos llegar los informes de avance del estudio en forma **anual/semestral/trimestral** a partir de la presente aprobación y el artículo científico una vez concluido el estudio. El presente ensayo clínico sólo podrá iniciarse en el centro de investigación en mención bajo la conducción del Investigador Principal, después de obtenerse la aprobación por la Gerencia de la Red Prestacional y la autorización de la OGITT del INS. (\*)

Tacna, 28 de diciembre de 2022.

  
Dr. Miguel Ángel Zardeta  
MÉDICO INFECTOLOGO  
CNE 53998 RNE 32576

**Anexo 05**  
**Resolución UPSJB**



UNIVERSIDAD PRIVADA SAN JUAN BAUTISTA  
ESCUELA PROFESIONAL DE TECNOLOGIA MEDICA

Chorrillos, 17 de Nov. de 22

Mag. Evelyn Bardales Guzmán  
Directora Escuela Profesional de Tecnología Médica  
Universidad Privada San Juan Bautista  
Presente.-

De mi especial consideración:

Tengo a bien dirigirme a usted con la finalidad de saludarla cordialmente y manifestarle que he revisado el proyecto de tesis titulado "DESEMPEÑO DIAGNÓSTICO DEL ÍNDICE PLAQUETAS – LINFOCITOS (PLR) EN LA DETECCIÓN DE GRAVEDAD DE COVID-19, EN PACIENTES DEL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRIÓN DE ESSALUD – TACNA, 2020". del Bachiller en Tecnología Médica, especialidad de Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica don(ña) DIEGO ANDRÉ ALCA MERCHAN, y doy mi conformidad para que sea registrada en la Oficina de Grados y Títulos y el VRI.

Sin otro particular, quedo de Usted.  
Cordialmente,

---

Mag. Segundo León Sandoval

**Asesor de Tesis**