

**UNIVERSIDAD PRIVADA SAN JUAN BAUTISTA  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**ESCUELA PROFESIONAL DE TECNOLOGÍA MÉDICA**

**ESPECIALIDAD DE LABORATORIO CLÍNICO Y ANATOMÍA  
PATOLÓGICA**



**EVALUACIÓN DEL RECUENTO DE EOSINÓFILOS E ÍNDICE  
NEUTRÓFILO-LINFOCITO EN PACIENTES CON COVID-19 EN EL  
HOSPITAL MILITAR CENTRAL, LIMA 2021**

**TESIS**

**PRESENTADA POR BACHILLER**

CLAUDIA MELISSA AUQUI ZAPATA

EVELYNE TRACY PAREDES SIPÁN

**PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE**

**LICENCIADA EN TECNOLOGÍA MÉDICA EN LA ESPECIALIDAD DE  
LABORATORIO CLÍNICO Y ANATOMÍA PATOLÓGICA**

**LIMA – PERÚ**

2023

**ASESOR:**

Mag. Juan Antonio Flores Tumba

## **AGRADECIMIENTO**

El principal agradecimiento a Dios y al Universo por habernos guiado y acompañado en esta bonita etapa.

A nuestras familias por su apoyo incondicional a lo largo de nuestra carrera, por su comprensión y estímulo constante.

## **DEDICATORIA**

Dedicamos este trabajo a nuestras familias por alegrarnos en nuestros momentos de estrés y su compañía en todo momento.

A nuestros ángeles.

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** La COVID-19 es la enfermedad causada por un nuevo virus conocido como el SARS-CoV-2, este se transmite rápidamente de persona a persona a través de la tos o secreciones respiratorias. El índice neutrófilo-linfocito (INL) constituye un novedoso marcador de inflamación subclínica con valor pronóstico en enfermedades cardiovasculares, oncológicas e infecciosa y el recuento de eosinófilos ha sido utilizado desde hace tiempo en las infecciones virales y bacterianas agudas para predecir severidad.

**OBJETIVO:** Determinar cuál es la asociación entre el recuento de eosinófilos, el índice neutrófilo-linfocito y la mortalidad en pacientes diagnosticados con COVID-19.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Estudio observacional analítico transversal, retrospectivo en pacientes con COVID-19 en el Hospital Militar Central. Se recolectaron todas las historias clínicas de pacientes con diagnóstico de COVID-19 que cumplieron con los criterios de inclusión.

**RESULTADOS:** Se evaluaron las historias clínicas de 120 pacientes con COVID-19, cuya edad promedio fue de 55 años. Un 14 % (17/121) fallecieron y el 86% (104/121), salieron de alta médica. Se observó una diferencia significativa donde el grupo de fallecidos poseía valores mayores de INL que el grupo de no fallecidos ( $p$ -value  $<0.001$ ); al realizar el mismo análisis para el recuento absoluto de eosinófilos se observó que el grupo de fallecidos poseía valores menores comparados al grupo de no fallecidos. Sin embargo, estas diferencias no fueron significativas ( $p$ -value  $=0.080$ ).

**CONCLUSIONES:** Un índice neutrófilo-linfocito alto se asocia significativamente a la mortalidad en pacientes con COVID-19, mientras que en el recuento absoluto de eosinófilos no se pudo comprobar alguna asociación con mortalidad.

**Palabras clave:** COVID-19, Índice neutrófilo-linfocito, eosinófilo

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** COVID-19 is the disease caused by a new virus known as SARS-CoV-2, which is transmitted rapidly from person to person through coughing or respiratory secretions. The neutrophil-lymphocyte index (NLI) is a novel marker of subclinical inflammation with prognostic value in cardiovascular, oncologic and infectious diseases and the eosinophil count has long been used in acute viral and bacterial infections to predict severity.

**OBJECTIVE:** To determine the association between eosinophil count, neutrophil-lymphocyte index and mortality in patients diagnosed with COVID-19.

**MATERIALS AND METHODS:** Observational, retrospective, cross-sectional, analytical, retrospective study in patients with COVID-19 at the Hospital Militar Central. All medical records of patients with a diagnosis of COVID-19 who met the inclusion criteria were collected.

**RESULTS:** A total of 120 patients with COVID-19 were evaluated, whose mean age was 55 years. 14% (17/121) died and 86% (104/121), were discharged. A significant difference was observed where the deceased group had higher INL values than the non-deceased group ( $p$ -value  $<0.001$ ). When the same analysis was performed for the absolute eosinophil count, it was observed that the deceased group had lower values compared to the non-deceased group. However, these differences were not significant. ( $p$ -value  $=0.080$ ).

**CONCLUSIONS:** The neutrophil-lymphocyte index is significantly associated with mortality in patients with COVID-19 and the eosinophil count is not associated with that variable.

**Key words:** COVID-19, neutrophil-lymphocyte index, eosinophils

## INTRODUCCIÓN

En diciembre del año 2019 se presentó un brote de neumonía grave sin causa conocida en la ciudad de Wuhan en China. La causa fue identificada después de unos meses, dando a conocer un nuevo virus denominado SARS-CoV-2, llamado así por la similitud que presenta con el SARS-CoV, perteneciente al género *Betacoronavirus* y familia *Coronaviridae* (1). La enfermedad causada por este virus es conocida como COVID-19.

Este virus se extendió rápidamente por todo el mundo, lo que generaba una amenaza para la salud pública. El 11 de marzo de 2020, la OMS (Organización Mundial de la Salud) anunció el inicio de la pandemia por SARS-CoV-2 (2).

Desde ese momento, los científicos del Centro Chino para el Control y Prevención de Enfermedades, estudiaron y lograron secuenciar el genoma de este nuevo coronavirus a fines del año 2019 utilizando muestras del tracto respiratorio inferior de pacientes con síntomas de infección respiratoria (3), fue ahí que se pudo entender la fisiopatología de esta enfermedad y surgieron los métodos de diagnóstico (4), seguimiento y los posibles tratamientos.

En el Perú el primer reporte de esta enfermedad fue el 6 de marzo del 2020. Esta enfermedad mostró la terrible situación sanitaria, en donde los lugares más alejados del país, se llevaron la peor parte. El precario sistema de salud en el Perú y la falta de recursos esenciales ha dificultado la respuesta eficaz contra la COVID-19 (5).

Para el diagnóstico de la COVID-19 se utiliza la prueba RT-PCR (La reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa) y la prueba rápida de identificación de antígenos acompañados con síntomas característicos de la infección (fiebre, malestar general, diarrea, anosmia, entre otros (6). En el seguimiento de los pacientes con COVID-19, de acuerdo a la guía del Ministerio de salud del Perú se emplean diversas pruebas de laboratorio clínico, siendo las más usadas: el Hemograma, Dímero D, PCR ultrasensible,

Lactato deshidrogenasa y la Ferritina; siendo estas últimas las de mayor costo (7).

Entre los factores que condicionan la severidad por COVID-19 se ha reportado a la diabetes mellitus, cardiopatías congénitas, enfermedades renales, enfermedades hepáticas, hipertensivas, edad, sobrepeso, entre otros (8).

El recuento bajo de eosinófilos ha sido utilizado desde hace tiempo en la infecciones virales y bacterianas agudas para predecir severidad. Por otro lado, el índice neutrófilo linfocito ha demostrado ser un marcador importante de respuesta inflamatoria sistémica prediciendo complicaciones severas cuando muestra un incremento en sus valores, lo cual ha sido estudiado en enfermedades cardiovasculares, oncológicas, respiratorios y en trasplantes(9–11).

Por todo ello, recientes estudios evidenciaron la utilidad de indicadores de mortalidad generados por ensayos sencillos como el conteo de células sanguíneas, de los cuales el INL y el recuento de eosinófilos mostró gran relevancia y significancia asociativa con la mortalidad en casos con COVID-19 en estadios moderados y severos(9,11–16), en una revisión realizada por la Revista Médica de Trujillo donde se analizaron biomarcadores asociados al pronóstico de formas severas y críticas de COVID-19, dieron a conocer que un aumento en la cantidad de leucocitos se asociaba con mal pronóstico de la enfermedad, así también el reporte evidenció un aumento del número de neutrófilos y la disminución de la cantidad de linfocitos (15). Por otro lado, en un estudio dado por Zhang *et al*, mostraron que el nivel de eosinófilos se encuentra disminuido en pacientes que presentan mayor gravedad ante la COVID-19, lo cual evidencia la asociación existente (17).

Es conocido que existe variabilidad genética en respuestas inmunitarias en diferentes poblaciones (18), por ejemplo, las vías de las citoquinas, impulsoras clave de la inmunidad, son especialmente heredables, por otro lado, la edad se correlaciona con múltiples parámetros inmunológicos y también amplifica el grado de variación presente, como resultado de los efectos directos de esta.

En el caso del sexo, existen diferencias entre las mujeres y los hombres en cuanto al riesgo de padecer enfermedades relacionadas con el sistema inmunitario, incluidas las relacionadas con la autoinmunidad y las infecciones víricas. Además, la variación dietética normal afecta directamente a las respuestas inmunitarias y las exposiciones ambientales son potenciales impulsores de la variación inmunológica, con las partículas de la contaminación y los productos químicos industriales que se encuentran en los alimentos y en nuestros entornos domésticos y laborales capaces de impulsar la desviación inmunológica (17–19).

Ante ello es importante estudiar los marcadores relacionados a la inmunidad en diferentes escenarios geográficos para evaluar posibles variaciones a las ya reportadas, lo cual se realizará en este trabajo con un enfoque condicional a la respuesta inmune ante la COVID-19.

## ÍNDICE

CARÁTULA.....	I
ASESOR:.....	II
AGRADECIMIENTO .....	III
DEDICATORIA .....	IV
RESUMEN .....	V
ABSTRACT.....	VI
INTRODUCCIÓN.....	VII
INDICE.....	XII
INFORME ANTIPLAGIO.....	XII
LISTA DE TABLAS .....	XIII
LISTA DE ANEXOS .....	XV
CAPÍTULO I: EL PROBLEMA	
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:.....	1
1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA .....	2
1.2.1. PROBLEMA GENERAL: .....	2
1.2.2. PROBLEMA ESPECÍFICO:.....	2
1.3. JUSTIFICACIÓN:.....	3
1.4. DELIMITACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN .....	4
1.5. LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN .....	4
1.6. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN .....	5
1.6.1. OBJETIVO GENERAL .....	5
1.6.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	5
1.7. PROPÓSITO .....	5
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	

2.1	ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.....	6
2.2	BASE TEÓRICA .....	8
2.3.	MARCO CONCEPTUAL.....	17
2.4.	HIPÓTESIS.....	18
	HIPÓTESIS GENERAL: .....	18
2.5.	VARIABLES.....	19
	OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES: .....	20
2.6.	DEFINICIÓN DE CONCEPTOS OPERACIONALES.....	21
 CAPÍTULO III: METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN		
3.1.	DISEÑO METODOLÓGICO .....	22
	31.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN.....	22
	3.1.2. NIVEL DE INVESTIGACIÓN.....	22
3.2.	POBLACIÓN Y MUESTRA.....	22
3.3.	TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS ...	23
3.4.	DISEÑO DE RECOLECCIÓN DE DATOS .....	24
3.5.	PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS .....	24
3.6.	ASPECTOS ÉTICOS.....	25
 CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS		
4.1.	RESULTADOS .....	26
4.2.	DISCUSIÓN.....	31
 CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES		
5.1.	CONCLUSIONES.....	37
5.2.	RECOMENDACIONES.....	37
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....		38
ANEXOS.....		45

# INFORME DE ANTIPLAGIO



## Document Information

Analyzed document	Tesis-COVID-Eos-INL-AUQUI-PAREDES-04.08.docx (D143372586)
Submitted	2022-08-30 00:01:00
Submitted by	WENDDY JACQUELINE ORMEÑO MINAYA
Submitter email	WENDDY.ORMENO@UPSJB.EDU.PE
Similarity	3%
Analysis address	wenddy.ormeno.upsjb@analysis.arkund.com

## Sources included in the report

	<b>Universidad Privada San Juan Bautista / PROYECTO DE INVESTIGACION - ABANTO ESTRADA JACKELINE IVONE.pdf</b>	
SA	Document PROYECTO DE INVESTIGACION - ABANTO ESTRADA JACKELINE IVONE.pdf (D108319449) Submitted by: JOSEL.CORDOVA@UPSJB.EDU.PE Receiver: josel.cordova.upsjb@analysis.arkund.com	2
	<b>Universidad Privada San Juan Bautista / TESIS FINAL 21-01-2022 MIGUEL BELLIDO GONZALO.docx</b>	
SA	Document TESIS FINAL 21-01-2022 MIGUEL BELLIDO GONZALO.docx (D131230828) Submitted by: WALTER.GOMEZ@UPSJB.EDU.PE Receiver: walter.gomez.upsjb@analysis.arkund.com	1
W	URL: <a href="https://www.medicinabuenaosaires.com/indices-de-2020/volumen-80-ano-2020-s-3-indice/indice_covid/">https://www.medicinabuenaosaires.com/indices-de-2020/volumen-80-ano-2020-s-3-indice/indice_covid/</a> Fetched: 2021-05-02 14:00:24	2
SA	<b>Tesis Ana León Muñoz.docx</b> Document Tesis Ana León Muñoz.docx (D142839958)	1
SA	<b>1363-5144-1-RV.docx</b> Document 1363-5144-1-RV.docx (D111653693)	1
SA	<b>TFG_DEFINITIVO_FIRMADO_JAIONE_OLAIZOLA_CANSECO.pdf</b> Document TFG_DEFINITIVO_FIRMADO_JAIONE_OLAIZOLA_CANSECO.pdf (D137470070)	1
SA	<b>TESIS UCIP NLR PLR PIM III 24-06 Completo.docx</b> Document TESIS UCIP NLR PLR PIM III 24-06 Completo.docx (D141220751)	1
SA	<b>DelaCruzC_JalcaA_Tesis.docx</b> Document DelaCruzC_JalcaA_Tesis.docx (D140744727)	1

## Entire Document

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

<https://secure.arkund.com/view/136756755-962563-811580#/details/sources>

1/21



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

INFORME DE VERIFICACIÓN DE SOFTWARE ANTIPLAGIO

FECHA: 9/02/2023

NOMBRE: Auqui Zapata Claudia Melissa / Paredes Sipan Evelyne Tracy  
Asesor: Mg. Juan Antonio Flores Tumba

TIPO DE PROINVESTIGACIÓN:

- PROYECTO ( )
- TRABAJO DE INVESTIGACIÓN ( )
- TESIS (x)
- 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:

CULMINADA LA VERIFICACIÓN SE OBTUVO EL SIGUIENTE PORCENTAJE: 3%

Conformidad Autor:

Nombre: Paredes Sipan, Evelyne Tracy

DNI: 75809025

Huella:



Conformidad Asesor:

Nombre: Flores Tumba, Juan Antonio

DNI: 40601105

Huella:



Conformidad Autor:

Nombre: Auqui Zapata, Claudia Melissa

DNI: 74600161

Huella:



## LISTA DE TABLAS

**TABLA 1:** Características principales de los pacientes diagnosticados con COVID-19

**TABLA 2:** Análisis comparativo del recuento de eosinófilos y el índice neutrófilo-linfocito con la mortalidad en pacientes con COVID-19.

**TABLA 3:** Comparación de otros marcadores de laboratorio y clínicos con la mortalidad en pacientes diagnosticados con COVID-19.

## **LISTA DE ANEXOS**

**ANEXOS 01:** Matriz de consistencia

**ANEXOS 02:** Cuadro de operacionalización de variables

**ANEXOS 03:** Ficha de recolección de datos

**ANEXO 04:** Permiso de la Dirección del Hospital Militar Central

**ANEXO 05:** Aprobación de la CIEI-UPSJB

## **CAPÍTULO I: EL PROBLEMA**

### **1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:**

La COVID-19 es la enfermedad causada por un nuevo virus conocido como el SARS-CoV-2, el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (20), el cual causa un daño masivo alveolar y falla respiratoria progresiva (21) y fue descubierto en Wuhan, provincia de Hubei, China, durante el año 2019.

El virus SARS-CoV-2 se transmite rápidamente de persona a persona a través de la tos o secreciones respiratorias, lo cual lo hace muy contagioso. Este virus tiene preferencia por el árbol respiratorio dando como consecuencia una respuesta inmune anormal de tipo inflamatorio con un aumento de citoquinas, causando daño multiorgánico y agravando al paciente (22), debido a esto el rastreo de marcadores de inflamación al inicio de la enfermedad podría jugar un rol importante en el triaje de los pacientes para decidir el lugar donde podrán ser tratados, así como el modo de seguimiento (19).

Algunos parámetros de laboratorio como la linfopenia, un aumento en las concentraciones de enzimas hepáticas, la Proteína C reactiva, la deshidrogenasa láctica, la Ferritina y el Dímero D se han asociado a la COVID-19 y los niveles elevados de PCR y Dímero D se ha asociado a la gravedad de la enfermedad (4,15,24).

El índice neutrófilo-linfocito (INL) constituye un marcador de inflamación subclínica utilizado desde hace más de 20 años (25). El valor del INL varía según diversos estudios. En una investigación realizada en el Hospital italiano en Buenos aires, Argentina, reportaron que un valor  $\geq 3$  estuvo asociado con mortalidad en pacientes añosos, en el Hospital General de México, se obtuvo un valor de 12,01 y en una Universidad de medicina en Louisiana, EE.UU. se observó que un INL  $>4.94$  era un gran indicador de gravedad en pacientes con COVID-19 (9–11).

El recuento de eosinófilos ha sido utilizado en las infecciones virales y bacterianas agudas para predecir severidad desde el 2002 (10,11,26,27). En la práctica clínica y laboratorial, el índice neutrófilo-linfocito y el recuento de eosinófilos son fácilmente obtenibles de una muestra sanguínea y sus determinaciones son realizadas de forma automática o manual usando técnicas hematológicas estándares y que utilizan elementos sencillos como el recuento de las diversas líneas celulares hemáticas fácilmente obtenibles en la citometría hemática, además que poseen un bajo costo y aceptable reproducibilidad para predecir severidad, logrando obtener valores rápidos y precisos que podrían ser usados para evaluar la evolución de la gravedad por la COVID-19 (10,11,15,28–30).

Debido a la importancia de encontrar marcadores útiles para evaluar la progresión de enfermedad por la COVID-19, en este estudio se determinará la asociación entre el recuento de eosinófilos, el índice neutrófilo-linfocito y la mortalidad en pacientes diagnosticados con COVID-19.

## **1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA**

### **1.2.1. PROBLEMA GENERAL:**

¿Cuál es la asociación entre el recuento de eosinófilos, el índice neutrófilo-linfocito y la mortalidad en pacientes diagnosticados con COVID-19 en el Hospital Militar Central durante los meses de enero a junio del año 2021?

### **1.2.2. PROBLEMA ESPECÍFICO:**

- ¿Cuál es la asociación entre el recuento de eosinófilos y la mortalidad en pacientes con COVID-19 hospitalizados en el Hospital Militar Central durante los meses de enero a junio del año 2021?
- ¿Cuál es la asociación entre el índice neutrófilo-linfocito y la mortalidad en pacientes con COVID-19 hospitalizados en el Hospital Militar Central durante los meses de enero a junio del año 2021?

### **1.3. JUSTIFICACIÓN:**

La enfermedad del COVID-19, es uno de los motivos más frecuentes de atención en el servicio de emergencia, siendo esta enfermedad de gran impacto a nivel mundial cuya evolución puede llegar a ser incierta y muchas veces con causas fatales.

Existe la gran necesidad del empleo de marcadores de mortalidad para la COVID-19 en los pacientes infectados para poder tomar medidas terapéuticas oportunas. El rastro de marcadores de inflamación al inicio de la enfermedad podría tener un papel importante para decidir dónde podrán ser tratados (domicilio u hospital), así como el modo de seguimiento de pacientes diagnosticados con COVID-19 (9,10,17,29).

En la actualidad muchas investigaciones extranjeras han recomendado el uso de parámetros hematológicos dentro de ellos al recuento bajo de eosinófilos y INL (índice neutrófilo-linfocito) que permiten precisar la gravedad en infecciones agudas y han establecido sus valores de corte. El valor del INL varía según diversos estudios, dependiendo de la población de estudio a interés. Por ejemplo, se ha encontrado para el INL, valores de corte de  $INL > 13$  (México),  $INL > 3$  (Argentina),  $INL > 4.94$  (Estados unidos), lo que ha demostrado que cuando los valores de corte entre 3 – 13 se superan, hay mayor gravedad y mortalidad por COVID-19 (9–11).

Nuestra investigación proporcionará evidencia local para ayudar a tomar medidas terapéuticas oportunas, obteniendo datos sobre la relación que tiene el recuento de eosinófilos y el INL con la mortalidad en pacientes con COVID-19 hospitalizados, los cuales podrían ser utilizados como marcadores de mortalidad.

#### **1.4. DELIMITACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN**

**DELIMITACIÓN TEMÁTICA:** El trabajo se delimita en una línea de trabajo de hematología, considerando los parámetros del recuento de eosinófilos y el índice neutrófilo-linfocito, que podrían servir como indicador de mortalidad en pacientes con COVID-19, y para valorar dicha característica, se desea ver la asociación de estas variables.

**DELIMITACIÓN TEMPORAL:** La investigación utilizó una data retrospectiva de pacientes con COVID-19, desde enero a junio del 2021.

**DELIMITACIÓN ESPACIAL:** El trabajo se delimita a pacientes atendidos en el Hospital Militar Central Coronel Luis Arias Schreiber, ubicado en la Av. Faustino Sánchez Carrión, Jesús María 15076, Lima, Perú.

**DELIMITACIÓN METODOLÓGICA:** El trabajo se delimita a un diseño transversal, dado que se obtuvieron datos de pacientes con COVID-19 en una sola línea de tiempo.

#### **1.5. LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN**

Al no considerar los casos leves o asintomáticos, no se pudieron concluir nuestros resultados para este grupo de población.

No se tuvieron mediciones repetidas de los marcadores en el tiempo mientras se estuvo hospitalizado, por lo que no se pudo evaluar una tendencia en este estudio.

Al ser de un solo centro y por un periodo corto, no se pudo extrapolar resultados a otras poblaciones.

Al ser un estudio retrospectivo, no se logró recolectar algunos datos como enfermedades preexistentes y algunos exámenes de laboratorio complementarios, que posiblemente nos hubieran dado un mejor panorama del estudio, debido a que los datos en algunas historias clínicas no estaban completos, por lo cual no se logró recolectar estos datos con exactitud.

## **1.6. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN**

### **1.6.1. OBJETIVO GENERAL**

- Determinar cuál es la asociación entre el recuento de eosinófilos, el índice neutrófilo-linfocito y la mortalidad en pacientes diagnosticados con COVID-19 en el Hospital Militar Central durante los meses de enero a junio del año 2021

### **1.6.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Identificar cual es la asociación que tiene el recuento de eosinófilos y la mortalidad en pacientes con COVID-19 hospitalizados en el Hospital Militar Central durante los meses de enero a junio del año 2021.
- Identificar cual es la asociación que tiene el índice neutrófilo-linfocito y la mortalidad en pacientes con COVID-19 hospitalizados en el Hospital Militar Central durante los meses de enero a junio del año 2021.

## **1.7. PROPÓSITO**

El estudio tiene como propósito evidenciar la asociación entre el recuento de eosinófilos, índice neutrófilo-linfocito y la mortalidad en pacientes con COVID-19, con la finalidad de proporcionar un indicador de fácil acceso, que pueda ayudar a tomar decisiones rápidas y para monitorear a los pacientes hospitalizados

## CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

### 2.1 ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

- Lei Zhao, *et al*, realizaron un estudio de tipo retrospectivo en el año 2019, teniendo como objetivo investigar la asociación entre la eosinopenia y la gravedad por COVID-19. Se estudiaron 51 pacientes y la gravedad de COVID-19 se definió en base a la guía emitida por el Comité Nacional de Salud de China y la eosinopenia se definió con un número absoluto de eosinófilos  $<0.02 \times 10^3$  células/ $\mu\text{L}$ . Se obtuvo como resultado, después de utilizar la razón de odds (OR) para identificar el efecto de los eosinófilos en la gravedad por COVID-19, un OR de 10.260, siendo significativa la asociación entre eosinopenia y gravedad, concluyendo que la eosinopenia es un valor pronóstico importante en pacientes con COVID-19, especialmente en pacientes con imágenes radiológicas típicas y manifestación clínica (17).
- Massimo Cazzaniga, *et al*, realizaron un estudio de tipo retrospectivo en el año 2020, teniendo como objetivo investigar las características y resultados clínicos de los pacientes con neumonía y eosinopenia por COVID-19. Se analizaron 107 pacientes comparando características demográficas, bioquímicas, radiológicas y clínicas al ingreso hospitalario y los resultados de pacientes con o sin eosinopenia. Los pacientes con eosinopenia absoluta mostraron mayor necesidad de tratamiento respiratorio intensivo, mayor mortalidad y menor tasa de alta hospitalaria. Se obtuvo como conclusión que la eosinopenia absoluta se asocia con resultados clínicos en pacientes con neumonía por COVID-19 y se podría utilizar para discriminar a pacientes con pronóstico desfavorable (30).
- Ramos Peñafiel, *et al*, realizaron un artículo en México el año 2020, el cual tuvo como objetivo describir la utilidad de los INL (Índice neutrófilo-linfocito, IML (Índice monocito-linfocito) y IPL (Índice plaqueta-linfocito)

para el pronóstico de la mortalidad y necesidad de soporte ventilatorio por COVID-19. Se estudiaron 125 casos, los cuales indicaron que un INL  $>13$  e IML  $>0.5$  se asocian a una mayor mortalidad y que el IPL no impactó significativamente (9).

- Basbus, *et al*, realizaron un estudio de tipo cohorte retrospectivo en Argentina el año 2020, el cual tuvo como objetivo analizar la asociación entre un INL  $>3$  y el desarrollo de un cuadro grave (enfermedad grave con requerimiento de internación en unidad de cuidados críticos) por COVID-19. Se analizaron 131 casos, teniendo como conclusión que el INL  $\geq 3$  se asoció al desarrollo de COVID-19 grave, obteniendo una sensibilidad del 81% y una especificidad del 67% para predecir gravedad en pacientes con COVID-19 (10).
- Tatum y Taghavi, realizaron una revisión de registro prospectivo de pacientes adultos hospitalizados con SARS-CoV-2 en Estados Unidos el año 2020. Se tuvo como objetivo determinar el valor pronóstico del índice neutrófilo-linfocito (NLR) en pacientes con COVID-19 hospitalizado, evaluándose 188 pacientes, los cuales indicaron que un INL  $>4.94$  sería un buen indicador de gravedad en pacientes con COVID-19 (11).
- Mateos González, *et al*, realizaron un estudio de cohorte multicéntrico en el año 2020, teniendo como objetivo analizar el efecto del agotamiento de las células sanguíneas y la recuperación de las células sanguíneas sobre la mortalidad por COVID-19. Se analizaron 9644 pacientes y se obtuvo como resultado la asociación de un mejor pronóstico con el aumento de eosinófilos al séptimo día de hospitalización, asimismo menor tasa de mortalidad y complicaciones. Se concluyó que la recuperación de eosinófilos fue un marcador de buen pronóstico, sin embargo, son necesarios más estudios para determinar si es un marcador de recuperación inmunológica general o de un perfil de respuesta inmunológica diferente a la infección (31).

- Narcisse Ndieugnou, *et al*, realizaron un estudio de tipo retrospectivo el año 2020, en el cual se tuvo como objetivo evaluar el rol diagnóstico del recuento de eosinófilos en pacientes con COVID-19. Se analizaron 174 pacientes y se obtuvo como resultados que la eosinopenia junto con el índice de masa corporal elevado y la hipertensión fueron predictores de hallazgos anormales en la tomografía computarizada de tórax (32).
- Mamta Soni realizó un estudio de tipo retrospectivo el año 2020, el cual tuvo como objetivo evaluar el papel de la eosinopenia como indicador diagnóstico de la infección por COVID-19 y predictor pronóstico. Se analizaron 579 muestras de pacientes y se definió la eosinopenia como un recuento inferior a  $0.05 \times 10^3$  células/ $\mu\text{L}$  (intervalo  $0.05 - 0.450 \times 10^3$  células/ $\mu\text{L}$ ). La eosinopenia para diagnóstico precoz de COVID-19 tuvo una sensibilidad de 80.68% y especificidad de 100%, además se encontró que la eosinopenia como papel pronóstico de COVID-19 era insignificante, teniendo como conclusión que la eosinopenia es un marcador temprano confiable y conveniente para la infección por COVID-19, lo cual ayuda a una identificación temprana, clasificación y aislamiento de pacientes hasta obtener resultados de prueba molecular (29).

## **2.2 BASE TEÓRICA**

### **VIRUS SAR-COV-2**

#### **- ESTRUCTURA VIRAL**

Son virus envueltos, pleomórficos o esféricos que presentan ARN de cadena simple como genoma. De manera superficial se puede observar la glicoproteína Spike, conocida como proteína S, este virus posee dímeros de proteínas hemaglutinina-esterasa (HE). La envoltura viral está compuesta de 2 proteínas, la proteína M, siendo la más abundante y la proteína E caracterizada por ser hidrofóbica (22).

## - **FAMILIA Y TIPOS DE CORONAVIRUS**

Orden: *Nidovirales*

*Familia:* Coronaviridae

Se distinguen 4 géneros:

Alfa, Beta, Delta y gamma, de los cuales, los 2 primeros fueron los géneros más estudiados por su mayor frecuencia y son los que infectan a los humanos provocando enfermedades que van desde un leve resfriado hasta severas infecciones como MERS y el SARS causantes de muchas muertes debido a neumonías atípicas graves (33).

## - **REPLICACIÓN VIRAL DE SARS-CoV-2**

La proteína S se une a la enzima convertidora de angiotensina 2, el cual es receptor de la célula blanco. Esta proteína S luego es dividida por una proteasa celular en 2 subunidades; S1 que contiene el dominio de unión al receptor y S2 que contiene el péptido para la fusión a la membrana celular.

El virus entra a la célula mediante la formación de una endosoma, luego de esto el virus se desenvuelve y su ARN es liberado al citoplasma, para iniciar la traducción de los genes ORF 1a y 1b en los ribosomas. Las proteínas estructurales son ensambladas posteriormente en el genoma viral formándose así las nuevas partículas virales. Al finalizar estos son liberados mediante un proceso llamado exocitosis (1).

## **COVID-19**

### - **ORIGEN DE LA PANDEMIA**

Actualmente se ha generado una crisis económica, de salud y social debido a la existencia de la pandemia por la aparición de una cepa mutante de coronavirus denominado SARS-CoV-2, el cual inició en China a fines del año 2019, en la ciudad de Wuhan donde se detectaron 27 casos de neumonía sin etiología conocida. El Ministerio de Sanidad de China identificó como posible

etiología un nuevo coronavirus el 7 de enero del 2020 y ya para el 24 del mismo mes se reportaron 835 casos, expandiéndose a otras partes de China luego de dos semanas.

En Tailandia se reportó el primer caso el 13 de enero y el 19 del mismo mes en Corea del Sur, extendiéndose así en muchos países del mundo, por lo cual la Organización Mundial de la Salud declaró desde marzo del 2020 una pandemia mundial (3,22).

El SARS-CoV-2 es altamente contagioso y se transmite a través de la tos o secreciones respiratorias, y las manos contaminadas con estas secreciones seguido del contacto con mucosa de boca, nariz u ojos. Este nuevo virus tiene preferencia por el árbol respiratorio, agravando al paciente y causando daño multiorgánico debido a que penetra y genera una respuesta inmune anormal de tipo inflamatorio con gran incremento de citoquinas (22).

#### - **COVID-19 EN PERÚ**

Perú es uno de los primeros países que respondió rápidamente ante la pandemia del COVID-19 imponiendo medidas de distanciamiento social, cuarentena y aislamiento obligatorio desde el 16 de marzo del 2020, siendo detectado su primer caso de COVID-19 el 6 de marzo. Según Javier Diaz, María Cecilia Deza y Kenyi Moreno quienes escribieron el artículo “Perú: Desafíos del desarrollo en el post COVID-19” hasta el momento de la publicación del artículo en septiembre del 2020 había casi medio millón de casos confirmados, mayormente entre Lima y Callao, repartidos en todos los departamentos. Teniendo más de 28000 fallecimientos oficiales reportados.

Los principales factores que complicaron el manejo de la crisis fueron el control tardío de focos de contagio, el precario e insuficiente sistema de salud y la informalidad del trabajo, desatendiendo las medidas de confinamiento, haciendo así que el virus se propague rápidamente(34).

#### - **SÍNTOMAS Y FISIOPATOLOGÍA**

La infección causada por el SARS-CoV-2 presenta una variedad de síntomas tanto en adultos como en niños, los cuales van desde un paciente asintomático hasta un cuadro grave con SDRA, sepsis, choque séptico y muerte.

**INFECCIÓN NO COMPLICADA:** Se presenta con fiebre, tos, odinofagia, congestión nasal, anosmia, hiposmia, malestar general, anorexia, cefalea, mialgias.

**INFECCIÓN LEVE DE VÍAS RESPIRATORIAS BAJAS:** Tos, dificultad respiratoria con taquipnea, desaturación (menor a 95), puede o no haber fiebre, sin signos de infección grave de vías respiratorias.

**INFECCIÓN GRAVE DE VÍAS RESPIRATORIAS BAJAS:** Tos dificultad respiratoria y al menos uno de los siguientes síntomas: cianosis central o desaturación, dificultad respiratoria, taquipnea, dificultad para la alimentación, disminución del estado de alerta, gasometría arterial PaO<sub>2</sub> menor a 60 mmHg, PaCO<sub>2</sub> mayor a 50 mmHg (35).

## **MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO**

El diagnóstico de COVID-19 se basa en características clínicas del paciente y antecedentes epidemiológicos. Las pruebas de laboratorio permiten la confirmación o el descarte de los casos.

La clasificación clínica va a permitir determinar el nivel de severidad de los casos sospechosos y confirmados de COVID-19, así como la elección del lugar más adecuado para su manejo.

### **CASO LEVE:**

Toda persona con infección respiratoria aguda que tiene al menos dos de los siguientes signos y síntomas:

- Tos
- Malestar general

- Dolor de garganta
- Fiebre
- Congestión nasal

Se pueden presentar otros síntomas, tales como alteraciones en el gusto, alteraciones en el olfato y exantema. En este caso no se requiere hospitalización, sin embargo, se indica aislamiento domiciliario y se realiza seguimiento.

#### CASO MODERADO:

Toda persona con infección respiratoria aguda que cumple con alguno de los siguientes criterios:

- Disnea o dificultad respiratoria.
- Frecuencia respiratoria > 22 respiraciones por minuto.
- Saturación de oxígeno < 95%.
- Alteración del nivel de conciencia (desorientación, confusión)
- Hipotensión arterial o shock.
- Signos clínicos y/o radiológicos de neumonía.
- Recuento linfocitario menos de 1000 células/uL

Se requiere hospitalización.

#### CASO SEVERO:

Toda persona con infección respiratoria aguda, con dos o más de los siguientes criterios:

- Frecuencia respiratoria > 22 respiraciones por minuto o PaCO<sub>2</sub> < 32 mmHg
- Alteración del nivel de conciencia.
- Presión arterial sistólica menor a 100 mmHg o PAM < 65 mmHg.

- PaCO<sub>2</sub> < 60 mmHg o PaFi < 300.
- Signos clínicos de fatiga muscular: aleteo nasal, uso de músculos accesorios, desbalance toraco-abdominal.
- Lactato sérico > 2 mosm/L.

Se requiere hospitalización y manejo en área de cuidados críticos (6,7).

## **MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DE LABORATORIO**

- **ESTUDIOS MOLECULARES: TRANSCRIPTASA REVERSA DE LA REACCIÓN DE POLIMERASA EN CADENA EN TIEMPO REAL (RT-PCR)**

La RT-PCR es una técnica molecular de detección de ácidos nucleicos (ARN), siendo esta una prueba de referencia y de diagnóstico del SARS-CoV-2. Las muestras recomendadas son de 2 diferentes grupos, los primeros siendo del tracto respiratorio superior como el exudado nasofaríngeo y orofaríngeo y del tracto respiratorio inferior como el esputo, aspirado endotraqueal y lavado broncoalveolar o broncoaspirado, siendo de este último grupo, muestras extraídas de pacientes con enfermedad respiratoria grave (36).

La sensibilidad de RT-PCR para el diagnóstico del SARS-CoV-2 va a depender de la carga viral, del día de toma de muestra y la procedencia de dicha muestra, es decir, si la muestra se extrajo de vías respiratorias altas o bajas, también influye en el resultado la conservación del hisopo y su transporte al laboratorio (37).

- **PRUEBAS RÁPIDAS PARA LA DETECCIÓN DE ANTÍGENO DE SARS-CoV-2:**

Este método directo es simple, rápido (15 – 30 minutos) y no requiere personal capacitado. Es un inmunoensayo ligado a enzimas de doble anticuerpo que utiliza una microplaca pre revestida con anticuerpos específicos contra el NP del SARS-CoV-2 (38).

Esta prueba detecta componentes estructurales del virus tales como proteína S y proteína N que están presentes en etapas tempranas de la infección, requiriendo de muestras de secreciones nasofaríngeas (19).

#### - **TÉCNICAS SEROLÓGICAS PARA EL ESTUDIO DE COVID19**

Las pruebas de anticuerpos requieren conocimiento de las proteínas que forman parte de la capa viral, siendo aquellas a las que el sistema inmunitario responde empezando así la producción de anticuerpos que neutralizan el virus. Esta técnica busca detectar la respuesta inmune de los pacientes, la cual va aumentando según avanza la infección, detectando así la enfermedad activa después de varios días de evolución.

Existen 2 tipos de métodos:

*Inmunocromatográfica lateral:* Denominados kits rápidos por dígito-punción y son de fácil uso. Está basado en una membrana para la detección de anticuerpos IgG e IgM contra SARS-CoV-2 en muestras de sangre, suero o plasma. Esta prueba consta de dos componentes, un componente IgG y un componente IgM. Durante la prueba, la muestra reacciona con partículas recubiertas de antígeno 2019-nCoV en el casete de prueba.

*Técnica ELISA:* Requiere muestra sanguínea, permite saber la cuantificación de las inmunoglobulinas (39). Identifica tanto a IgM e IgG en respuesta a la infección por SARS-CoV-2.

Los primeros estudios sugieren que la mayoría de pacientes forman anticuerpos contra el virus entre los 7 y 11 días después de la exposición. La IgM aparece en promedio al 5<sup>o</sup>-7<sup>o</sup> día desde el inicio de los síntomas, llegando a su pico al día 14 manteniéndose estables posteriormente, mientras que la IgG sería más tardía, apareciendo a los 14 días (40).

En los primeros días de infección la detección de anticuerpos IgM e IgG es mínima o nula, siguiendo una curva ascendente con el pasar de los días, que coincide en ese momento con la disminución de carga viral, debido a que las pruebas moleculares basadas en la técnica de la reacción en cadena de la

polimerasa con transcriptasa reversa (RT-PCR) detectan el genoma viral, estas pueden arrojar resultados negativos en las etapas tardías de la infección, por lo que el uso conjunto de las pruebas moleculares con las serológicas aumenta de manera significativa la capacidad diagnóstica para COVID-19.

La sensibilidad de la prueba rápida serológica para IgM e IgG es de 57% y 81%, respectivamente, pero cuando se combinan ambas la sensibilidad alcanza el 82% (41).

#### - **ÍNDICE NEUTRÓFILO-LINFOCITO (INL)**

La inflamación juega un papel importante en la fisiopatología de la COVID-19. El INL muestra el equilibrio entre la respuesta innata (neutrófilos) y la respuesta adaptativa (linfocitos). Los neutrófilos ejecutan la respuesta inflamatoria mediante estos mecanismos: liberación de ácido araquidónico y factores agregantes de plaquetas, radicales libres citotóxicos derivados de oxígeno y enzimas hidrolíticas como mieloperoxidasa, fosfatasa ácida y elastina (42).

Por otro lado, los linfocitos realizan una respuesta inflamatoria según el tipo, en el caso del linfocito T CD8<sup>+</sup> causan citólisis y apoptosis de las células epiteliales alveolares por medio de la liberación de perforina, de granzima-B y de TNF- $\alpha$ , estos también pueden producir una variedad de citoquinas del tipo 1, entre las que se incluyen el TNF- $\alpha$ , la linfotóxina (o TNF- $\beta$ ) y el interferón (INF)- $\gamma$ ; Los linfocitos T CD4<sup>+</sup> cumplen un papel esencial en la regulación de la actividad de otras células inmunitarias, este tipo de linfocitos también modulan el reclutamiento, la activación o proliferación de células inmunocompetentes por su capacidad de secretar un amplio abanico de citoquinas y por último, los linfocitos B se caracterizan por su capacidad de producir inmunoglobulinas, además de secretar una amplia variedad de citoquinas, como IL-6, IL-10 o IFN- $\gamma$  (43).

La COVID-19 se caracteriza por presentar reacciones proinflamatorias, esta desregulación de la respuesta inmune produce linfopenia (44). La linfopenia es definida como la disminución del número absoluto de linfocitos en sangre de acuerdo al rango esperable para la edad (45).

El INL es el cociente de la división del valor absoluto de neutrófilos entre el valor absoluto de linfocitos. Es un novedoso biomarcador sérico para definir inflamación y gravedad en enfermedades (10,41).

#### - **EOSINOPENIA**

Los eosinófilos son leucocitos circulantes y residentes en tejidos que tienen potentes efectos proinflamatorios en varias enfermedades (46). La eosinopenia es definida como un recuento reducido de eosinófilos en sangre periférica.

La eosinopenia se presenta en diferentes patologías como: infección bacteriana, infecciones agudas, estrés o terapia con corticoides. En pacientes con COVID-19, se ha observado una disminución en el recuento de eosinófilos, esto puede deberse a la migración de estas células a los tejidos comprometidos o con la poca producción de esta en la médula ósea debido al estado inflamatorio. Un valor de  $<0.02 \times 10^3$  células/ $\mu\text{L}$ , es un gran indicador de diagnóstico (3).

También la linfopenia podría explicar la eosinopenia, los linfocitos del subtipo Th2, son los responsables de la producción de IL-5 cuya función es estimular la producción y activación de eosinófilos (32). En pacientes con COVID-19 en estado crítico que al inicio del diagnóstico tenían eosinopenia, luego de un tiempo prolongado desarrollan eosinofilia, lo cual podría estar asociado con un mejor pronóstico (16).

Se han reportado diversos estudios donde la eosinopenia podría ser un indicador temprano de infección activa por SARS-CoV-2, y un indicador de evolución desfavorable en pacientes hospitalizados.

### 2.3. MARCO CONCEPTUAL

- *EOSINÓFILOS*: Uno de los distintos tipos celulares que forman parte del sistema inmunitario y participa en la respuesta inmune ante infecciones, implicadas también en procesos inflamatorios y alergias.
- *LEUCOCITOS*: Tipo de glóbulo sanguíneo que forma parte del sistema inmunitario y ayuda a combatir infecciones y otras enfermedades.
- *LINFOCITOS*: Leucocito de pequeño tamaño que normalmente está presente en la sangre y en los tejidos linfáticos; su función está relacionada con los mecanismos de defensa inmunitarios.
- *NEUTRÓFILOS*: Una de las primeras células inmunitarias que reaccionan cuando entran al cuerpo microorganismos, como bacterias o virus.
- *FACTOR DE NECROSIS TUMORAL*: Es una proteína que interviene en la inflamación, la apoptosis y la destrucción articular secundarias a la artritis reumatoide, así como en otras patologías.
- *INTERFERÓN*: Grupo de proteínas señalizadoras producidas y secretadas por las células anfitrionas como respuesta a la presencia de diversos patógenos.
- *INTERLEUCINA*: Pertenece a un grupo de proteínas relacionadas que elaboran los leucocitos y otras células del cuerpo, además regula las respuestas inmunitarias.
- *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.
- *LINFOPENIA*: Afección por la que hay un número más bajo que lo normal de linfocitos en la sangre.

- *CITOQUINAS*: Son pequeñas proteínas que son cruciales para controlar el crecimiento y la actividad de otras células del sistema inmunitario y las células sanguíneas.
- *PROTEINA C REACTIVA*: Es una proteína pentamérica sintetizada fundamentalmente por las células hepáticas en respuesta a procesos infecciosos, inflamatorios y de lesión tisular en general.

## **2.4. HIPÓTESIS**

### **HIPÓTESIS GENERAL:**

- El recuento bajo de eosinófilos y el índice neutrófilo-linfocito están asociados a la mortalidad en pacientes con COVID-19 hospitalizados en el Hospital Militar Central durante los meses de enero a junio del año 2021.

## **2.5. VARIABLES**

### **VARIABLE DEPENDIENTE:**

Muerte relacionada a COVID-19

### **VARIABLE INDEPENDIENTE:**

Índice neutrófilo-linfocito

Recuento de eosinófilos

### **VARIABLES SECUNDARIAS:**

Severidad en pacientes con COVID-19

## OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES:

Para ver la operacionalización de las variables ver **ANEXO 02**.

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL
MUERTE RELACIONADA A COVID-19	Las defunciones que ocurren en una población durante un tiempo determinado y su evolución. (8)	personas diagnosticadas con COVID-19 que fallecen, evaluado mediante la recolección de datos de la historia médica. (8)
SEVERIDAD EN PACIENTES CON COVID19	Probabilidad de que acontezca un resultado adverso durante el curso de una enfermedad o condición. (47)	Estado de pacientes infectados por COVID-19, cuyo dato será recolectado mediante la historia clínica.(47)
ÍNDICE NEUTRÓFILO-LINFOCITO	Valor del resultado del cociente entre el recuento absoluto de neutrófilos y de linfocitos. (10)	División del recuento total de Neutrófilos entre el número total de linfocitos obtenidos de los hemogramas de las historias clínicas de los pacientes.(10)
RECUESTO DE EOSINÓFILOS	Medición de la cantidad de un tipo de glóbulos blancos, llamados eosinófilos. (48)	Conteo total de un tipo específico de célula blanca, recolectado mediante los hemogramas de la historia clínica.(48)

## **2.6. DEFINICIÓN DE CONCEPTOS OPERACIONALES**

### Muerte relacionada a COVID-19

- Definición operacional: Proporción de personas diagnosticadas con COVID-19 que fallecen, evaluado mediante la recolección de datos de la historia médica.

### Severidad en pacientes con COVID-19

- Definición operacional: Estadio o avance de la enfermedad COVID-19 basado en datos recolectados de la historia clínica.

### Índice neutrófilos-linfocitos

- Definición operacional: División del recuento total de neutrófilos entre el número total de linfocitos obtenidos de los hemogramas de las historias clínicas de los pacientes.

### Recuento de eosinófilos:

- Definición operacional: Conteo total de un tipo específico de célula blanca recolectada mediante los hemogramas de la historia clínica.

## **CAPÍTULO III: METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN**

### **3.1. DISEÑO METODOLÓGICO**

#### **3.1.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN**

Estudio observacional analítico transversal, retrospectivo.

#### **3.1.2. NIVEL DE INVESTIGACIÓN**

Estudio presenta un nivel correlacional, dado que su objetivo es buscar relación entre dos variables en un contexto dado (49).

### **3.2. POBLACIÓN Y MUESTRA**

#### **POBLACIÓN:**

- Pacientes hospitalizados con diagnóstico de SARS en el Servicio de Emergencia del Hospital Militar Central durante los meses de enero a junio del año 2021.

#### **MUESTRA:**

- Se utilizaron 121 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de COVID-19 atendidos en el Servicio de Emergencia del Hospital Militar Central durante los meses de enero a junio del año 2021 que cumplan con los criterios de inclusión.

#### **MUESTREO:**

- En este estudio el muestreo se realizó de forma censal.

#### **CRITERIOS DE SELECCIÓN:**

##### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Pacientes diagnosticados con COVID-19 y hospitalizados.

- Pacientes a quienes se les haya realizado un hemograma en las primeras 48 horas del ingreso al servicio de emergencia.
- Pacientes de ambos sexos.
- Pacientes mayores de 18 años.

#### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Historia clínica incompleta.
- Pacientes que sufren alergias.
- Pacientes oncológicos.

### **3.3. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

#### TÉCNICAS

Los recursos utilizados para esta investigación fueron los reportes de los hemogramas realizados (para determinar el INL y el recuento bajo de eosinófilos), y las historias clínicas de donde se recolectaron los datos clínicos (evolución del paciente). Estos reportes se obtuvieron de los archivos del laboratorio y de las historias clínicas desde el sistema del Hospital Militar Central.

#### INSTRUMENTOS

**FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS:** Se elaboró una ficha que nos ayudó a organizar las características demográficas (edad y sexo), clínicas (síntomas, condición de egreso) y resultados de laboratorio (Hemograma, PCR, Dímero-D y Ferritina) de los pacientes.

Las muestras sanguíneas, se obtuvieron por punción endovenosa en tubos sin anticoagulante y con anticoagulante EDTA. El analizador hematológico que se utilizó para el conteo leucocitario fue el DxH 600 (Beckman Coulter)

el cual utiliza tecnología multidimensional de alta definición para caracterizar individualmente las células, siendo esta de tipo 5 diferencial.

### **3.4. DISEÑO DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

Las variables cualitativas del estudio como la mortalidad de pacientes con COVID-19 y severidad de pacientes con COVID-19 se evaluó de forma descriptiva y se expresaron como porcentaje. Mientras que las variables cuantitativas principales como el índice neutrófilo-linfocito y el recuento bajo de eosinófilos se describieron como medianas, percentil y p-value. Se utilizó la prueba de U de Mann-Whitney para identificar la asociación entre el índice neutrófilo-linfocito, recuento de eosinófilos y la mortalidad por COVID-19, considerando como significativo el valor de p-value menor a 0.05. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS Student versión 24.0.

### **3.5. PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS**

Se revisaron historias clínicas de pacientes ingresados por COVID-19 con el fin de recolectar resultados de los hemogramas en las primeras 48 horas del ingreso al servicio de emergencia del hospital.

Se utilizaron los resultados de hemogramas que fueron encontrados en las historias clínicas. Se tuvo en cuenta que un recuento bajo de eosinófilos fue considerado a partir de un recuento  $<0.02 \times 10^3$  células/ $\mu$ L.

El valor del índice neutrófilo-linfocito se calculó obteniendo el resultado del cociente entre el recuento absoluto de neutrófilos y de linfocitos, teniendo como unidades  $10^3$  células/ $\mu$ L.

La severidad se recolectó según los datos registrados en las historias clínicas de cada paciente los criterios usados en las historias clínicas fueron los establecidos según MINSA (6,7).

La información del desenlace (muerte) se recolectó mediante las historias clínicas; cuando se tuvo conocimiento que el participante falleció, se calificó

como desenlace “positivo” (muerte) mientras que cuando fue dado de alta se calificó como desenlace “negativo” (no muerte).

### **3.6. ASPECTOS ÉTICOS**

La propuesta de tesis es de tipo retrospectiva, por lo tanto, no se necesitó consentimiento informado, sin embargo, para garantizar la confidencialidad de los datos, se adoptó las siguientes medidas:

Se solicitó permiso a la Dirección del Hospital Militar Central para poder hacer la revisión de las historias clínicas de los pacientes con COVID-19. (Ver anexo 04)

La documentación fue presentada al CIEI-UPSJB para su revisión y aprobación. (Ver anexo 05)

Los datos fueron almacenados adecuadamente bajo contraseñas que solo las tesis resguardaron con fines de investigación.

La identidad de los participantes se protegió utilizando códigos especiales de identificación, en lugar de utilizar el nombre y apellidos reales.

## CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

### 4.1. RESULTADOS

En la tabla 1. Se puede observar que, de los 121 pacientes estudiados, el 32.2% (39/121), fueron mujeres y el 67.8% (82/121) varones. El rango de edad estuvo comprendido entre 18 a 80 años (mediana= 55; SD=14.37). El síntoma más predominante fue la tos con un 69.4% (84/121). Todos los fallecidos necesitaron previamente ser asistidos mecánicamente por ventilación pulmonar.

En las características de laboratorio, el recuento absoluto de eosinófilos y el INL obtuvieron valores mínimos de 0.00 y 0.80, como valores máximos 2.00 y 50.40 respectivamente.

Para determinar la severidad se consideró en este estudio los criterios de soporte respiratorio y tiempo de hospitalización. En el tiempo de hospitalización, el 25% de la población estuvo hospitalizada como máximo 7 días y el 75% de esta, tuvo una estancia en el hospital no menor a 15 días.

**TABLA N° 1:** Características principales de los pacientes diagnosticados con COVID-19 en el Hospital Militar Central durante los meses de enero a junio del año 2021

Variables	N (%)
Sexo	
Mujer	39 (32.2)
Varón	82 (67.8)
Edad en años	55 años (14.4)**
Condición de egreso	

Recuperados	104 (86.0)
Fallecidos	17 (14.0)

### Características clínicas

Tiempo de hospitalización (Días) 11.69(7-15) \*

#### Ventilación mecánica

No	102 (84.3)
Si	19 (15.7)

#### Disnea

No	60 (49.5)
Si	61 (50.5)

#### Tos

No	37 (30.6)
Si	84 (69.4)

#### Fiebre

No	68 (56.2)
Si	53 (43.8)

#### Diarrea

No	104 (86.0)
Si	17 (14.0)

#### Anosmia

No	111 (91.7)
Si	10 (8.3)

#### Dolor de cuerpo

No	72 (59.5)
Si	49 (40.5)

### Características de laboratorio clínico

Leucocitos (x 10 <sup>3</sup> células/μL)	9.70(7.30 - 12.10) *
Valor absoluto de segmentados (x 10 <sup>3</sup> células/μL)	7.05(5.40 - 10.00) *
Valor absoluto de linfocitos (x 10 <sup>3</sup> células/μL)	1.30(0.90 - 2.00) *
Valor absoluto de eosinófilos (células/μL)	0(0.00- 1100) *
INL	4.50(2.81 - 10.75) *

---

\*Rango intercuartil (p25, p75).

\*\* Desviación estándar

Fuente: Elaboración propia

### ANÁLISIS BIVARIADO

En la tabla 2, se determinó que del total de pacientes diagnosticados con COVID-19, el 14 % (17/121) fallecieron y el 86% (104/121) salieron de alta médica. Usando un análisis comparativo de los valores de INL en el grupo de fallecidos y no fallecidos se observó una diferencia significativa donde el grupo de fallecidos poseía valores mayores de INL que el grupo de no fallecidos (p-value <0.001).

Al realizar el mismo análisis para el recuento absoluto de eosinófilos no se observó diferencias entre los valores del grupo de fallecidos y no fallecidos. Sin embargo, estas diferencias no fueron significativas (p-value =0.080).

**TABLA N° 2:** Análisis comparativo del recuento de eosinófilos y el índice neutrófilo linfocito con la mortalidad en pacientes con COVID-19 atendidos en el Hospital Militar Central durante los meses de enero a junio del año 2021

VARIABLES (n=121)	TOTAL	FALLECIDOS		p-value
		Si (n=17)	No (n=104)	
INL	4.50* (2.8 - 10.8) **	26.75* (9.4 - 17.8) **	4.11* (2.7 - 7.7) **	< 0.001
Recuento absoluto de eosinófilos (células/ $\mu$ L)	0* (0 - 110) **	0* (0 - 0) **	0* (0 - 110)**	0.08

\* Mediana  
\*\*Rango intercuartil (p25-p75).

Fuente: Elaboración propia.

## OTROS ANÁLISIS BIVARIADOS

En la tabla 3, Se observa que los pacientes vivos, obtuvieron valores de Ferritina y Dímero D de 167.10 ng/mL y 0.40  $\mu$ g/mL respectivamente. En los fallecidos, no fue posible obtener resultados de estos marcadores, por ello no están representados en los análisis bivariados.

Los otros análisis bivariados se realizaron para las variables PCR cuantitativa, leucocitos, recuento absoluto de segmentados, recuento absoluto de linfocitos, tiempo de hospitalización y ventilación mecánica y la variable mortalidad.

La mayoría de marcadores de laboratorio evaluados tuvo un incremento significativo de sus valores en el grupo de fallecidos, en comparación con los no fallecidos (p-value <0.001), con excepción de la PCR cuantitativa (p-value= 0.390). Solo el recuento absoluto de linfocitos fue significativamente menor en el grupo de fallecidos en comparación a los no fallecidos (p-value < 0.001)

**TABLA N° 3:** Comparación de otros marcadores de laboratorio y clínicos con la mortalidad en pacientes diagnosticados con COVID-19 en el Hospital Militar Central durante los meses de enero a junio del año 2021

VARIABLES (n=121)	TOTAL	FALLECIDOS		p-value
		Si (n=17)	No (n=104)	
PCR cuantitativa (mg/L)	22.2* (3.85 - 59.55) **	156.55* (128.18 - 196.10) **	14.30* (3.40 - 49.25) **	0.39
Leucocitos (x 10 <sup>3</sup> células/μL)	9.70* (7.30 - 12.10) **	14.00* (10.00 - 20.90) **	9.25* (6.90 - 11.55) **	< 0.001
Recuento absoluto de segmentados (x 10 <sup>3</sup> células/μL)	7.05* (5.40 - 10.00) **	12.20* (8.80 - 20.00) **	6.72* (4.89 - 08.00) **	< 0.001

Recuento absoluto de linfocitos (x 10 <sup>3</sup> células/μL)	1.30* (0.90- 2.00)**	0.50* (0.40 – 0.90) **	1.50* (1.01 - 2.19)**	< 0.001
Tiempo de hospitalización (Días)	10.00* (7 - 15) **	19.00* (14.00 - 22.00) * *	9.50* (7.00 - 13.00) **	< 0.001

\* Mediana.

\*\* Rango intercuartil (p25-p75).

Fuente: Elaboración propia.

## 4.2. DISCUSIÓN

El objetivo principal del presente estudio fue determinar cuál es la asociación entre el recuento de eosinófilos, el índice neutrófilo-linfocito y la mortalidad en pacientes diagnosticados con COVID-19. En el presente estudio, hemos encontrado que un aumento del índice neutrófilo-linfocito estuvo asociado a mayor mortalidad, por otro lado, no se encontró asociación entre el recuento absoluto de eosinófilos y la mortalidad.

Los pacientes con COVID-19, presentan una desregulación en la relación neutrófilo-linfocito, esta característica se evidencia en los pacientes críticos y es capaz de predecir mortalidad (10,41). Este fenómeno se puede explicar, en parte, porque el SARS-CoV-2 infecta directamente a los linfocitos, en consecuencia de esto, los macrófagos producen altos niveles de IL-6 y este crea un efecto proapoptótico hacia los linfocitos, sobre todo los linfocitos T CD4+ y CD8+, creando una linfopenia absoluta con lo que se debilita la respuesta inmune (50,51). El aumento de neutrófilos juega un gran papel en la severidad de la enfermedad. Muchos científicos han estudiado la asociación de las trampas extracelulares de neutrófilos (NETs) con la COVID-19. Los NETs son redes extracelulares de cromatina, proteínas microbicidas y enzimas oxidantes. Se han encontrado productos derivados de los NETs

como el ADN libre de la célula y la mieloperoxidasa en el suero de pacientes críticos que requieren ventilación mecánica, ambos productos se asocian a un nivel elevado de neutrófilos(52). Los niveles elevados de NETs se asocian con trastornos tromboticos, esto puede llevar a daño pulmonar, coronario y de riñón debido a los bloqueos de los vasos sanguíneos producto de los NETs intravasculares (50,52).

La importancia de INL radica en su valor de evaluar la progresión de enfermedades infecciosas (10,11,25,26), siendo un marcador de inflamación subclínico utilizado desde hace más de 20 años (25). Desde que empezó la pandemia por COVID-19 se han estado desarrollando estudios en distintos países sobre la asociación del INL y su utilidad evaluando progresión de enfermedad y mortalidad, teniendo como resultado estudios que muestran coincidencia con nuestros hallazgos de asociación de este índice con la mortalidad (10,15,28–30), por ello podría ser un marcador hematológico de inflamación que ayude a evaluar la evolución de los pacientes con diagnóstico de COVID-19 en el Perú.

En nuestro estudio, el INL tuvo una mediana de 26.75 y una fuerte asociación con la mortalidad ( $p < 0.001$ ). En otros estudios (9–11,14,28), se obtuvo la misma conclusión. Sin embargo, los valores de corte obtenidos varían de una población a otra, esto podría deberse a que existe variabilidad genética en respuestas inmunitarias en diferentes poblaciones (18), por ejemplo, las vías de las citoquinas, impulsoras clave de la inmunidad, son especialmente heredables (17,18). Por otro lado, la edad se correlaciona con múltiples parámetros inmunológicos y también amplifica el grado de variación presente, como resultado de los efectos directos de esta (18). En el caso del sexo, existen diferencias entre las mujeres y los hombres en cuanto al riesgo de padecer enfermedades relacionadas con el sistema inmunitario, incluidas las relacionadas con la autoinmunidad y las infecciones víricas (17,18). Además, la variación dietética normal afecta directamente a las respuestas inmunitarias y las exposiciones ambientales son potenciales impulsores de la variación

inmunológica, con las partículas de la contaminación y los productos químicos industriales que se encuentran en los alimentos y en nuestros entornos domésticos y laborales capaces de impulsar la desviación inmunológica (17–19).

Se mostró una asociación significativa entre el INL y la mortalidad ( $p < 0.001$ ) en este estudio, obteniendo el mismo resultado que Basbus *et.al.*, quienes identificaron que un INL (con punto de corte  $\geq 3$ ) se asoció a eventos desfavorables ( $p < 0.001$ ) (10), indicando que esta variable podría ser una herramienta útil ya que, acompañado con la clínica, comorbilidades y otros estudios complementarios podría usarse como un marcador pronóstico de gravedad. En otro estudio realizado por Ramos-Peñafiel *et.al.* se encontró que un INL, con punto de corte  $>13$ , estuvo significativamente relacionado a un mayor riesgo de muerte ( $p < 0.001$ ) (9), y que este índice (con punto de corte de 4.94) se asoció además a un mayor riesgo de uso de soporte ventilatorio y de mortalidad hospitalaria, según el artículo realizado por Tatum *et al.* En una investigación realizada en el Hospital italiano en Buenos aires, Argentina, reportaron que un valor  $\geq 3$  estuvo asociado con mortalidad en pacientes añosos, en el Hospital General de México, se obtuvo un valor de 12,01 y en una Universidad de medicina en Louisiana, EE.UU. se observó que un INL  $>4.94$  era un gran indicador de gravedad en pacientes con COVID-19 (9–11).

Con respecto al rol del conteo de eosinófilos y las complicaciones por la COVID-19, algunos autores definieron a la eosinopenia por COVID-19, como un número absoluto menor a  $0.05 \times 10^3$  células/ $\mu\text{L}$  (17,29), esto podría deberse a la relación entre el agotamiento de las células T CD8+ y el consumo de eosinófilos causado por el SARS-CoV-2 (50). La baja producción de IL-5 por parte de los linfocitos T CD8+ podría estar implicada en la proliferación y activación de eosinófilos en sangre (50,51). En consecuencia, se observa una disminución de los eosinófilos circulantes en la infección aguda, esta variable podría ser un marcador potencial para un diagnóstico temprano de infección por COVID-19. Nuestro estudio mostró una mediana de 0 células/ $\mu\text{L}$  que

estuvieron relacionadas con los casos de muerte en pacientes con COVID-19. Estos valores fueron similares a otras investigaciones (24,29), en donde estudiaron a los pacientes fallecidos y dados de alta.

En algunos estudios se identificó que la mortalidad y la necesidad de tratamiento respiratorio intensivo en pacientes con eosinopenia fueron mayores en comparación a los pacientes sin eosinopenia (9,29), además de que el recuento de eosinófilos fue significativamente bajo en pacientes con hallazgos en el CT-scan relacionados con la COVID-19 (31).

Diversos autores reportaron un recuento bajo de eosinófilos en los primeros días de infección por SARS-CoV-2, así también mostraron que los pacientes que al sétimo día de hospitalización aumentaron su recuento de eosinófilos, tuvieron un mejor pronóstico (12,13,29,30). A pesar de que nuestro estudio encontró un bajo conteo de eosinófilos en el grupo de fallecidos, no se pudo demostrar una asociación estadística significativa. Este hallazgo pudo deberse a que nuestro estudio tuvo un tamaño de muestra limitado y que contó con un diseño transversal, por lo que, al realizar una sola medición no se pudo determinar con exactitud el tiempo de inicio de síntomas entre todos como para que las mediciones de hemograma se den en un periodo similar y así poder determinar que el recuento bajo de eosinófilos fue medida en igualdad de momentos post-inicio de infección lo cual podría explicar nuestros hallazgos no significativos entre el grupo de fallecidos y no fallecidos como otros autores si pudieran demostrarlo. Este detalle puede ser tomado en cuenta en futuros estudios para una mejor exactitud de los hallazgos.

Los casos severos de COVID-19 se presentaron en aproximadamente el 15.7% (19/121) de los participantes en este estudio. En un estudio realizado por José *et al.* se han identificado factores de riesgo de casos severos por COVID-19 y por ende mayor riesgo de mortalidad, entre los que destacan el género masculino, edad avanzada, enfermedades preexistentes, presencia de disnea (53), al igual que la estadía hospitalaria prolongada (54).

Para determinar la severidad se consideró en este estudio los criterios de soporte respiratorio y tiempo de hospitalización. Diversas investigaciones (55,56), han evidenciado que el soporte respiratorio es una variable que aumenta la probabilidad de severidad en COVID-19. En este estudio, de 19 pacientes que recibieron ventilación mecánica, 17 fallecieron, Turchetto *et al*, indican que muchos pacientes en asistencia respiratoria mecánica evolucionan a formas más agresivas hasta transformarse en un síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) típico (55). Zegarra *et al*, expresa, que la mortalidad de los pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda severa por la COVID-19 es alta, especialmente entre los que reciben ventilación mecánica debido a la lesión pulmonar inducida por el ventilador mecánico (56).

Así también, se encontraron otros marcadores biológicos que están asociados a la mortalidad en pacientes con COVID-19. En el caso de la PCR cuantitativa, se observó un incremento en los fallecidos lo cual también ha sido reportado en otra investigación (30).

Algunos de los síntomas más frecuentes fueron tos (69.4%), disnea (50.5%) y fiebre (43.8%) al igual que otro estudio realizado por Zhang *et al*. en donde sus síntomas más frecuentes fueron fiebre, tos; además de la fatiga y síntomas gastrointestinales, los cuales tuvieron menor prevalencia en este estudio(17). Asimismo, se mostró en el presente estudio una mediana de hospitalización de 11 días, mientras que un estudio realizado por Basbus *et.al*. se observó una mediana de tiempo de hospitalización de 17 días(10).

El recuento de leucocitos, el recuento absoluto de segmentados y recuento absoluto de linfocitos ( $p$ -value < 0.001) se asocian significativamente a la mortalidad al igual que en otros estudios, teniendo en cuenta la elevación del recuento de segmentados y disminución del recuento de linfocitos (9–11).

Entre las limitaciones del estudio, consideramos las propias de un diseño transversal, por lo que no se pudo observar el cambio temporal en los valores

del hemograma. Así mismo, es posible que algunas variables no evaluadas como el inicio de síntomas y la aplicación de la vacuna, puedan haber generado confusión o interacción entre las asociaciones de interés y que al incluir pacientes internados en un único centro podrían no ser extrapolables a otras poblaciones.

Finalmente, nuestro estudio es una contribución científica importante en la evaluación de marcadores disponibles que pueden asociarse a mortalidad y que han podido ser demostrados en otros estudios publicados.

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

### **5.1. CONCLUSIONES**

- El índice neutrófilo-linfocito se asocia significativamente a la mortalidad en pacientes con COVID-19 (p-value <0.001).
- El recuento bajo de eosinófilos no se encontró asociado a la mortalidad en pacientes con COVID-19 (p-value= 0.080).
- Entre las características de laboratorio que se asocian con la mortalidad en pacientes con COVID-19 destaca el recuento de leucocitos (p-value <0.001), recuento de segmentados (p-value <0.001), linfocitos (p-value <0.001), ventilación mecánica (p-value <0.001) y el tiempo de hospitalización (p-value <0.001).

### **5.2. RECOMENDACIONES**

- Evaluar la asociación entre el recuento de eosinófilos de los pacientes con COVID-19, realizando mejores mediciones y momentos para tener un panorama más completo de cómo varían los resultados del recuento a través de un seguimiento al paciente.
- Diseñar estudios de evaluación del INL relacionados a la mortalidad con una aproximación predictiva en vista a la asociación coincidente con otras evidencias científicas.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Díaz-Castrillón FJ, Toro-Montoya AI. SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia. Med Lab. 5 de mayo de 2020;24(3):183-205.
2. Khan M, Adil SF, Alkhatlan HZ, Tahir MN, Saif S, Khan M, et al. COVID-19: A Global Challenge with Old History, Epidemiology and Progress So Far. Mol Basel Switz. 23 de diciembre de 2020;26(1):E39.
3. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. 20 de febrero de 2020;382(8):727-33.
4. Aguilar Ramírez P, Enriquez Valencia Y, Quiroz Carrillo C, Valencia Ayala E, de León Delgado J, Pareja Cruz A, et al. Pruebas diagnósticas para la COVID-19: la importancia del antes y el después. Horiz Méd Lima [Internet]. abril de 2020 [citado 9 de noviembre de 2022];20(2). Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1727-558X2020000200014&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1727-558X2020000200014&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
5. Delgado Pugley D. La COVID-19 en el Perú: una pequeña tecnocracia enfrentándose a las consecuencias de la desigualdad. Análisis Carol [Internet]. 4 de mayo de 2020 [citado 9 de noviembre de 2022]; Disponible en: <https://www.fundacioncarolina.es/ac-26-2020/>
6. MINSA. Prevención, diagnóstico y tratamiento de personas afectadas por COVID-19 en el Perú [Internet]. [citado 9 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/informes-publicaciones/473587-prevencion-diagnostico-y-tratamiento-de-personas-afectadas-por-covid-19-en-el-peru>
7. MINSA. GUIA DE MANEJO DE LOS PACIENTES HOSPITALIZADOS POR COVID-19 | Sociedad Peruana de Medicina Interna [Internet]. [citado 9 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://medicinainterna.net.pe/?q=node/466>

8. Murrugarra-Suarez S, Lora-Loza M, Cabrejo-Paredes J, Mucha-Hospinal L, Fernandez-Cosavalente H. Factores asociados a mortalidad en pacientes Covid-19 en un Hospital del norte de Perú. *Rev Cuerpo Méd Hosp Nac Almanzor Aguinaga Asenjo*. 2020;378-85.
9. Ramos-Peñafiel CO, Santos-González B, Flores-López EN, Galván-Flores F, Hernández-Vázquez L, Santoyo-Sánchez A, et al. Utilidad de los índices neutrófilo/linfocito, monocito/linfocito y linfocito/plaqueta para el pronóstico de complicaciones asociadas a COVID-19. *Gac Médica México*. octubre de 2020;156(5):413-9.
10. Basbus L, Lapidus MI, Martingano I, Puga MC, Pollán J. Índice neutrófilo-  
linfocito como factor pronóstico de COVID-19. *Med B Aires*. junio de 2020;80:31-6.
11. Tatum D, Taghavi S, Houghton A, Stover J, Toraih E, Duchesne J. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Outcomes in Louisiana Covid-19 Patients. *Shock Augusta Ga*. 19 de junio de 2020;10.1097/SHK.0000000000001585.
12. Zhao L, Zhang YP, Yang X, Liu X. Eosinopenia is associated with greater severity in patients with coronavirus disease 2019. *Allergy*. febrero de 2021;76(2):562-4.
13. Outh R, Boutin C, Gueudet P, Suzuki M, Saada M, Aumaître H. Eosinopenia <100/ $\mu$ L as a marker of active COVID-19: An observational prospective study. *J Microbiol Immunol Infect*. febrero de 2021;54(1):61-8.
14. Montalvo Aguilar M, González López CA. Índice neutrófilos/linfocitos: un predictor de mortalidad en paciente con infección por SARS-CoV-2. *Med Crítica Col Mex Med Crítica*. junio de 2021;35(3):130-5.
15. Ipanaqué C, Hilario K, Huamán L, Jiménez Y, Julián-Guevara K, Isla F, et al. Biomarcadores asociados al pronóstico de formas severas y críticas de COVID-19. *Rev Médica Trujillo [Internet]*. 9 de marzo de 2021 [citado 9 de noviembre de 2022];16(1). Disponible en: <https://revistas.unitru.edu.pe/index.php/RMT/article/view/3333>

16. Fraissé M, Logre E, Mentec H, Cally R, Plantefève G, Contou D. Eosinophilia in critically ill COVID-19 patients: a French monocenter retrospective study. *Crit Care Lond Engl.* 3 de noviembre de 2020;24(1):635.
17. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy.* julio de 2020;75(7):1730-41.
18. Diversidad inmune humana: de la evolución a la modernidad | Inmunología de la naturaleza [Internet]. [citado 9 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41590-021-01058-1>
19. Pizarro ME. CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO SARS-COV-2. *Neumol Pediátrica.* 10 de mayo de 2020;15(2):324-9.
20. Ciotti M, Ciccozzi M, Terrinoni A, Jiang WC, Wang CB, Bernardini S. The COVID-19 pandemic. *Crit Rev Clin Lab Sci.* septiembre de 2020;57(6):365-88.
21. Lozada-Requena I, Núñez Ponce C. COVID-19: respuesta inmune y perspectivas terapéuticas. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* abril de 2020;37(2):312-9.
22. Maguiña Vargas C, Gastelo Acosta R, Tequen Bernilla A, Maguiña Vargas C, Gastelo Acosta R, Tequen Bernilla A. El nuevo Coronavirus y la pandemia del Covid-19. *Rev Medica Hered.* abril de 2020;31(2):125-31.
23. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet Lond Engl.* 28 de marzo de 2020;395(10229):1054-62.
24. Tanni F, Akker E, Zaman MM, Figueroa N, Tharian B, Hupart KH. Eosinopenia and COVID-19. *J Am Osteopath Assoc.* 16 de julio de 2020;

25. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy*. 2001;102(1):5-14.
26. Borre D, Castell CD, Almanza A, Ruiz GO, Villamizar ARA, Ubierno SU. Eosinofilia en la Unidad de Cuidados Intensivos / Eosinophilia in Intensive Care Unit. *Rev Cuba Med Intensiva Emerg [Internet]*. 15 de agosto de 2017 [citado 13 de noviembre de 2022];16(4). Disponible en: <http://www.revmie.sld.cu/index.php/mie/article/view/7-20>
27. Tinoco-Sánchez M, Suárez-Cuenca JA, Rubio-Guerra AF. Utilidad de la eosinopenia como marcador pronóstico de severidad en sepsis. *Med Interna México*. octubre de 2017;33(5):572-9.
28. Orantes L del C, Méndez SG, Hernández SNH. Índices neutrófilo/linfocito, plaqueta/linfocito e inmunidad/inflamación sistémica en pacientes con neumonía por COVID-19. *Gac Médica México*. 2020;156(6):537-41.
29. Soni M. Evaluation of eosinopenia as a diagnostic and prognostic indicator in COVID-19 infection. *Int J Lab Hematol*. julio de 2021;43 Suppl 1:137-41.
30. Cazzaniga M, Fumagalli LAM, D'angelo L, Cerino M, Bonfanti G, Fumagalli RM, et al. Eosinopenia is a reliable marker of severe disease and unfavourable outcome in patients with COVID-19 pneumonia. *Int J Clin Pract*. julio de 2021;75(7):e14047.
31. Mateos González M, Sierra Gonzalo E, Casado Lopez I, Arnalich Fernández F, Beato Pérez JL, Monge Monge D, et al. The Prognostic Value of Eosinophil Recovery in COVID-19: A Multicentre, Retrospective Cohort Study on Patients Hospitalised in Spanish Hospitals. *J Clin Med*. 15 de enero de 2021;10(2):305.
32. Ndieugnou Djangang N, Peluso L, Talamonti M, Izzi A, Gevenois PA, Garufi A, et al. Eosinopenia in COVID-19 Patients: A Retrospective Analysis. *Microorganisms*. 4 de diciembre de 2020;8(12):1929.

33. Matos-Alviso LJ, Reyes-Gómez U, Comas-García A, Luévanos-Velázquez A, Reyes-Hernández KL, Guerrero-Becerra M, et al. Infecciones por Coronavirus y el nuevo COVID-19: Conceptos básicos. Salud Jalisco. 15 de junio de 2020;7(1):9-14.
34. Perú: Desafíos del desarrollo en el post COVID-19 | Publications [Internet]. [citado 9 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://publications.iadb.org/publications/spanish/document/Peru-Desafios-del-desarrollo-en-el-post-COVID-19.pdf>
35. Domínguez KJR, Rodríguez EGS, Maya SH, Rodríguez JYM, Rosaldo JEU, García EO, et al. Manifestaciones clínicas de la COVID-19. Rev Latinoam Infectol Pediátrica. 19 de noviembre de 2020;33(S1):10-32.
36. García NG, Monteagudo AC. RT-PCR en tiempo real para el diagnóstico y seguimiento de la infección por el virus SARS-CoV-2. Rev Cuba Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 5 de agosto de 2020 [citado 9 de noviembre de 2022];36(0). Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/1262>
37. Iwasaki S, Fujisawa S, Nakakubo S, Kamada K, Yamashita Y, Fukumoto T, et al. Comparison of SARS-CoV-2 detection in nasopharyngeal swab and saliva. J Infect. agosto de 2020;81(2):e145-7.
38. MINSA. Prueba rápida para detección de antígeno del SARS-CoV-2 (COVID-19) [Internet]. [citado 9 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/ins/informes-publicaciones/1377350-prueba-rapida-para-deteccion-de-antigeno-del-sars-cov-2-covid-19>
39. Pecellín LG, Flores YG, Quintana PG, Arencibia JLM. Recomendaciones y uso de los diferentes tipos de test para detección de infección por SARS-COV-2. Enferm Clínica. 2021;31(Extra 1):40-8.
40. F. LIT. LABORATORIO DE VIROLOGÍA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA. Rev Médica Clínica Las Condes. 1 de noviembre de 2015;26(6):744-52.

41. Accinelli RA, Zhang Xu CM, Ju Wang JD, Yachachin-Chávez JM, Cáceres-Pizarro JA, Tafur-Bances KB, et al. COVID-19: la pandemia por el nuevo virus SARS-CoV-2. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. abril de 2020;37(2):302-11.
42. Relación entre síndrome metabólico e índice neutrófilo/linfocito [Internet]. [citado 9 de noviembre de 2022]. Disponible en: [https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0186-48662017000200195](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-48662017000200195)
43. Silva O R, Montes JF, García-Valero J, Olloquequi J. Efectores celulares de la respuesta inflamatoria en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Rev Médica Chile*. septiembre de 2015;143(9):1162-71.
44. Salette Rincón M, Carvallo Ruis DE, Martínez Nuñez EN, Cristancho Orlandino MC. COVID-19: fisiopatología e inmunopatología. *Med Interna Caracas*. 2021;3-12.
45. Sánchez-Valle ME, Hernández Navarro F. Protocolo diagnóstico de la linfopenia. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado*. 1 de noviembre de 2004;9(21):1362-4.
46. Lindsley. Respuestas de los eosinófilos durante las infecciones por COVID-19 y la vacunación contra el coronavirus - PubMed [Internet]. [citado 16 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32344056/>
47. Puig Manresa J, Fernández de Sanmamed Santos MJ, Martínez Cantarero C. ¿Cómo están de enfermos mis pacientes? *Aten Primaria*. 15 de mayo de 1996;17(8):531-41.
48. Orozco Araujo S, Guerra Malaver NT. Eosinopenia en pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, características operativas y asociación con su calidad pronóstica [Internet] [bachelorThesis]. Universidad de La Sabana. Universidad de La Sabana; 2012 [citado 14 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://intellectum.unisabana.edu.co/handle/10818/1300>

49. Luis J. Hipótesis, Método & Diseño de Investigación. . ISSN. :11.
50. Sanz JM, Gómez Lahoz AM, Martín RO. Papel del sistema inmune en la infección por el SARS-CoV-2: inmunopatología de la COVID-19. *Medicine (Baltimore)*. mayo de 2021;13(33):1917-31.
51. Alves C. Breve historia y fisiopatología del covid-19 [Internet]. [citado 9 de noviembre de 2022]. Disponible en: [http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1652-67762020000100011](http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1652-67762020000100011)
52. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, Gockman K, Zuo M, Madison JA, et al. Neutrophil extracellular traps (NETs) as markers of disease severity in COVID-19. *medRxiv*. 14 de abril de 2020;2020.04.09.20059626.
53. Amado-Tineo J, Ayala-García R, Apolaya-Segura M, Mamani-Quiroz R, Matta-Pérez J, Valenzuela-Rodríguez G, et al. Factores asociados a mortalidad en enfermedad SARS-CoV-2 grave de un hospital peruano. *Rev Cuerpo Méd Hosp Nac Almanzor Aguinaga Asenjo*. julio de 2021;14(3):280-6.
54. La edad como variable asociada a la gravedad en pacientes con la COVID-19 [Internet]. [citado 19 de diciembre de 2022]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0138-65572022000100004](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572022000100004)
55. Turchetto ES, Tusman G, Makinistian RL. Ventilación mecánica en daño pulmonar por SARS-CoV-2: ¿qué puede aportar la capnografía volumétrica? *Rev Esp Anestesiología Reanim*. febrero de 2021;68(2):116-8.
56. Piérola JZ, Merjildo DF, Díaz LL, Salazar JT. Ventilación mecánica en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda por la Covid-19 en una unidad de cuidados intensivos de Lima, Perú. *Rev Médica Hered*. 2022;33(2):81-90.

## ANEXOS

### ANEXO 1: MATRIZ DE CONSISTENCIA

**TÍTULO:** "Evaluación del recuento de eosinófilos e índice neutrófilo-linfocito en pacientes con COVID-19 en el hospital militar central, Lima 2021"

PROBLEMA	OBJETIVOS	HIPOTESIS	VARIABLES	INDICADORES	METODOLOGÍA
PROBLEMA GENERAL: ¿Cuál es la asociación entre el recuento de eosinófilos, el índice neutrófilo-linfocito y la mortalidad en pacientes diagnosticados con COVID-19 en el Hospital Militar Central durante los meses de enero a junio del año 2021?	OBJETIVO GENERAL: Determinar cuál es la asociación entre el recuento de eosinófilos, el índice neutrófilo-linfocito y la mortalidad en pacientes diagnosticados con COVID-19 en el Hospital Militar Central durante los meses de enero a junio del año 2021	HIPÓTESIS GENERAL: El recuento bajo de eosinófilos y el índice neutrófilo-linfocito están asociados a la mortalidad en pacientes con COVID-19 hospitalizados en el Hospital Militar Central durante los meses de enero a junio del año 2021.	VARIABLE DEPENDIENTE: Muerte relacionada a COVID-19	SI  NO	TIPO DE INVESTIGACIÓN : Estudio observacional analítico transversal, retrospectivo.
<b>PROBLEMAS ESPECÍFICOS</b>	<b>OBJETIVOS ESPECIFICOS</b>		VARIABLE INDEPENDIENTE: Índice neutrófilo linfocito	Recuento total de neutrófilos/ recuento total de linfocitos	POBLACIÓN: Pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 en el Servicio de Emergencia del Hospital Militar Central durante un periodo de seis meses entre el año 2020 y el 2021.
¿Cuál es la utilidad del recuento bajo de eosinófilos para asociar mortalidad en pacientes con COVID-19 hospitalizados en el Hospital Militar Central durante los meses de enero a junio del año 2021?	Identificar cual es la asociación que tiene el recuento bajo de eosinófilos y la mortalidad en pacientes con COVID-19 hospitalizados en el Hospital Militar Central durante los meses de enero a junio del año 2021.		Recuento bajo de eosinófilos	Células/ UI	
¿Cuál es la utilidad del índice neutrófilo-linfocito para asociar mortalidad en pacientes con COVID-19 hospitalizados en el Hospital Militar Central durante los meses de enero a junio del año 2021?	Identificar cual es la asociación que tiene el índice neutrófilo-linfocito y la mortalidad en pacientes con COVID-19 hospitalizados en el Hospital Militar Central durante los meses de enero a junio del año 2021.				

**ANEXOS 02: Cuadro de operacionalización de variables: “Evaluación del recuento de eosinófilos e índice neutrófilo-linfocito en pacientes con COVID-19 en el hospital militar central, Lima 2021”**

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	DIMENSIONES	INDICADORES	TIPO DE RESPUESTA	ESCALA DE MEDICIÓN	CRITERIOS DE MEDICIÓN	INSTRUMENTO
MUERTE RELACIONADA A COVID-19	Las defunciones que ocurren en una población durante un tiempo determinado y su evolución. (8)	Personas diagnosticadas con COVID-19 que fallecen, evaluado mediante la recolección de datos de la historia médica.	Cualitativa	Unidimensional	Si No	Dicotómica	Nominal	Si =1 No =0	Recolección de datos de historia clínica
SEVERIDAD EN PACIENTES CON COVID-19	Probabilidad de que acontezca un resultado adverso durante el curso de una enfermedad o condición. (44)	Estado de pacientes infectados por COVID-19, cuyo dato será recolectado mediante la historia clínica.	Cualitativa	Unidimensional	UCI No UCI	Dicotómica	Ordinal	UCI= 1 No UCI= 0	Recolección de datos de historia clínica
ÍNDICE NEUTROFILO-LINFOCITO	Valor del resultado del cociente entre el recuento absoluto de neutrófilos y de linfocitos. (10)	División del recuento total de Neutrófilos entre el número total de linfocitos obtenidos de los hemogramas de las historias clínicas de los pacientes.	Cuantitativa	Unidimensional	Recuento total de neutrófilos/ recuento total de linfocitos	Discreta	Nominal	Significativo=1 No significativo=0	Recolección de datos de los hemogramas de la historia clínica
RECuento DE EOSINÓFILOS	Medición de la cantidad de un tipo de glóbulos blancos, llamados eosinófilos.(45)	Conteo total de un tipo específico de célula blanca, recolectado mediante los hemogramas de la historia clínica.	Cuantitativa	Unidimensional	Células/ uL	Discreta	Nominal	Significativo=1 No significativo=0	Recolección de datos de los hemogramas de la historia clínica





PERÚ

Ministerio de Defensa

Ejército del Perú



BICENTENARIO PERÚ 2021

"Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres"  
"Año del Bicentenario del Perú: 200 años de Independencia"

Lima, 19 de julio de 2021

Carta N° ~~100~~ AA-11/8/02.00.02/DADCI

Señorita Bachiller en Tecnología Médica  
**CLAUDIA MELISSA AUQUI ZAPATA**

Asunto: Autorización de ejecución de trabajo de investigación

Ref : a. Solicitud del 25 de junio de 2021  
b. Informe N° 19 -CEI del 14 julio 2021  
c. Directiva N° 002/ Y- 6.j.3.c./05.00 "Normas para la realización de trabajos de investigación y ensayos clínicos en el Sistema de Salud del Ejército".

Tengo el agrado de dirigirme a usted, para comunicarle que el Comité de Ética en Investigación del Hospital Militar Central, ha revisado y aprobado la ejecución del trabajo de investigación: "EOSINOPENIA E INDICE NEUTROFILO-LINFOCITO EN PACIENTES CON COVID-19"

Por tal motivo como investigadora debe coordinar con el Servicio de Emergencia y Dpto. de Seguridad de nuestro Hospital sin irrogar gastos a la institución, sujetándose a las normas de seguridad existentes, incluyendo el consentimiento informado para actividades de docencia e investigación, a fin de no comprometer a la Institución bajo ninguna circunstancia, asimismo al finalizar el estudio deberá remitir una copia del trabajo en físico y virtual al Departamento de Capacitación del HMC para su conocimiento y difusión.

Atentamente,



*[Handwritten Signature]*  
0-114528200-0+  
**HERBET DÁVILA RAMÍREZ**  
General de Brigada  
Director del Hospital Militar Central

Distribución:  
1. Interesada ..... 01  
2. Serv. Emergencia.....01  
3. Dpto. Seguridad ..... 01  
4. Archivo.....01/04  
DMP/ eyl

*[Handwritten Signature]*  
A. C. *[Signature]* m.  
83  
07 AGO. 2021

*[Circular Stamp]*  
*[Handwritten Signature]*  
07 10 08/2021  
M. D. *[Signature]*

## ANEXO 05:



### UNIVERSIDAD PRIVADA SAN JUAN BAUTISTA VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN Y RESPONSABILIDAD SOCIAL

#### CONSTANCIA N° 1575-2021- CIEI-UPSJB

El Presidente del Comité de Institucional de Ética en Investigación (CIEI) de la Universidad Privada San Juan Bautista SAC, deja constancia que el Proyecto de Investigación detallado a continuación fue **APROBADO** por el CIEI:

Código de Registro: **N° 1575-2021-CIEI-UPSJB**

Título del Proyecto: **"EVALUACIÓN DEL RECUENTO DE EOSINÓFILOS E ÍNDICE NEUTRÓFILO-LINFOCITO EN PACIENTES CON COVID-19 EN EL HOSPITAL MILITAR CENTRAL, LIMA 2021"**

Investigador Principal: **AUQUI ZAPATA CLAUDIA MELISSA Y PAREDES SIPÁN EVELYNE TRACY**

El Comité Institucional de Ética en Investigación, considera que el proyecto de investigación cumple los lineamientos y estándares académicos, científicos y éticos de la UPSJB. De acuerdo a ello, el investigador se compromete a respetar las normas y principios de acuerdo al Código de Ética En Investigación del Vicerrectorado de Investigación.

La aprobación tiene vigencia por un período efectivo de **un año** hasta el **30-12-2022**. De requerirse una renovación, el investigador principal realizará un nuevo proceso de revisión al CIEI al menos un mes previo a la fecha de expiración.

Como investigador principal, es su deber contactar oportunamente al CIEI ante cualquier cambio al protocolo aprobado que podría ser considerado en una enmienda al presente proyecto.

Finalmente, el investigador debe responder a las solicitudes de seguimiento al proyecto que el CIEI pueda solicitar y deberá informar al CIEI sobre la culminación del estudio de acuerdo a los reglamentos establecidos.

Lima, 30 de diciembre de 2021.



  
**Mg. Juan Antonio Flores Tumba**  
Presidente del Comité Institucional  
de Ética en Investigación