

UNIVERSIDAD PRIVADA DE TACNA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA PROFESIONAL DE TECNOLOGÍA MÉDICA
MENCIÓN DE: LABORATORIO CLÍNICO Y ANATOMÍA PATOLÓGICA



**“ÍNDICE LINFOCITO – PROTEÍNA C REACTIVA (LCR) Y SU
RELACION CON EL GRADO DE SEVERIDAD CLINICA DE COVID-19,
EN PACIENTES DEL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRIÓN DE
ESSALUD, TACNA – 2020**

TESIS

TESIS PRESENTADA POR:

BACH. JULIO CÉSAR CAPUJRA MAMANI

ASESOR:

LIC. ORLANDO GABRIEL PAREDES FERNÁNDEZ

COASESOR:

LIC. EDWIN ANTONIO CUARESMA CUADROS

Para obtener el Grado Académico de:

LICENCIADO EN TECNOLOGÍA MÉDICA CON MENCIÓN EN
LABORATORIO CLÍNICO Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

Tacna – Perú

2024

ÍNDICE

DEDICATORIA	3
AGRADECIMIENTOS	5
RESUMEN.....	6
INTRODUCCIÓN	8
CAPÍTULO I.....	9
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	9
1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA:	11
1.2.1 Problema general:.....	11
1.2.2 Problemas específicos:.....	11
1.3 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN:	12
1.3.1 Objetivo general.....	12
1.3.2 Objetivos específicos.....	12
1.4 JUSTIFICACIÓN.....	13
1.5 GLOSARIO DE TÉRMINOS BÁSICOS	14
CAPÍTULO II	15
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	15
2.1 ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN	15
2.2 MARCO TEÓRICO	22
CAPÍTULO III.....	35
HIPÓTESIS, VARIABLES Y DEFINICIONES OPERACIONALES	35
3.1 HIPÓTESIS GENERAL	35
CAPÍTULO IV.....	36
METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN	36
4.1 DISEÑO	36
4.3 TIPO DE INVESTIGACIÓN.....	36
4.4 ÁMBITO DE ESTUDIO	36
4.5 POBLACIÓN Y MUESTRA	37
4.5.1 Población.....	37
4.5.2 Muestra.....	37
4.6 CRITERIOS	37

4.6.1	Criterios de inclusión.....	37
4.6.2	Criterios de exclusión.....	37
4.7	INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	38
	CAPÍTULO V	39
	PROCEDIMIENTOS DE ANÁLISIS DE DATOS.....	39
	CAPITULO VI.....	42
	RESULTADOS.....	42
	DISCUSIÓN	48
	RECOMENDACIONES	52
	BIBLIOGRAFÍA	53
	ANEXOS	58

DEDICATORIA

A Dios, por concederme la fortaleza y el bienestar, esenciales para cumplir mis metas y objetivos, y por haberme permitido llegar a este objetivo.

A mi madre Micaela a quien admiro y valoro mucho, me enseñó que a donde vaya yo sería el reflejo de ella, y a mi padre Rufino.

A mi esposa Ana María quien me apoyo durante toda mi carrera, fue un gran soporte en tiempos difíciles y a mi hijo Mateo quien es mi motor para seguir adelante cada día, son lo más importante para mí.

A mis suegros Sergio y Lila quienes me apoyaron durante la universidad y me dieron una familia, cuando más lo necesitaba.

DECLARACIÓN JURADA DE ORIGINALIDAD

Yo, JULIO CESAR CAPUJRA MAMANI, en calidad de Bachiller de la Escuela Profesional de Tecnología Médica de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Privada de Tacna, identificado con DNI 47298227, declaro bajo juramento que:

1. Soy autor de la tesis titulada:

"INDICE LINFOCITO – PROTEINA C REACTIVA (LCR) Y SU RELACION CON EL GRADO DE SEVERIDAD CLINICA DE COVID-19, EN PACIENTES DEL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRION DE ESSALUD, TACNA - 2020" Asesorado por Lic. TM Oriando Gabriel Paredes Fernández (ORCID 0000-0003-1151-5694) y como COASESOR Lic. TM Edwin Antonio Cuaresma Cuadros, la cual presente para optar el: Título Profesional de Licenciado en Tecnología Médica con mención en: LABORATORIO CLINICO Y ANATOMIA PATOLOGICA

2. La tesis no ha sido plagiada ni total ni parcialmente, habiéndose respetado las normas internacionales de citas y referencias para las fuentes consultadas.

3. La tesis presentada no atenta contra los derechos de terceros.

4. La tesis no ha sido publicada ni presentada anteriormente para obtener algún grado académico previo o título profesional.

5. Los datos presentados en los resultados son reales, no han sido falsificados, ni duplicados, ni copiados. Por lo expuesto, mediante la presente asumo frente a La Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse por la autoría, originalidad y veracidad del contenido de la tesis, así como por los derechos sobre la obra. En consecuencia, me hago responsable frente a La Universidad de cualquier responsabilidad que pudiera ocasionar, por el incumplimiento de lo declarado o que pudiera encontrar como causa del trabajo presentado, asumiendo todas las cargas pecuniarias que pudieran derivarse de ello a favor de terceros con motivo de acciones, reclamaciones o conflictos derivados del incumplimiento de lo declarado o las que encontrasen causa en el contenido de la tesis. De identificarse fraude, piratería, plagio, falsificación o que el trabajo de investigación haya sido publicado anteriormente; asumo las consecuencias y sanciones que de nuestra acción se deriven, sometiéndonos a la normatividad vigente de la Universidad Privada de Tacna.



DNI: 47298227

Fecha: 11 - 06 - 24

AGRADECIMIENTOS

Un agradecimiento especial al Lic. Edwin Cuaresma Cuadros por brindarme su gran apoyo y conocimiento para poder realizar el presente trabajo, gran persona a quien respeto y estimo mucho y la frase que siempre recordare de mi profesor ¡Vamos por más!

A todos mis docentes de la Universidad Privada de Tacna, quienes con su conocimiento y sabiduría han contribuido en mi formación profesional.

Agradecer a mis compañeros de la universidad José, Abraham, John, José Cayo, Diego y Carlos mi gran amigo, y a todos mis compañeros a quienes estimo mucho.

RESUMEN

Objetivo: Establecer una correlación entre el índice de linfocitos/proteína reactiva (PCR) y la gravedad clínica del COVID-19.

Método: Se realizó un estudio a nivel relacional, transversal, observacional, retrospectivo y analítico empleando un diseño epidemiológico en el Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud de Tacna en julio y agosto de 2020, en medio de la pandemia de COVID-19.

Resultados: El estudio incluyó a 317 pacientes que fueron diagnosticados con COVID-19. La edad media de los participantes fue de 61,2 años; el 71,6% eran varones; el 11,4% de los pacientes estaban ventilados mecánicamente; y el 33,8% de los fallecidos estaban documentados. El recuento de linfocitos, la PCR y el índice de LCR mostraron una correlación inversa y positiva ($R = -0,67$) con el grado de gravedad clínica de la COVID-19 ($p < 0,05$). Se observó una correlación entre el recuento de linfocitos y la proteína C reactiva ($p < 0,05$). El recuento de leucocitos y la proteína C reactiva están elevados en relación con la ventilación mecánica y el estado de mortalidad, mientras que el recuento de linfocitos y el índice de LCR están disminuidos. La proteína C reactiva, el recuento de leucocitos, el recuento de linfocitos y el índice de LCR son comparables entre los pacientes COVID-19 en términos de estancia hospitalaria y comorbilidad.

Conclusión: Existe correlación entre la escalada de la gravedad clínica asociada a COVID-19 y la reducción del índice de LCR

Palabras Clave: linfocitos, proteína C reactiva, índice linfocito / Proteína C reactiva (LCR), COVID-19 y severidad COVID-19

SUMMARY

Objective: To establish a correlation between the lymphocyte/reactive protein (CRP) index and the clinical severity of COVID-19.

Methods: A relational, cross-sectional, observational, retrospective and analytical study using an epidemiological design was conducted at the Hospital III Daniel Alcides Carrión of Essalud de Tacna in July and August 2020, in the midst of the COVID-19 pandemic.

Results: The study included 317 patients who were diagnosed with COVID-19. The mean age of participants was 61.2 years; 71.6% were male; 11.4% of patients were mechanically ventilated; and 33.8% of decedents were documented. Lymphocyte count, CRP and CSF index showed an inverse and positive correlation ($R = -0.67$) with the degree of clinical severity of COVID-19 ($p < 0.05$). A correlation was observed between lymphocyte count and C-reactive protein ($p < 0.05$). Leukocyte count and C-reactive protein are elevated in relation to mechanical ventilation and mortality status, whereas lymphocyte count and CSF index are decreased. C-reactive protein, leukocyte count, lymphocyte count and CSF index are comparable among COVID-19 patients in terms of hospital stay and comorbidity.

Conclusion: There is correlation between the escalation of clinical severity associated with COVID-19 and the reduction of CSF index.

Keywords: lymphocytes, C-reactive protein, lymphocyte/C-reactive protein (CSF) index, COVID-19 and COVID-19 severity.

INTRODUCCIÓN

Desde diciembre del año 2019 el nuevo coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) fue ganando presencia mundial, afectando a todos los países. Siendo que cualquier persona, independientemente de la edad, sexo o clase social, es susceptible de infectarse y enfermar.(1). Los países con más bajos recursos, son los que pasaron peores momentos durante la crisis.

Las gotas de aerosolización expectoradas por individuos sintomáticos al toser, estornudar o incluso al hablar propagan el virus; sin embargo, quienes no tienen síntomas o están en una fase presintomática son igualmente infecciosos. (2).

Clínicamente la manifestación de la enfermedad son heterogénea, con variaciones que van desde asintomáticos a neumonía viral grave, esta última asociada a estado de hiperinflamación cursando con insuficiencia respiratoria grave, donde los pacientes requieren de ventilación mecánica y manejo en la Unidad de Cuidado Intensivos (UCI) (3).

Los marcadores inflamatorios que son la expresión de la respuesta inmunitaria sistémica, han mostrado un alto rendimiento en su capacidad de pronosticar eventos de gravedad clínica, uno de esos marcadores es el índice linfocito / proteína C reactiva (LCR) (4). El cual permitiría predecir el estado en el cual se encuentra el paciente que contenga el virus o lo haya manifestado.

El presente estudio trata de integrar de forma matemática 2 biomarcadores (linfocitos y proteína C reactiva) que han mostrado correlación con el grado de severidad de COVID-19 esperando un mejor rendimiento diagnóstico, con la finalidad de pronosticar COVID-19 de estado crítico en los pacientes del Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud – Perú, en el año 2020.

Conocer diferentes parámetros de diagnóstico que hayan sido validados por el método científico, permitirá al personal médico la mejor toma de decisiones y el inicio oportuno de esquemas terapéuticos en los pacientes con COVID-19.

CAPÍTULO I

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El SARS-CoV-2, agente etiológico del coronavirus-2019 (COVID-19), se extendió rápidamente por todo el mundo a los pocos meses de su descubrimiento en Wuhan (China), produciendo importantes tasas de letalidad y mortalidad. (5).

Actualmente, el COVID-19 se ha documentado en todos los países del mundo. Pruebas recientes indican que el coronavirus SARS-CoV-2 ha alcanzado una difusión mundial, con más de 609 millones de personas infectadas y más de 6,5 millones de fallecidos (6). En Perú se detectaron 4,132,677 de casos confirmados y a nivel regional (Tacna) fueron de 60,430 casos (7). Ahmad F. et al. en Estados Unidos indica que la tasa de mortalidad ajustada aumentó a 15,9% desde diciembre del 2019 a enero del 2020 (8).

La COVID-19 es una condición patológica que requiere intensificar los esfuerzos en los campos de la epidemiología, el diagnóstico, el tratamiento y la prevención para abordar eficazmente la enfermedad y mitigar sus importantes tasas de letalidad (9).

Los resultados clínicos, de laboratorio y de imagen relacionados con la progresión de la enfermedad y su resultado también se han convertido en información importante y vital que debe investigarse a fondo. Las personas que han tenido contacto directo con pacientes infectados o que presentan síntomas subclínicos se consideran miembros de la población de alto riesgo. Además, el personal sanitario y los familiares de los pacientes se consideran de alto riesgo de infección (10).

Estudios de meta análisis, muestran correlación entre el grado de severidad de COVID-19 con los linfocitos y el dosaje de proteína C reactiva como biomarcadores inflamatorios individuales (11). Integrar estos biomarcadores en una razón matemática han demostrado capacidad predictiva (12), asimismo se ha sugerido evaluarlo en diversas poblaciones a fin de poder generalizar su aplicabilidad.

Por lo expuesto se hace necesario evaluar el uso del índice linfocito – proteína C reactiva (LCR) con respecto a la población en Perú y específicamente en pacientes de la región Tacna afectados por la COVID-19, considerando que una característica de la población de estudio, sea participantes del golpe de la primera ola de la pandemia por COVID-19.

El SARS-CoV-2 afectó a nuestro país generando una gran cantidad de infectados, se decide realizar un estudio a nuestra región, pues hasta la fecha los resultados de las revisiones sistémicas sobre la predicción del grado de severidad de la enfermedad COVID-19 son insuficientes en su capacidad de generalizar. En el presente estudio se buscó relacionar el índice LCR con la severidad clínica de COVID-19, ya que conocer estas características ayudarían en tomar mejores decisiones a la hora de tratamientos para personas con el COVID-19.

1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA:

1.2.1 Problema general:

¿Se correlaciona el índice de linfocitos/proteína reactiva (LCR) con la severidad clínica en pacientes con COVID-19?

1.2.2 Problemas específicos:

- ¿Existe correlación entre el recuento de linfocitos y la concentración de proteína C reactiva en pacientes con COVID-19?
- ¿Existen diferencias entre el recuento de linfocitos, la concentración de proteína C reactiva y el índice de LCR según la mortalidad en pacientes con COVID-19?
- ¿Existen variaciones en el recuento de linfocitos, concentración de proteína C reactiva e índice LCR en los pacientes con COVID-19 sometidos a ventilación mecánica?
- ¿Existen variaciones en el recuento de linfocitos, concentración de proteína C reactiva, índice LCR y estancia hospitalaria entre los pacientes con COVID-19?

1.3 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN:

1.3.1 Objetivo general

Determinar la correlación entre el índice de linfocitos/proteína reactiva (LCR) y el nivel de severidad clínica en pacientes con COVID-19 del Hospital III DAC de Essalud Tacna en Perú, 2020.

1.3.2 Objetivos específicos

- Establecer la correlación entre el número de linfocitos y la proteína C reactiva en el suero de los pacientes COVID-19.
- Evaluar la correlación entre el recuento de linfocitos en sangre, la proteína C reactiva y el índice LCR con la mortalidad en pacientes con COVID-19.
- Establecer el recuento de linfocitos, la proteína C reactiva y el índice LCR en pacientes con COVID-19 que requieren ventilación mecánica.
- Establecer el recuento de linfocitos, la proteína C reactiva y el índice LCR con la duración de la hospitalización en pacientes con COVID-19.

1.4 JUSTIFICACIÓN

La humanidad fue sometida por una situación muy delicada y crítica, tras el descubrimiento de SARS-CoV-2. La infección que se desarrolla con una neumonía viral, ha mostrado estados clínicos de hiperinflamación asociados con estados de gravedad en COVID-19, lo cual ha llevado a que, necesitemos herramientas en el ámbito clínico y ayuda al diagnóstico que nos permita combatir con éxito al COVID-19.

Evaluar la correlación y la fuerza de esta, entre los valores numéricos absolutos de linfocitos, la proteína C reactiva y el índice LCR con la severidad clínica de COVID-19, metodológicamente resulta en un aporte importante pues permitirá contar con una herramienta clínica y de diagnóstico (índice de evidencia de inflamación sistémica) en el momento de predecir la gravedad de COVID-19.

Conocer su distribución mediante estadísticos descriptivos del índice LCR, con respecto a características clínicas específicas de pacientes con COVID-19, lo cual posteriormente permitirá evaluar el rendimiento diagnóstico de dicho índice inflamatorio, con el fin de pronosticar la gravedad de manera específica y oportuna, con el objetivo de contrarrestar el posible daño irreparable en el paciente infectado.

Este estudio se llevó a cabo debido al elevado número de casos de COVID-19 y a la alta tasa de mortalidad resultante. El estudio se realizó en un contexto en el que existe una brecha significativa entre la disponibilidad de recursos sanitarios y la necesidad real de los mismos. Por lo tanto, existe una necesidad urgente de marcadores pronósticos que sean fácilmente accesibles, asequibles y puedan interpretarse rápidamente para determinar la gravedad de la enfermedad.

GLOSARIO DE TÉRMINOS BÁSICOS

- **Linfocito**
Tipo específico de leucocito que desempeña un papel directo en la respuesta inmunológica. Las células B son especialmente notables, ya que producen anticuerpos para combatir bacterias, virus y toxinas (13).
- **Proteína C reactiva (PCR)**
Proteína que desempeña un papel en las respuestas inmunitarias innatas a las infecciones (14).
- **Índice linfocitos / Proteína C reactiva (LCR)**
Son valiosos biomarcadores para estimar el riesgo de muerte de los pacientes y son utilizados por los clínicos que los atienden (15).
- **COVID-19**
El 31 de diciembre de 2019, la Organización Mundial de la Salud (OMS) tuvo conocimiento de un nuevo virus tras obtener información sobre un grupo de casos notificados de «neumonía vírica» en Wuhan (República Popular China) (16).
- **Hiperinflamación**
La hiperinflamación se define por un aumento significativo de citoquinas proinflamatorias (IL-1, IL6, TNF-), quimioquinas (IL-8), y mediadores de la inflamación, lo que da lugar a una tormenta de citoquinas que provoca un fallo multiorgánico (32).

CAPÍTULO II

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1 ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

Ben Jemaa, A. et al., 2022. Túnez. “Evaluation of individual and combined NLR, LMR and CSF ratio for prognostication of disease severity and outcome in patients with COVID-19”

Se planteó como objetivo, evaluar los parámetros inmunológicos de la sangre periférica y los índices inflamatorios individuales y combinados resultantes (proporción NLR, proporción LMR y proporción LCR) para predecir el pronóstico y mortalidad en pacientes con COVID-19. Las mediciones de los índices inflamatorios individuales y combinados (NLR, LMR y CLR se realizaron al ingreso hospitalario y al último día de hospitalización. Se observó una elevación prominente de NLR con 6.84 rango (0.88 – 31.57) y CLR con 128.4 rango (1.34 – 593.2) entre pacientes con enfermedad refractaria admitidos en la UCI y pacientes fallecidos en comparación con pacientes con enfermedad moderada y controles sanos. Curiosamente, NLR y CLR generalmente regresaron a un valor casi normal a medida que los pacientes se recuperan de una infección grave. Por el contrario, los pacientes fallecidos tenían NLR y CLR persistentemente aumentados hasta el último día de hospitalización en la UCI. La curva ROC (rendimiento diagnóstico) obtenido para los parámetros anteriores mostró que NLR y CLR fueron los parámetros inmunológicos más asociados con la gravedad por COVID-19. Mediante el análisis de regresión logística multivariante, $CLR > 69,46$ es un factor pronóstico independiente para identificar casos de COVID-19 en estado crítico. Concluyendo que la combinación de NLR y CLR podría mejorar el rendimiento predictivo en comparación con los marcadores individuales para segregar a los pacientes que desarrollarán una enfermedad grave de aquellos con una patología leve (17).

Erdogan, A. et al., 2021. Turquía. “Prognostic role of NLR, LMR, CSF and PLR ratio in patients with COVID-19”.

El objetivo fue encontrar el biomarcador más útil al examinar el efecto pronóstico de la proporción NLR, la proporción LMR, la proporción PLR y la proporción LCR en pacientes con COVID-19. Se examinaron 304 pacientes diagnosticados con infección por COVID-19 en el hospital dentro de 5 meses. Los valores de laboratorio y los hallazgos demográficos de los pacientes se analizaron retrospectivamente. Treinta y seis pacientes fueron diagnosticados con casos graves. Se analizó estadísticamente la proporción de NLR, LMR, PLR y LCR de pacientes con síntomas clínicos graves y no graves. Los resultados mostraron que las proporciones de NLR (4.85) y PLR (300.50) de aquellos con síntomas clínicos graves fueron significativamente más altas ($p < 0,001$), la tasa de LCR fue significativamente menor ($p < 0,001$) y no hubo diferencia significativa en la tasa de LMR ($p = 0,199$). Cuando examinamos otros parámetros de sangre periférica, encontramos que la CRP era alta, los linfocitos y los monocitos eran bajos ($p < 0,001$), pero los neutrófilos ($p = 0,416$) y las plaquetas ($p = 0,998$) no eran estadísticamente diferentes entre los grupos. Concluyendo que los valores sanguíneos de rutina son anormales en pacientes con COVID-19. Las proporciones de NLR, LCR y PLR se pueden usar como marcadores más significativos para predecir el pronóstico por COVID-19 (18).

Ullah, W. et al. 2020. EEUU. “CSF ratio: a new predictor of adverse outcomes in COVID-19.”

Se evaluó la validez y la utilidad clínica de la proporción LCR, que generalmente se usa para el pronóstico del carcinoma gástrico, versus la proporción NLR para predecir los resultados hospitalarios en COVID-19. Se realizó un estudio de cohortes retrospectivo para determinar la asociación de LCR y NLR con la necesidad de ventilación mecánica invasiva (IMV), diálisis, actualización a UCI y mortalidad. Se realizaron pruebas *t* independientes y análisis de odds ratios ajustados (aOR). Los resultados evidenciaron que la edad

promedio de los pacientes con NLR fue de 63,6 frente a 61,6 y para los grupos de LCR fue de 62,6 frente a 63,7 años, respectivamente. Las comorbilidades iniciales en todos los grupos fueron comparables, excepto que el grupo de mayor LCR tenía predominio femenino. La NLR media fue significativamente mayor para los pacientes que fallecieron durante la hospitalización (19 frente a 7, $P \leq 0,001$) y los que requirieron VMI (12 frente a 7, $P = 0,01$). En los pacientes vivos, se observó una LCR media significativamente más baja en los pacientes que no sobrevivieron ($p = 0,04$). En los pacientes con un NLR alto (> 10), las probabilidades de mortalidad no ajustadas (odds ratios (OR) 11,0, 3,6 - 33,0, $P < 0,0001$) y la necesidad de VMI (OR 3,3, IC del 95 % 1,4 - 7,7, $P = 0,008$) fueron más altos en comparación con pacientes de NLR más bajo. Por otra parte, los pacientes con niveles más bajos de LCR (< 100) tuvieron un riesgo significativamente mayor de mortalidad hospitalaria comparado con los pacientes con niveles más altos de LCR (odds ratio [OR] 0,2; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,06 - 0,47; $p = 0,001$). Los aOR controlados por comorbilidades y medicamentos basales reflejaron los resultados generales, lo que indica una correlación genuinamente significativa entre estos biomarcadores y los resultados. Se concluyó que un NLR alto y un valor de LCR disminuido predicen mayores probabilidades de mortalidad hospitalaria. Un LCR alto en la presentación podría indicar un deterioro clínico inminente y la necesidad de una VMI (19).

Lagunas F, 2020 en su estudio “NLR ratio and CSF ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis”

El siguiente trabajo tuvo como objetivo 6 estudios, en el cual 4 de ellos posibilitaron calcular el NLR y el LCR. De los otros dos artículos, uno se consideró para cálculos de NLR y el otro para cálculos de LCR. Los estudios se realizaron en China incluyendo 828 pacientes, donde 407 tenían enfermedad grave (49,15%) y el tamaño de la muestra varió entre 41 y 452 pacientes. Dado que la heterogeneidad (estadística I^2) superó el 50% en ambos metaanálisis, se utilizó un modelo de efectos aleatorios. Se encontró que el NLR aumentó

significativamente en pacientes con enfermedad grave, mientras que LCR disminuía. Con lo cual se pudo concluir que el SDRA, que es un tipo de insuficiencia respiratoria caracterizada por una aparición rápida de inflamación generalizada en los pulmones, es la principal causa de mortalidad en pacientes con COVID-19. Por lo tanto, los niveles altos de NLR y los niveles disminuidos de LCR reflejan un proceso inflamatorio y sugieren un mal pronóstico (20).

Vita G, Syambani Z, 2020, en su estudio “Laboratory parameters in the diagnosis and prognosis of COVID-19: an updated meta-analysis”

El siguiente trabajo tuvo como objetivo identificar los factores importantes en el diagnóstico y pronóstico de COVID-19 (casos graves frente a no graves). Se empleó el modelo de efectos aleatorios cuando había heterogeneidad. Se mostraron recuentos significativamente menores de leucocitos, neutrófilos y plaquetas en la neumonía por COVID-19 (DME = -0,54, IC del 95 por ciento: -0,91 a -0,16, $p = 0,0005$). En el segundo análisis, 26 estudios encontraron que los pacientes con COVID-19 grave tenían recuentos de linfocitos y trombocitos considerablemente más bajos que los pacientes con COVID-19 no grave (DME = -0,42, IC del 95 % -0,60 a -0,25, $p < 0,00001$). Se puede argumentar que el recuento de trombocitos es un elemento importante para el diagnóstico y el pronóstico. Los recuentos bajos de leucocitos y neutrófilos sugieren una infección por COVID-19, pero unos niveles mayores indican una progresión de la COVID-19. Aunque los niveles de linfocitos, dímero D y PCR no resultaron ser diagnósticos, sí reflejaron la gravedad de la COVID-19 (SMD = 0,31, IC del 95 % 0,07–0,56, $p = 0,01$; SMD = 0,44, IC del 95 % 0,24–0,64, $p < 0,0001$; SMD = 0,53, 95 % IC 0,31–0,75, $p < 0,00001$; SMD = 0,97, 95 % IC 0,70–1,24, $p < 0,00001$). En el futuro, deberán realizarse investigaciones para confirmar estos hallazgos.(21) Se recomendaría utilizar parámetros hematológicos para mejorar el diagnóstico y tratamiento farmacológico adecuado.

Tjendra Y, Mana A, Espejo A, et al, 2020 en su estudio “Predicting disease severity and outcome in patients with COVID-19: a review of multiple biomarkers.”

Esta investigación analizó la literatura existente sobre la importancia predictiva de diferentes biomarcadores en pacientes con COVID-19. La búsqueda bibliográfica se realizó utilizando bases de datos como PubMed, medRxiv y bioRxiv. Se llevó a cabo una revisión exhaustiva de un total de 72 artículos, de los cuales 54 se sometieron a una rigurosa revisión por pares y 18 eran preprints y no se sometieron a revisión por pares. En última instancia, si bien los marcadores se consideran generalmente reactantes de fase aguda inespecíficos, se identificaron en estos biomarcadores como indicadores altamente sensibles de la infección por COVID-19. Leucocitosis, linfopenia ($4,04 \pm 1 \times 10^3/\mu\text{L}$); disminución de linfocitos T CD3, CD4 o CD8; neutrofilia ($>0,7 \times 10^3/\mu\text{L}$); trombocitopenia ($<0,8 \times 10^3/\mu\text{L}$); y los biomarcadores inflamatorios marcadamente elevados (PCR; $>4,75 \text{ mg/ dL}$; para convertir a mg/L, multiplicar por 10) y lactato deshidrogenasa elevada (LDH; $>593 \text{ U/L}$; para convertir a $\mu\text{kat/L}$, multiplicar por 0,0167) se asociaron con gravedad y riesgo de sepsis con una progresión rápida.(22) El uso de biomarcadores como la PCR y el recuento de linfocitos permiten conocer el estado del paciente, ya sea agudo o crónico.

Yuan X, Huang W, Ye B, et al, 2020, en su estudio “Hematological and immunological parameters in patients with COVID-19”

El siguiente trabajo tuvo como objetivo buscar cambios en biomarcadores en los pacientes con COVID-19. Se recogió y evaluó los datos de 117 individuos a los que se les verificó la infección por SARS-CoV-2 en el laboratorio. Los pacientes se clasificaron en tres grupos: regulares, graves y críticos. Los análisis de sangre rutinarios, los índices inmunológicos celulares y humorales, las detecciones bioquímicas y los biomarcadores inflamatorios fueron algunos de los procedimientos realizados en el laboratorio. Los pacientes graves y en estado crítico tenían recuentos de linfocitos significativamente más bajos ($p<0,01$)1,10

(0,65, 1,46), reducción de glóbulos rojos y hemoglobina (p0,01)3,75 (3,35, 3,95), niveles bajos de inmunoglobulina G (p0,05) 9,46 (8,89, 10,26), y niveles significativamente más altos de dímero D (p0, 0001)1,17 (0,71, 2,87), fibrinógeno (p0,01) 4,79 (3,86, 5,87), recuento de glóbulos blancos (p0. 01) 1,10 (0,65, 1,46), el recuento de neutrófilos (p0,0001) 4,38 (3,06, 6,26), la interleucina-6 (p0,05) 16.25 (7.19, 29.58), la proteína C reactiva (p0,01) 23,99 (4,12, 57,44), la procalcitonina (p0,01) 0,20 (0,14, 0,56), los anticuerpos de inmunoglobulina G específicos del SARS-CoV-2 fueron considerablemente menores en los pacientes en estado crítico y grave que en los pacientes habituales (p0,05). Los datos mostraron que los individuos con COVID-19 tenían cambiados los recuentos de linfocitos, glóbulos rojos y anticuerpos de inmunoglobulina G en grados variados, y su sangre se encontraba en un estado hipercoagulable, que era más evidente en los pacientes en estado crítico.(23)

Malik P, Patel U, Mehta D, et al, 2021, en su estudio “Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalizations: systematic review and meta-analysis”

El presente trabajo tuvo como objetivo comprobar si existía una relación entre los biomarcadores y los resultados en los pacientes con COVID-19. La epidemia de COVID-19 ha sido difícil de tratar. El estudio comprendió un meta-análisis y una revisión sistemática. Desde el 1 de diciembre de 2019 hasta el 15 de agosto de 2020, los investigadores buscaron en Scopus, PubMed, Web of Science y medRxiv estudios observacionales que describieran los hallazgos de laboratorio y los resultados de los pacientes con COVID-19. Los resultados abarcaron 32 estudios con un total de 10 491 individuos con COVID-19 verificado. Linfopenia (OR agrupada: 3,33), trombocitopenia (2,36), dímero D elevado (3,39), PCR elevada (4,37), PCT elevada (6. 33), CK elevada. Por último, los investigadores descubrieron una relación entre la linfopenia, la trombocitopenia y la gravedad elevada de CRP, PCT, LDH, dímero D y COVID-19. Los hallazgos concluye que pueden ser utilizados como un biomarcador temprano para ayudar a los médicos a tratar mejor a los pacientes

con COVID-19.(24) El estudio del presente trabajo pudo demostrar que los biomarcadores son altamente utilizados en el diagnóstico de las enfermedades como el COVID-19 y además permite conocer el estado del paciente.

Li Q, Cao Y, Chen L, et al, 2020, en su estudio “Hematological characteristics of persons with COVID-19”

El siguiente estudio examina los datos demográficos, hematológicos y bioquímicos de admisión y dinámicos en 1449 pacientes con enfermedad infecciosa por coronavirus. En los pacientes con COVID-19, la edad (OR = 1,18) y el dímero D basal (OR = 3,18) también se relacionaron con un mayor riesgo de mortalidad. También se descubrió asociación en los cambios dinámicos de cuatro variables, incluyendo el fibrinógeno (OR = 6,45), las plaquetas (OR = 0,95), la PCR (OR = 1,09) y el lactato deshidrogenasa (LDH) (OR = 1,03) (25).

Payan S, Gómez L, Remacha A, et al, 2021, en su estudio “Absolute lymphocytes, ferritin, CRP and LDH predict early invasive ventilation in patients with COVID-19”

Tuvo como objetivo el pronóstico temprano de pacientes con COVID-19 que necesitaban ventilación mecánica invasiva (MIV). El método en este estudio observacional retrospectivo fue de un solo centro, el objetivo fue identificar los parámetros de laboratorio simple que en combinación con ferritina (un marcador sustituto de inflamación severa) pueden ayudar a predecir la VIM temprana (primeras 48 horas). Se incluyó al ingreso un total de 160 pacientes con COVID-19. Se encontró que la ferritina, LDH, ALC y CRP predijeron con un 88% de precisión la probabilidad de MIV temprano. Los resultados indicaron que la LDH mostró la mayor AUC, con un valor de 89,1%. utilizando el AUC, estableció valores de corte para la aplicación clínica. Finalmente, se desarrolló un árbol de clasificación basada en la LDH para su uso clínico, y como conclusión la Ferritina, LDH, ALC y PCR predijeron con un 88% de precisión la probabilidad de VIM precoz (26).

2.2 MARCO TEÓRICO

- SARS-CoV-2

- Morfología Viral

El SARS-CoV-2, un nuevo tipo de betacoronavirus, tiene una secuencia genómica similar en un 79% al SARS-CoV y en un 50% al MERS-CoV. El genoma del SARS-CoV-2 Wuhan-referencia Hu-1 consta de 29.903 nucleótidos y comparte una estructura y disposición de genes similar a la de otros coronavirus. El gen S tiene una longitud de 3.822 nucleótidos, lo que lo convierte en el más largo del grupo. La microscopía electrónica de transmisión reveló que el SARS-CoV-2 tiene un diámetro en el rango de 60 a 140 nm y su morfología era consistente con la de otros miembros de la familia *Coronaviridae* (27). La cual permite conocer las principales características.

- Replicación y transcripción

Al igual que otros virus de ARN de cadena positiva presentes en eucariotas, la replicación del SARS-CoV-2 tiene lugar exclusivamente en el citoplasma. El ARN_g del SARS-CoV-2 atrae inicialmente a los ribosomas del huésped y actúa como ARN_m para la traducción de los dos principales ORF de la replicasa, ORF1a y ORF1b, que constituyen alrededor del 75% del genoma. La etapa inicial de una infección vírica es la unión a un receptor producido por las células del huésped. La enzima convertidora de angiotensina 2 ha sido identificada como el receptor celular de la glicoproteína de espiga (S) del SARS-CoV-2 (ACE2) (28). La cual permite dividirse gracias a la célula hospedera en la cual se encuentra. Los virus se forman combinando el ARN mensajero con las proteínas de la

nucleocápside.(28) Proceso por el cual el virus va a multiplicarse una vez dentro del huésped.

- COVID-19

- Definición

La enfermedad COVID-19 está causada por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 (29). El cual se extendió de manera rápida por todo el mundo ya que existían personas asintomáticas. La mayoría de los infectados por el virus experimentarán síntomas respiratorios leves o moderados y se recuperarán sin necesidad de intervención médica. Sin embargo, unas pocas personas pueden experimentar una enfermedad grave y necesitar intervención médica. El COVID-19 puede infectar a personas de todas las edades y provocar enfermedades graves o la muerte (29). Este fue un factor que permitió que el virus se extendiera por todo el mundo, al no requerir un tratamiento y pasar desapercibido por los controles.

- Epidemiología

La Comisión Municipal de Salud y Saneamiento de Wuhan, en la provincia china de Hubei, notificó 27 casos de neumonía de causa desconocida. Estos casos estaban relacionados con un mercado mayorista de la ciudad de Wuhan donde se vende marisco, pescado y animales vivos. Entre estos casos, siete se clasificaron como graves. La manifestación inicial de los síntomas en el primer caso se produjo el 8 de diciembre de 2019. Las autoridades chinas descubrieron oficialmente un nuevo virus el 7 de enero de 2020 como causa del brote. La secuencia genómica de este virus fue revelada por las autoridades chinas el 12 de enero.

El principal vector de infección son los pacientes infectados con COVID-19, y los pacientes graves se consideran más contagiosos

que los leves. También pueden ser fuentes potenciales de infección los individuos infectados asintomáticos.

Las estrategias epidemiológicas son cruciales en situaciones de pandemia, ya que cualquier forma de medida de seguridad preventiva puede contribuir a una reducción de la propagación regional/global de la enfermedad. Además de las medidas de seguridad esenciales que se aplican en la mayoría de las regiones del mundo, se están integrando nuevas formas de análisis de población para ayudar a los estudios epidemiológicos y de predicción a fin de controlar eficazmente la propagación viral. Al utilizar datos ya disponibles de brotes virales anteriores y datos actuales que surgen del brote de COVID-19, los investigadores han podido comprender mejor el patrón de la enfermedad y, por lo tanto, proporcionar estrategias de control de la población más refinadas. El potencial de transmisión sostenida se puede predecir utilizando modelos matemáticos que estiman cómo la transmisión varía con el tiempo (27).

➤ Fisiopatología

El SARS-CoV-2 entra en la célula utilizando la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2) como receptor. La ACE-2 es una exopeptidasa de membrana localizada predominantemente en el riñón, los pulmones y el corazón. Los compuestos finales exhiben vasodilatación. Los compuestos finales presentan propiedades vasodilatadoras, antifibróticas, antiinflamatorias y favorecedoras de la natriuresis. Todos estos efectos disminuyen la presión arterial al contrarrestar la actividad de la angiotensina II.

El SARS-CoV-2 se propaga principalmente a través de las gotitas respiratorias, el contacto directo y la posibilidad de transmisión por vía fecal-oral. Se cree que la primera replicación del virus tiene lugar en el epitelio mucoso del tracto respiratorio superior, concretamente

en la cavidad nasal y la garganta. La multiplicación posterior se produce en el tracto respiratorio inferior y en la mucosa gastrointestinal, lo que conduce a una modesta propagación del virus en el torrente sanguíneo. En la actualidad, sólo se está tratando un pequeño número de infecciones que siguen sin mostrar síntomas. Además, ciertos individuos han mostrado síntomas no respiratorios, como graves daños hepáticos y cardíacos, insuficiencia renal y diarrea, lo que indica la afectación de numerosos órganos. La ACE2 está ampliamente presente en la mucosa nasal, los bronquios, los pulmones, el corazón, el esófago, los riñones, el estómago, la vejiga y el hígado. Todos estos órganos humanos son susceptibles al SRAS-CoV-2. Los médicos han sugerido recientemente que el SRAS-CoV-2 puede causar daños en los tejidos testiculares, lo que podría suscitar problemas reproductivos en personas jóvenes (27).

➤ Clasificación clínica

Las presentaciones clínicas varían en función de la edad del individuo. Por lo general, los individuos mayores de 60 años y con otras afecciones médicas corren un mayor riesgo de sufrir una infección respiratoria grave que puede requerir hospitalización o provocar la muerte. Por otro lado, la mayoría de los individuos jóvenes y los niños tienden a presentar síntomas leves (sin neumonía o con neumonía leve) o no muestran ningún síntoma.

- Los individuos asintomáticos son aquellos que han dado positivo para el SRAS-CoV-2, pero no presentan ningún síntoma relacionado con COVID-19 a lo largo del periodo de aislamiento de 10 días.
- Las personas presintomáticas son aquellas que han dado positivo para el SRAS-CoV-2, pero presentan síntomas que se corresponden con COVID-19 dentro del periodo de aislamiento de 10 días.
- Los casos leves de COVID-19 se caracterizan por la presencia de cualquiera de los síntomas típicos de infección de las vías

respiratorias superiores, como fiebre, tos, dolor de garganta, pérdida del gusto o del olfato, congestión nasal, flemas y constricción torácica. Estos síntomas pueden ir acompañados o no de síntomas generales como malestar general, dolor de cabeza, dolor muscular, náuseas, vómitos, diarrea y dolor torácico. Los casos leves, en cambio, no se caracterizan por disnea, dificultad respiratoria ni hallazgos radiográficos aberrantes. Además, presentan una frecuencia respiratoria inferior a 25 respiraciones por minuto.

- Los casos moderados se refieren a aquellos que presentan síntomas clínicos como calambres y una frecuencia respiratoria de 25-30 rpm, así como indicios de infección de las vías respiratorias inferiores en las imágenes radiológicas. Además, sus niveles de saturación de oxígeno (SatO₂) deben ser iguales o superiores al 94% a nivel del mar.
- Los casos severos se definen como individuos que tienen una saturación de oxígeno (SatO₂) del 93% o una PaO₂/FiO₂ de 300 mmHg o inferior, o 30 respiraciones / minuto o superior, o una saturación de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno (SaO₂/FiO₂) inferior a 443. Los casos graves también incluyen a individuos con un nivel de saturación de oxígeno (SatO₂) igual o superior al 94% a nivel del mar. Los casos graves también incluyen a las personas con un trabajo respiratorio de 4 o superior, o una afectación pulmonar superior al 50% pero principalmente de tipo consolidación (dando prioridad al aspecto clínico frente al diagnóstico por imagen). Los casos leves o moderados de SDRA se definen como los que presentan una relación PaO₂/FiO₂ entre 150 y 100 mmHg, o una relación SaO₂/FiO₂ entre 160 y 310 o síndrome de dificultad respiratoria aguda.
- Crítico, individuos que presentan cualquiera de los criterios siguientes:

- ✓ La insuficiencia respiratoria aguda refractaria se refiere a una situación en la que el uso de la cánula nasal de alto flujo (HFNC) o la ventilación no invasiva (VNI), como la CPAP, no tiene éxito, y el paciente requiere ventilación mecánica invasiva.
- ✓ Existe una afección SDRA y/o neumonía vírica que está causando síntomas graves. El paciente también presenta una insuficiencia respiratoria aguda (IRA) que no responde al tratamiento.
- ✓ Shock séptico o necesidad de tratamiento vasopresor.
- ✓ Disfunción multiorgánica que requiere asistencia en la UCI (30).

➤ Tormenta de citocinas

Los primeros estudios que informaron resultados en COVID-19 identificaron que los marcadores clínicos inflamatorios elevados pronosticaban la gravedad y la mortalidad de la enfermedad. Dos estudios retrospectivos multicéntricos en pacientes hospitalizados en China evaluaron predictores de mortalidad en COVID-19. Los no supervivientes tenían niveles elevados de proteína C reactiva, lactato deshidrogenasa, ferritina sérica e IL-6 sérica en el momento del ingreso hospitalario en comparación con los de los supervivientes. Además, los no sobrevivientes tenían marcadores inflamatorios elevados a lo largo de todo el curso clínico, y el deterioro clínico que precedió a la muerte se acompañó de niveles crecientes de inflamación. La prevalencia de SDRA también fue mayor en el grupo con marcadores inflamatorios elevados.

De acuerdo con estos hallazgos clínicos iniciales, el muestreo de plasma reveló un perfil de citoquinas proinflamatorias. Un estudio en 21 pacientes con COVID-19 ingresados con neumonía reportó hallazgos similares; los pacientes con enfermedad moderada o grave

tenían niveles anormalmente elevados de IL-1 β , receptor de IL-2 (R), IL-6, IL-8, IL-10 y TNF- α . Además, los niveles de IL-6 y TNF- α en el momento de la hospitalización se asociaron con la gravedad de la enfermedad y la mortalidad en ese análisis multivariante. Los niveles plasmáticos elevados de IL-6, IL-8 y TNF- α también alcanzaron su punto máximo antes de la muerte en una serie de autopsias de pacientes con COVID-19 y se correlacionaron con evidencia patológica de hemofagocitosis. Estos datos sugieren que una tormenta de citocinas sustenta la inmunopatología de la COVID-19 grave.

Las observaciones clínicas revelaron reacciones inflamatorias pronunciadas; estas reacciones progresaron a una inflamación pulmonar incontrolada, que probablemente contribuyó de forma significativa a las muertes. La agresiva inflamación inducida por el SARS-CoV-2 puede atribuirse a la regulación positiva, la delección ACE2 inducida por el virus, la potenciación dependiente de anticuerpos (ADE) y la rápida replicación viral y lesión celular. El hecho de que el SARS-CoV-2 se una al mismo receptor de entrada, ACE2, que el SARS-CoV utiliza para infectar las células aumenta la probabilidad de que los dos virus se dirijan a la misma población celular y la infecten. Una replicación vírica rápida puede inducir en su inicio una fuga vascular y una amplia muerte celular, incluidas células epiteliales y endoteliales. Estos acontecimientos pueden estimular la síntesis de quimiocinas y citocinas que promueven la inflamación. Se ha postulado una relación entre la lesión pulmonar aguda y la pérdida de la función pulmonar de la ECA2 debido a las posibles consecuencias de la regulación a la baja y la supresión de la ECA2, que incluyen la disfunción del sistema renina-angiotensina (SRA), la permeabilidad vascular y la exacerbación de la inflamación. El hecho de que sólo una minoría de pacientes, especialmente los que generan anticuerpos neutralizantes

precozmente, experimenten inflamación persistente, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) o mortalidad súbita, mientras que la mayoría de pacientes sobreviven a las respuestas inflamatorias y eliminan el virus, es un factor de confusión para el SARS-CoV (31).

➤ **Hiperinflamación**

La hiperinflamación se define por un aumento significativo de citoquinas proinflamatorias (IL-1, IL6, TNF-), quimioquinas (IL-8) y mediadores de la inflamación, lo que da lugar a una tormenta de citoquinas que provoca un fallo multiorgánico, un síndrome de dificultad respiratoria y un daño pulmonar mortal en el paciente.(32) Los resultados de laboratorio son similares al estado hiperinflamatorio observado en otras enfermedades (33).

Con el transcurso de la enfermedad, los niveles de neutrófilos, que son indicios de inflamación y lesión cardíaca, han aumentado.

Las células T CD4 y CD8 de la periferia estaban disminuidas e hiperactivadas en un paciente grave. Además, se identificaron concentraciones elevadas de gránulos de células T CD8 citotóxicas y células T CD4 proinflamatorias, que son indicativas de la hiperactivación de las células T y de las respuestas inmunitarias antivirales. Además, varios estudios han documentado que la linfopenia es una manifestación prevalente de la COVID-19, lo que indica que puede desempeñar un papel fundamental a la hora de dilucidar la gravedad y la mortalidad de la enfermedad (34).

➤ **Manifestación Clínica**

La OMS ofrece una relación detallada de los síntomas y signos más comunes observados en 55.924 casos confirmados. En los análisis de sangre se detectó una linfopenia (65%) y un recuento normal o reducido de leucocitos (25%). La TC torácica reveló afectación

bilateral en el 98% de los pacientes. Cuando ingresaron en la unidad de cuidados intensivos, en las imágenes de TC torácica de los pacientes eran frecuentes las áreas de consolidación bilaterales múltiples lobulares y subsegmentarias. Se observaron casos aislados de áreas subsegmentarias de consolidación y opacidad bilateral en vidrio deslustrado en las tomografías computarizadas de tórax de pacientes no ingresados en la unidad de cuidados intensivos (35).

➤ Diagnóstico de laboratorio

Las pruebas inmunocromatográficas o de inmunoensayo de flujo lateral que identifican los anticuerpos contra el virus son procedimientos serológicos rápidos simples y sencillos de realizar. Estas técnicas rápidas están pensadas para complementar y no para sustituir a la RT-PCR en la detección de material genético viral.(36)

➤ Prueba Rápida

Los ensayos inmunológicos son una valiosa adición al conjunto de herramientas de diagnóstico y un componente crítico de la vigilancia epidemiológica. La detección de inmunoglobulinas IgM e IgG contra el SARS-CoV-2 es la base de estos ensayos (37).

➤ Prueba Antígeno

La prueba rápida Ag es un método de diagnóstico que utiliza un inmunoensayo de flujo lateral para detectar el virus SARS-CoV-2 en muestras de frotis nasofaríngeo (PN) o nasal. Está diseñado específicamente para personas sospechosas de padecer COVID-19 y que hayan experimentado síntomas durante los primeros siete días (38).

➤ Prueba TP- PCR

La prueba PCR en tiempo real COVID-19 está destinada a detectar el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 en muestras tomadas de la garganta, la nariz o el esputo. Se utiliza para ayudar a diagnosticar COVID-19 (39).

➤ Prueba Quimioluminiscencia

Debido a su alta sensibilidad, la quimioluminiscencia es una alternativa atractiva como método de escrutinio de anticuerpos antinucleares.

• Linfopenia por COVID-19.

La linfopenia es un hallazgo de laboratorio típico en individuos infectados por el SARS-CoV-2. Los individuos diagnosticados de COVID-19 presentan una notable reducción del recuento absoluto de linfocitos T circulantes. Los casos graves de COVID-19 provocan una disminución del número de linfocitos, que también afecta al componente de células B. Se ha producido una disminución significativa del número total de células B. La linfopenia no se limita a las células circulantes, sino que también se produce en los órganos linfoides secundarios: se ha observado depleción de linfocitos en el bazo y en los ganglios linfáticos. Además, los ganglios linfáticos y el bazo se caracterizan por hipoplasia o ausencia de centros germinales con disminución de las células dendríticas foliculares y las células Tfh, así como una reducción sorprendente de las células B del centro germinal, pérdida de las células B foliculares y de transición circulantes. La reducción de Tfh en los órganos linfoides secundarios se ha asociado con una inflamación grave; de hecho, se detectaron niveles altos de TNF- α dentro y fuera de los folículos. La correlación negativa entre la presencia de folículos secundarios y la carga viral del SARS-CoV-2 en los pulmones podría ser consistente con una respuesta tardía del centro germinal. Se sabe que la mayoría de los pacientes con sepsis desarrollan signos de inmunosupresión profunda y prolongada, ya sea concomitantemente con la

inflamación inicial o tardía. Los mecanismos que contribuyen a la inmunosupresión inducida por la sepsis incluyen la apoptosis celular, la autofagia, la tolerancia a las endotoxinas y la reprogramación metabólica y transcripcional. La sepsis induce un estado tolerogénico que contribuye a la inmunosupresión y explica la mayor susceptibilidad a las infecciones secundarias después de una infección primaria grave. El COVID-19 grave y crítico tiene similitudes con la sepsis y la inmunosupresión es de hecho una característica patológica. Comenzando con las primeras descripciones de la serie de casos de COVID-19 en 2019 al comienzo de la pandemia, se demostró fácilmente una correlación entre la gravedad de la enfermedad y la linfopenia. De hecho, los pacientes con COVID-19 grave que requieren cuidados intensivos tienen un número absoluto significativamente menor de linfocitos circulantes en comparación con los pacientes con enfermedad moderada. La linfopenia al ingreso se ha correlacionado con malos resultados en pacientes con COVID-19. Un recuento bajo de linfocitos se asocia con una mayor mortalidad, síndrome de dificultad respiratoria aguda, necesidad de cuidados intensivos y enfermedad grave. Durante la hospitalización, el recuento de linfocitos se reduce más en los pacientes que no sobreviven y tienen una enfermedad más grave en comparación con los pacientes que se recuperan o tienen una enfermedad más leve. En los sobrevivientes hay, de hecho, un aumento progresivo de los recuentos de linfocitos con el tiempo. La linfopenia es generalmente más baja de 4 a 7 días después del inicio de los síntomas y es concomitante con el aumento de citocinas proinflamatorias. Inicialmente se especuló que la linfopenia periférica en pacientes con COVID-19 podría ser una consecuencia del reclutamiento local en el tejido pulmonar o la adhesión de linfocitos al endotelio. Los especímenes pulmonares de la autopsia han mostrado infiltración linfocitaria intersticial y perivascular de grado variable. Sin embargo, en la COVID-19 grave-crítica, la linfopenia podría ser una consecuencia de los niveles elevados de IL-6, IL-10 y TNF- α a través de un

efecto directo sobre los subconjuntos de células T, pero también como un efecto indirecto sobre las células dendríticas y los neutrófilos (40).

Deterioro de los linfocitos

Otro sello que caracteriza el compartimiento de linfocitos en COVID-19 es la funcionalidad alterada. De hecho, sabemos que tanto los linfocitos innatos como los adaptativos se ven significativamente afectados en la infección grave por SARS-CoV-2, como resultado de la producción retardada de IFN tipo I, la consiguiente tormenta de citoquinas y la incapacidad de eliminación viral. De hecho, se ha demostrado que la inflamación y el estrés oxidativo pueden afectar las principales funciones efectoras y la diferenciación de las células T. Además, se ha demostrado que el aumento de los niveles de PD-L1 tanto soluble como unido a la membrana se correlaciona positivamente con la gravedad de la COVID-19. Esto puede dar como resultado un aumento de la ligadura de los receptores PD-1 afines en los linfocitos, lo que da como resultado un deterioro de su funcionalidad (40).

- Proteína C Reactiva (PCR) en COVID-19.

Un hallazgo esencial para comprender los mecanismos subyacentes del COVID-19 es su conexión con un síndrome inflamatorio agudo causado por la tormenta de citoquinas desencadenada por SARS-CoV-2. Esta tormenta da lugar a una inflamación generalizada y daño pulmonar, que es un rasgo característico. Es imperativo poseer indicadores tempranos que indiquen un pronóstico negativo, ya que ayudan en el manejo clínico de estos individuos. Estas personas presentan niveles elevados de proteína C reactiva (PCR), una proteína de fase aguda cuya concentración en la sangre aumenta en muchos trastornos inflamatorios e infecciosos. Por ello, se considera una proteína pronóstica en el SRAS-CoV-2 (41).

- Índice linfocitos / Proteína C Reactiva (LCR)

El índice LCR es un marcador pronóstico poco costoso investigado en el campo de la patología oncológica que puede ofrecer beneficios en la fase inicial de la infección por COVID-19. Si bien aún existen escasas evidencias del mismo en esta patología, se identificó una correlación robusta, lo que sugiere que el LCR puede tener aplicaciones potenciales en países latinoamericanos, fuera de su enfoque primario en la población oriental. Actualmente, también puede servir como marcador pronóstico en la insuficiencia respiratoria aguda del adulto provocada por diversas causas (42).

El índice linfocito-PCR (LCR) se calcula dividiendo el número de linfocitos por los niveles séricos de PCR. Este cociente se ha examinado como indicador pronóstico del riesgo de cáncer, en particular en las neoplasias malignas del tracto gastrointestinal tras una intervención quirúrgica (43). Debido a la pandemia de COVID-19, era necesario desarrollar indicadores precoces, baratos y de fácil acceso para pronosticar la mortalidad y la probable gravedad clínica. Estos biomarcadores ayudarían a tomar decisiones sobre la atención terapéutica de estos individuos. Se ha hecho hincapié en la PCR, la ferritina, el dímero D y el NLR (18), existiendo evidencia sobre el LCR (19). Este último parámetro se refiere a la aparición de linfopenia. Además, también se ve influido por el aumento de los niveles de reactantes de fase aguda, como la proteína C reactiva. La superioridad de esta métrica sobre el NLR y otras puede atribuirse a dos factores. En primer lugar, es una herramienta valiosa para los pacientes sometidos a tratamiento con corticosteroides, ya que no afecta a los linfocitos, a diferencia de los neutrófilos. En segundo lugar, puede utilizarse en las primeras fases de la enfermedad, ya que la neutrofilia suele aparecer más tarde en las infecciones víricas (42).

CAPÍTULO III

HIPÓTESIS, VARIABLES Y DEFINICIONES OPERACIONALES

3.1 HIPÓTESIS GENERAL

H1: Existe correlación entre el índice linfocito / Proteína C reactiva (LCR) y el grado de severidad clínica de COVID-19.

H0: No existe correlación entre el índice linfocito / Proteína C reactiva (LCR) y el grado de severidad clínica de COVID-19.

3.2 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.

VARIABLES	INDICADOR	CATEGORÍA	ESCALA
Índice linfocito / Proteína C reactiva (LCR)	Razón matemática entre linfocito y Proteína C reactiva	<ul style="list-style-type: none">• LCR	Razón
Severidad clínica COVID-19	Grado de severidad	<ul style="list-style-type: none">• Leve• Moderado• Grave	Ordinal
	Ventilación mecánica	<ul style="list-style-type: none">• Sí• No	Nominal
Características	Mortalidad	<ul style="list-style-type: none">• Sí• No	Nominal
	Estancia hospitalaria	<ul style="list-style-type: none">• > 15 días• < 15 días	Nominal

CAPÍTULO IV

METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

4.1 DISEÑO

Epidemiológico, no experimental

4.2 NIVEL DE INVESTIGACIÓN

Relacional.

4.3 TIPO DE INVESTIGACIÓN

- Observacional.
El investigador no interviene, se limita a medir las variables.
- Transversal.
Las variables se miden en un solo tiempo.
- Retrospectivo.
Utilizan datos de registros preexistentes, donde el investigador no tuvo participación alguna.
- Analítico.
Debido a su análisis estadístico bivariado.

4.4 ÁMBITO DE ESTUDIO

La investigación se realizó en el Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud en Tacna, Perú, que tiene una población de alrededor de 346.000 habitantes. Los datos utilizados en este estudio se obtuvieron de los departamentos de hematología y bioquímica clínica del servicio de patología clínica durante los meses de julio y agosto de 2020.

4.5 POBLACIÓN Y MUESTRA

4.5.1 Población

Registro electrónico de pacientes con diagnóstico de COVID-19, que acuden al Hospital III DAC de Essalud, entre los meses de julio – agosto de Tacna – Perú, 2020.

4.5.2 Muestra

Muestra censal

4.6 CRITERIOS

4.6.1 Criterios de inclusión

- Registro electrónico de pacientes sintomáticos con diagnóstico de COVID-19 (prueba rápida o molecular)
- Registro electrónico de pacientes con COVID-19 mayores de 18 años
- Registro electrónico de pacientes con COVID-19 que acuden al hospital entre los meses de julio y agosto
- Registro electrónico de pacientes con COVID-19 con criterio de severidad en UCI

4.6.2 Criterios de exclusión

- Registro electrónico de pacientes gestantes con COVID-19.
- Registro electrónico de pacientes oncológicos con diagnóstico de COVID-19.
- Registro electrónico de pacientes con hepatopatías con COVID-19.
- Registro electrónico de pacientes con COVID-19 y tratamientos de Quimioterapia
- Registro electrónico de pacientes con COVID-19 con antecedentes de enfermedad que alteren el recuento sanguíneo de linfocitos.

- Registro electrónico de pacientes con COVID-19 con antecedentes de enfermedad que alteren la concentración sérica de Proteína C reactiva.

4.7 INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Metodología de recogida de datos; corresponde a la investigación retrospectiva cuando sirve como único método de recogida de información. La investigación documental no utiliza dispositivos de medición. Sin embargo, sí involucra una ficha de recolección de datos o registro, donde transcribiremos la información relevante registrada en el sistema informático del laboratorio de la seguridad social de Tacna, Perú.

Se utilizó una ficha electrónica de recolección de datos para ingresar las variables de estudio. Las características clínicas se obtuvieron utilizando el mismo formulario de recogida de datos (ver Anexo 01).

CAPÍTULO V

PROCEDIMIENTOS DE ANÁLISIS DE DATOS

PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Los datos recolectados se midieron de la siguiente forma:

- Recuento de linfocitos (1,000 y 4,800 linfocitos en 1 microlitro (μL)), el analizador detecta la fluorescencia lateral y la dispersión hacia delante en el canal WNR mediante citometría de flujo de fluorescencia. El contenido de ácidos nucleicos se mide por fluorescencia lateral. El equipo automatizado de hematología clasifica e informa de los tamaños celulares relativos y absolutos utilizando la dispersión hacia delante, que cuantifica el tamaño celular.
- Concentración de Proteína C reactiva (0 y 5 mg/dl), las partículas de látex recubiertas con anticuerpos contra la PCR humana se aglutinan con la presencia de PCR en la muestra problema. La turbidimetría mide la aglutinación de las partículas de látex, que es proporcional a la concentración de PCR.
- Índice linfocito – Proteína C reactiva (LCR), índice de inflamación inmunitaria consistente en la razón matemática entre, el recuento de linfocitos (número/uL) y la proteína C reactiva (mg/dL).

$$\text{LCR} = \frac{\text{Linfocitos (número}/\mu\text{L)}}{\text{Proteína C reactiva (mg/dL)}}$$

PROCESAMIENTO DE DATOS

Los datos obtenidos se procesaron en el siguiente orden:

1. El análisis estadístico mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov, mostró que la muestra guardaba distribución normal.
2. Se obtuvieron los estadísticos descriptivos (media, desviación estándar) de la concentración sérica de Proteína C reactiva, recuento de linfocitos e

índice linfocito/ Proteína C reactiva (LCR), asimismo, se obtuvo la frecuencia del grado severidad clínica de COVID-19 y las características clínicas (mortalidad, ventilación mecánica, mortalidad en intubación y estancia hospitalaria).

3. Para determinar la correlación se utilizó el test estadístico de Correlación por rangos de Pearson. Asimismo, para determinar la diferencia según las características clínicas de la población estudiada, se utilizó el test estadístico de t de Student.



ASPECTO ÉTICO

Compromiso de confidencialidad

Me comprometo a respetar la veracidad, confiabilidad y la confidencialidad de la información que se recogió de los pacientes con diagnóstico de COVID-19 atendidos en el Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud en Tacna, en los meses de julio y agosto del año 2020 “, primera ola” en Tacna. Para ello se consignó un código interno para cada uno de los participantes, el cual será de conocimiento del investigador tesista.

Permisos o autorización institucional:

- El jurado dictaminador nombrado por la Universidad Privada de Tacna (UPT), emitió opinión favorable dando el visto bueno metodológico para la realización del proyecto de investigación, posteriormente la UPT emitió la resolución N° 624-2022-UPT/FACSA-D autorizando el desarrollo del presente estudio.

- Se solicitó autorización a la gerencia de la Red Asistencial de Essalud en Tacna – Perú, asimismo, el área de capacitación solicitó opinión favorable al comité de ética e investigación de dicho centro de salud, el cual emitió la autorización con Nota N° 024 CEI-GRATA-ESSALUD-2022.

CAPITULO VI

RESULTADOS

Tabla 1. Características clínico epidemiológicas de los pacientes COVID-19

Características		Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
Sexo	Masculino	227	71.6%
	Femenino	90	28.4%
Severidad clínica de COVID-19	Leve	38	12.0%
	Moderado	125	39.4%
	Grave	154	48.6%
Intubado	No	281	88.6%
	SÍ	36	11.4%
Mortalidad	No	210	66.2%
	SÍ	107	33.8%
Estancia hospitalaria	< 15 días	264	83.3%
	> 15 días	53	16.7%
Edad (años)		61.2 ± 13.1	
Total		317	100.0%

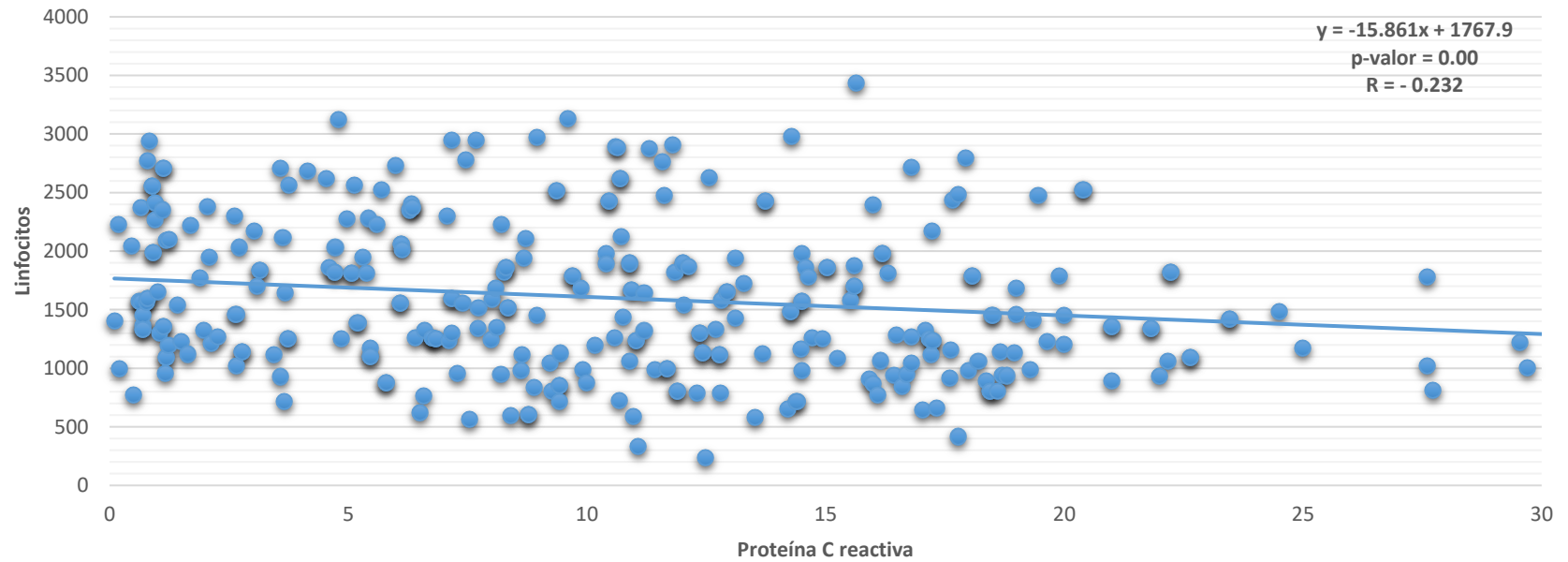
En la tabla 01, la investigación incluyó 317 pacientes de COVID-19. El promedio de edad fue de 61,2 años y los varones constituían el 71,6% de la población, los casos de COVID-19 grave fueron de 48.6%, los pacientes en ventilación mecánica el 11.4%, estuvieron menos de 15 días de estancia hospitalaria el 83.3% y los fallecidos el 33.8%.

Tabla 2. Relación del índice linfocito / proteína C reactiva (LCR) y la severidad clínica en pacientes COVID-19.

Biomarcador	Severidad clínica ($\bar{x} \pm DS$)			p-valor	R
	Leve	Moderado	Grave		
Leucocitos (cel./mm ³)	9389 \pm 2045	11078 \pm 3589	14033 \pm 3530	0.00	0.51
Linfocitos (cel./mm ³)	2381 \pm 488	1801 \pm 680	1243 \pm 439	0.00	- 0.58
Proteína C reactiva (mg/dL)	6.4 \pm 4.4	7.1 \pm 5.4	14.6 \pm 7.8	0.00	0.53
Índice LCR	1347 \pm 2853	732 \pm 916	126 \pm 138	0.00	- 0.67

En la tabla N° 02, los leucocitos, linfocitos, la proteína C reactiva y LCR mostraron correlación ($p < 0.05$) con la severidad clínica de COVID-19; asimismo, el coeficiente de correlación de Pearson muestra que los leucocitos se relacionan de forma positiva y moderada ($R = 0.51$), los linfocitos es negativa y moderada ($R = - 0.58$), la PCR es positiva y moderada ($R = 0.53$) y el índice LCR es negativa y buena ($R = - 0.67$). La acentuación de la severidad clínica de COVID-19, aumenta el recuento de leucocitos y la concentración de PCR, asimismo, disminuye el recuento de linfocitos y el índice LCR.

Gráfico 1. Relación del recuento de linfocitos y proteína C reactiva en pacientes COVID-19



En el gráfico 01, la relación entre el recuento de linfocitos y la proteína C reactiva es significativa ($p < 0.05$), y el coeficiente de correlación de la prueba de Pearson indica la dirección opuesta y una correlación débil ($R = -0.232$).

Tabla 3. Recuento de leucocitos, linfocitos, proteína C reactiva e índice LCR, según el estado de ventilación mecánica en pacientes COVID-19

Biomarcador	Ventilación mecánica ($\bar{x} \pm DS$)		p-valor
	No	Sí	
Leucocitos (cel./mm ³)	11877 ± 3299	15693 ± 5654	0.00
Linfocitos (cel./mm ³)	1615 ± 620	1481 ± 1002	0.049
Proteína C reactiva (mg/dL)	10.1 ± 7.8	14.4 ± 5.3	0.00
Índice LCR	561 ± 1278	122 ± 104	0.00

En la tabla 03, se muestra que existe diferencia ($p < 0,05$) en el recuento de leucocitos en sangre, el recuento de linfocitos, la proteína C reactiva y el índice LCR con respecto a la ventilación mecánica en los pacientes con COVID-19 utilizando la prueba t de Student. El recuento de linfocitos y el índice de LCR son menores en los pacientes COVID-19 intubados, mientras que el recuento de leucocitos y la proteína C reactiva son mayores.

Tabla 4. Recuento de leucocitos, linfocitos, proteína c reactiva e índice LCR, según la mortalidad en pacientes COVID-19

Biomarcador	Mortalidad ($\bar{x} \pm DS$)		p-valor
	No	Sí	
Leucocitos (cel./mm ³)	11376 \pm 3777	14145 \pm 3229	0.00
Linfocitos (cel./mm ³)	1794 \pm 706	1217 \pm 387	0.00
Proteína C reactiva (mg/dL)	8.5 \pm 6.2	14.9 \pm 8.5	0.00
Índice LCR	708 \pm 1447	125 \pm 150	0.00

En la tabla 04, se muestra que existe diferencia ($p < 0,05$) en el recuento de leucocitos en sangre, el recuento de linfocitos, la proteína C reactiva y el índice LCR con respecto a la mortalidad (sobrevivientes vs fallecidos) en los pacientes con COVID-19 mediante la prueba de t de Student. El recuento de leucocitos y la proteína C reactiva son mayores en los pacientes con COVID-19 que han fallecido, aunque el recuento de linfocitos y el índice LCR son menores.

Tabla 5. Recuento de leucocitos, linfocitos, proteína C reactiva y LCR, según la estancia hospitalaria en pacientes COVID-19

Biomarcador	Estancia hospitalaria ($\bar{x} \pm DS$)		p-valor
	< 15 días	> 15 días	
Leucocitos (cel./mm ³)	12379 ± 3881	11972 ± 3566	0.700
Linfocitos (cel./mm ³)	1611 ± 681	1542 ± 642	0.614
Proteína C reactiva (mg/dL)	10.8 ± 8.0	9.8 ± 5.5	0.568
Índice LCR	554 ± 1311	300 ± 417	0.823

En la tabla 05, se observó en el recuento de leucocitos en sangre, los linfocitos, la proteína C reactiva y el índice LCR la no existencia de diferencias ($p > 0,05$). Los recuentos sanguíneos de leucocitos, linfocitos, proteína C-reactiva e índice del LCR en los pacientes de COVID-19 con estancias hospitalarias superiores a 15 días e inferiores son iguales.

DISCUSIÓN

Casi al final de la pandemia por COVID-19 aún se observan estragos en todos los niveles de la atención en salud. Por ello es necesario conocer su dinámica con respecto a los biomarcadores de daño inflamatorio asociado a gravedad por COVID-19, así como también de sus interacciones en índices o proporciones matemáticas que resultan en marcadores a evaluar en un futuro, con respecto a su capacidad de evaluar su asociación y pronóstico de escenarios clínicos críticos por COVID-19.

Los estudios de Ben Jemaa, A. *et al.*, realizado en Túnez el 2022; Erdogan, A. *et al.*, en Turquía el año 2021 (18); Ullah, W. *et al.* (19) realizado en EEUU el año 2020 y el estudio de metaanálisis de Lagunas F, el año 2020, encontraron correlación del índice linfocito / PCR respecto a la severidad clínica de COVID-19, concluyendo por unanimidad que se observa un índice LCR disminuido en pacientes COVID-19 con síntomas clínicos grave o crítico. Asimismo, nuestro estudio evidencio que el índice LCR mostró correlación con la severidad clínica de COVID-19, el cual fue inversa y buena. Observamos uniformidad en los resultados confirmándose la hipótesis de nuestro estudio, con respecto a los antecedentes de investigación, desde el cual podemos concluir que el índice LCR disminuye ante la acentuación de la severidad clínica de COVID-19.

Los estudios de Erdogan, A. *et al.*, realizado el año 2021 en Turquía, y los estudios de metaanálisis de Vita G. *et al.* realizado el año 2020 y de Tjendra Y. *et al.* realizado el año 2020, encontraron que el recuento de linfocitos disminuye y la concentración de proteína C reactiva aumenta ante la acentuación de la severidad de los síntomas clínicos por COVID-19, observándose la relación entre ambos analitos de laboratorio.

Nuestro estudio encuentra correlación entre ambos analitos, la cual muestra dirección inversa e intensidad baja, llegando a la misma conclusión que los antecedentes de investigación mencionados.

Los estudios de Ben Jemaa, A. *et al.* realizado el año 2022 en Túnez, de Erdogan, A. *et al.* realizado en Turquía el año 2021, de Li Q, *et al.* realizado en China el año 2020, de Ullah, W. *et al.* realizado en EEUU el año 2020 y el estudio de metaanálisis de Lagunas F, 2020, encontraron diferencia en el recuento de linfocitos, concentración de Proteína C reactiva e índice LCR con respecto a la mortalidad en pacientes COVID-19.

Nuestro estudio también mostró que existe diferencia en los biomarcadores mencionados, encontrándose que pacientes COVID-19 fallecidos, el recuento de leucocitos y la proteína C reactiva era mayor, mientras que, el recuento de linfocitos y el índice LCR era menor, con respecto a los pacientes COVID-19 sobrevivientes. La uniformidad entre nuestros resultados y los antecedentes de investigación permite confirmar nuestra hipótesis de investigación.

Los estudios de Ben Jemaa, A. *et al.*, Erdogan, A. *et al.*, Ullah, W. *et al.*, Vita G. *et al.*, Tjendra Y. *et al.*, Yuan X. *et al.*, Malik P. *et al.* y Payan S. *et al.* al evaluar la existencia de diferencia en los valores del recuento de linfocitos, concentración de Proteína C reactiva e índice LCR, según el estado de ventilación mecánica en pacientes COVID-19, demostró que existe diferencia con significancia estadística en todos los biomarcadores mencionados, concluyendo que, en pacientes COVID-19 en ventilación mecánica, el recuento de leucocitos y la proteína C reactiva es mayor, mientras que, el recuento de linfocitos y el índice LCR es menor, con respecto a los pacientes COVID-19 que no se encuentran en ventilación mecánica. Nuestro estudio también mostró los mismos resultados. La similitud de resultados en todas las investigaciones realizadas en países y continentes diferentes confirma la hipótesis de investigación.

En nuestro trabajo de investigación asumimos estimar el recuento de linfocitos, concentración de Proteína C reactiva e índice LCR, según la estancia hospitalaria en pacientes COVID-19, donde demostramos que no existe diferencia en todos los biomarcadores mencionados. Concluyendo que el recuento de leucocitos, linfocitos, la proteína C reactiva y el índice LCR es el igual en pacientes COVID-19 con estancia hospitalaria mayor y menor a 15 días. La ausencia de antecedentes de investigación que asuman este objetivo estadístico hace que nuestros resultados no sean concluyentes.

De seis objetivos de investigación, reproducimos y confirmamos cuatro, sin embargo, en uno encontramos discrepancia y en otra generamos una nueva evidencia estadística por contrastar.

CONCLUSIONES

PRIMERA

El incremento de la severidad clínica de COVID-19 se correlaciona ($p < 0.05$) con la disminución del índice linfocito / Proteína C reactiva (LCR), siendo esta inversa y buena ($Rho = -0.67$).

SEGUNDA

En enfermedad COVID-19, la disminución del recuento sanguíneo absoluto de linfocitos se correlaciona ($p < 0.05$) con la elevación de la concentración sérica de la proteína C reactiva, siendo esta inversa y débil ($Rho = -0.232$).

TERCERA

En pacientes COVID-19 intubados, el recuento de sanguíneo de leucocitos (15693 vs 11877) y la proteína C reactiva (14.4 vs 10.1) es mayor, mientras que, el recuento de linfocitos (1481 vs 1615) y el índice LCR (122 vs 561) es menor, con respecto a los pacientes COVID -19 que no se encuentran en ventilación mecánica ($p < 0,05$).

CUARTA

En pacientes COVID-19 fallecidos, el recuento de sanguíneo de leucocitos (14145 vs 11376) y la proteína C reactiva (14.9 vs 8.5) es mayor, mientras que, el recuento de linfocitos (1217 vs 1794) y el índice LCR (125 vs 708) es menor, con respecto a los pacientes COVID-19 sobrevivientes ($p < 0,05$).

QUINTA

El recuento de sanguíneo de leucocitos, linfocitos, la proteína C reactiva y el índice LCR no muestra diferencia ($p > 0,05$) en pacientes COVID-19 con estancia hospitalaria mayor y menor a 15 días.

RECOMENDACIONES

PRIMERA

Al evaluar el recuento de sanguíneo de leucocitos, linfocitos, la proteína C reactiva y el índice LCR, con respecto a la estancia hospitalaria, no se encontró diferencia con significancia estadística. Considerando la posible existencia de sesgo de medición y en la mejora en el plano metodológico, se recomienda ampliar el número de participantes con pacientes de la pandemia por COVID-19, con el objetivo de mejorar la potencia estadística.

SEGUNDA

Habiéndose encontrado correlación con significancia estadística entre la severidad clínica de COVID-19 y el índice linfocito / Proteína C reactiva (LCR) y considerando, además, que se encontró diferencia en el recuento de sanguíneo de leucocitos, linfocitos, la proteína C reactiva y el índice LCR, se recomienda utilizar el índice LCR, para conocer al grado de severidad de los pacientes en los hospitales.

BIBLIOGRAFÍA

1. DatosRTVE. RTVE.es. 2021 [citado 20 de febrero de 2021]. Mapa del coronavirus en el mundo y datos de su evolución. Disponible en: <https://www.rtve.es/noticias/20210220/mapa-mundial-del-coronavirus/1998143.shtml>
2. Hu J, Wang Y. Características clínicas y factores de riesgo del COVID-19 grave. *Gerontology*. 2021;67(3):255-66.
3. Gustine JN, Jones D. Immunopathology of Hyperinflammation in COVID-19. *Am J Pathol*. enero de 2021;191(1):4-17.
4. Lagunas-Rangel FA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *J Med Virol*. octubre de 2020;92(10):1733-4.
5. Yegorov S, Goremykina M, Ivanova R, Good SV, Babenko D, Shevtsov A, et al. Epidemiology, clinical characteristics, and virologic features of COVID-19 patients in Kazakhstan: A nation-wide retrospective cohort study. *Lancet Reg Health – Eur* [Internet]. 1 de mayo de 2021 [citado 24 de noviembre de 2021];4. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanep/article/PIIS2666-7762\(21\)00073-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanep/article/PIIS2666-7762(21)00073-9/fulltext)
6. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. [citado 20 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://covid19.who.int>
7. 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
8. Ahmad FB. Provisional Mortality Data — United States, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2021 [citado 24 de noviembre de 2021];70. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7014e1.htm>
9. Pormohammad A, Ghorbani S, Baradaran B, Khatami A, J. Turner R, Mansournia MA, et al. Clinical characteristics, laboratory findings, radiographic signs and outcomes of 61,742 patients with confirmed COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis. *Microb Pathog*. octubre de 2020;147:104390.
10. Rodríguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and

imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* abril de 2020;34:101623.

11. Ghayda RA, Lee J, Lee JY, Kim DK, Lee KH, Hong SH, et al. Correlaciones de las características clínicas y de laboratorio de COVID-19: una revisión sistemática y un metanálisis. *Int J Environ Res Public Health.* enero de 2020;17(14):5026.
12. Albarrán-Sánchez A, González-Ríos RD, Alberti-Minutti P, Noyola-García ME, Contreras-García CE, Anda-Garay JC, et al. Asociación de los índices neutrófilo/linfocito y linfocito/proteína C reactiva con mortalidad por COVID-19. *Gac Médica México.* diciembre de 2020;156(6):563-8.
13. Abbas AK, Lichtman AH. *INMUNOLOGIA CELULAR Y MOLECULAR* (octava edición) [Internet]. Disponible en: booksmedicos.org
14. Palomo G I, Ferreira V A, Sepulveda C C, Roseblatt S M, Vergara C U. *Fundamentos de Inmunología Básica y Clínica* [Internet]. 2009. Disponible en: <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/viewer.html?pdfurl=http%3A%2F%2Feditorial.usalca.cl%2Fdocs%2Fbook%2Finmunologia.pdf&clen=14556174&chunk=true>
15. Albarrán-Sánchez A, González-Ríos RD, Alberti-Minutti P, Noyola-García ME, Contreras-García CE, Anda-Garay JC, et al. Asociación de los índices neutrófilo/linfocito y linfocito/proteína C reactiva con mortalidad por COVID-19. *Gac Médica México.* diciembre de 2020;156(6):563-8.
16. CTK Biotech [Internet]. 2021 [citado 30 de noviembre de 2021]. COVID-19 Ag Rapid Test CE. Disponible en: <https://ctkbiotech.com/product/onsite-covid-19-ag-rapid-test/>
17. Ben Jemaa A, Salhi N, Ben Othmen M, Ben Ali H, Guissouma J, Ghadhouna H, et al. Evaluation of individual and combined NLR, LMR and CLR ratio for prognosis disease severity and outcomes in patients with COVID-19. *Int Immunopharmacol.* 1 de agosto de 2022;109:108781.
18. Erdogan A, Can FE, Gönüllü H. Evaluation of the prognostic role of NLR, LMR, PLR, and LCR ratio in COVID-19 patients. *J Med Virol.* septiembre de 2021;93(9):5555-9.
19. Ullah W, Basyal B, Tariq S, Almas T, Saeed R, Roomi S, et al. Lymphocyte-to-C-Reactive Protein Ratio: A Novel Predictor of Adverse Outcomes in COVID-19. *J Clin Med Res.* julio de 2020;12(7):415-22.
20. Lagunas-Rangel FA. Proporción de neutrófilos a linfocitos y proporción de linfocitos a proteína C reactiva en pacientes con enfermedad grave por

- coronavirus 2019 (COVID-19): un metanálisis. *J Med Virol.* 8 de abril de 2020;10.1002/jmv.25819.
21. Soraya GV, Ulhaq ZS. Parámetros de laboratorio cruciales en el diagnóstico y pronóstico de COVID-19: un metanálisis actualizado. *Med Clin (Barc).* 28 de agosto de 2020;155(4):143-51.
 22. Tjendra Y, Al Mana AF, Espejo AP, Akgun Y, Millan NC, Gomez-Fernandez C, et al. Predicción de la gravedad y el resultado de la enfermedad en pacientes con COVID-19: una revisión de múltiples biomarcadores. *Arch Pathol Lab Med.* 1 de diciembre de 2020;144(12):1465-74.
 23. Yuan X, Huang W, Ye B, Chen C, Huang R, Wu F, et al. Cambios de parámetros hematológicos e inmunológicos en pacientes con COVID-19. *Int J Hematol.* 1 de octubre de 2020;112(4):553-9.
 24. Malik P, Patel U, Mehta D, Patel N, Kelkar R, Akrmah M, et al. Biomarcadores y resultados de las hospitalizaciones por COVID-19: revisión sistemática y metanálisis. *BMJ Evid-Based Med.* 1 de junio de 2021;26(3):107-8.
 25. Li Q, Cao Y, Chen L, Wu D, Yu J, Wang H, et al. Características hematológicas de personas con COVID-19. *Leukemia.* agosto de 2020;34(8):2163-72.
 26. Payán-Pernía S, Gómez Pérez L, Remacha Sevilla ÁF, Sierra Gil J, Novelli Canales S. Los linfocitos absolutos, la ferritina, la proteína C reactiva y la lactato deshidrogenasa predicen la ventilación invasiva temprana en pacientes con COVID-19. *Lab Med.* 1 de marzo de 2021;52(2):141-5.
 27. ITCoronavirus.pdf [Internet]. [citado 22 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/ITCoronavirus.pdf>
 28. Oliva JE, adm. SARS-CoV-2: origen, estructura, replicación y patogénesis [Internet]. *Revista Alerta.* [citado 23 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://alerta.salud.gob.sv/sars-cov-2-origen-estructura-replicacion-y-patogenesis/>
 29. Información básica sobre la COVID-19 [Internet]. [citado 22 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-covid-19>
 30. Institutos Nacionales de Salud (EE. UU.). Pautas de tratamiento de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) [Internet]. EE.UU.: Institutos Nacionales de Salud (EE. UU.); 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570371/>
 31. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 6 de octubre de 2020;1-14.

32. Medrano López CV. Hiperinflamacion sistematica por tormenta de citoquinas en COVID 19 [Internet] [Thesis]. 2020 [citado 2 de diciembre de 2021]. Disponible en: <http://ddigital.umss.edu.bo:8080/jspui/handle/123456789/20362>
33. Microbiology and Molecular Biology Reviews [Internet]. [citado 22 de noviembre de 2021]. Microbiology and Molecular Biology Reviews. Disponible en: <https://journals.asm.org/doi/abs/10.1128/eissn.1098-5557?publicationCode=mabr>
34. Fan H, Zhang L, Huang B, Zhu M, Zhou Y, Zhang H, et al. Retrospective Analysis of Clinical Features in 101 Death Cases with COVID-19 [Internet]. 2020 mar [citado 22 de noviembre de 2021] p. 2020.03.09.20033068. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.09.20033068v2>
35. ReliefWeb [Internet]. [citado 22 de noviembre de 2021]. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - China. Disponible en: <https://reliefweb.int/report/china/report-who-china-joint-mission-coronavirus-disease-2019-covid-19>
36. 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 24 de noviembre de 2021];20(2). Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1727-558X2020000200014&lng=es&nrm=iso&tlng=es
37. Vidal-Anzardo M, Solis G, Solari L, Minaya G, Ayala-Quintanilla B, Astete-Cornejo J, et al. Evaluación en condiciones de campo de una prueba serológica rápida para detección de anticuerpos IgM e IgG contra SARS-CoV-2. Rev Peru Med Exp Salud Pública. 28 de agosto de 2020;37:203-9.
38. CTK Biotech [Internet]. [citado 30 de noviembre de 2021]. COVID-19 Ag Rapid Test CE. Disponible en: <https://ctkbiotech.com/product/onsite-covid-19-ag-rapid-test/>
39. CTK Biotech [Internet]. [citado 30 de noviembre de 2021]. COVID-19 Real-Time PCR Test CE. Disponible en: <https://ctkbiotech.com/product/aridia-covid-19-real-time-pcr-test/>
40. Mazzoni 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.
41. Muñoz AML, Alvarado JMC. Concentraciones de ferritina y proteína C reactiva ultrasensible en pacientes adultos críticos con COVID-19. Rev

Científica FIPCAEC Fom Investig Publ Científico-Téc Multidiscip ISSN 2588-090X Polo Capacit Investig Publ POCAIP. 19 de noviembre de 2022;7(4):66-88.

42. Gandino IJ, Padilla MJ, Carreras M, Caballero V, López Griskan S, Carlos J, et al. Índice linfocito proteína c reactiva en COVID-19: una herramienta poco explorada. Med B Aires. octubre de 2022;82(5):689-94.
43. Okugawa Y, Toiyama Y, Yamamoto A, Shigemori T, Ide S, Kitajima T, et al. Lymphocyte-C-reactive Protein Ratio as Promising New Marker for Predicting Surgical and Oncological Outcomes in Colorectal Cancer. Ann Surg. agosto de 2020;272(2):342-51.

ANEXO 02

"Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional"

024

NOTA N° -CEI-GRATA-EsSalud-2022

Tacna, 17 de Agosto del 2022

Dr.
Luis Vasquez Zubieta
Jefe de Departamento de Ayuda al Diagnóstico y Tratamiento
Red Asistencial Tacna

Asunto: **EVALUACIÓN DE PROYECTO: ÍNDICE LINFOCITO – PROTEÍNA C REACTIVA (LCR) Y SU RELACIÓN CON EL GRADO DE SEVERIDAD CLÍNICA 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 a la investigadora JULIO CÉSAR CAPUJRA MAMANI, estudiante de la Universidad Privada de Tacna, 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



ANEXO 03

CONSTANCIA DE APROBACIÓN POR UN COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

COMITÉ INSTITUCIONAL DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN TACNA



Constancia de Aprobación CIEI- - 2022

Tacna, 17 de agosto del 2022

JULIO CÉSAR CAPUJRA MAMANI
Investigadores Principales
Presente. –

Título del Protocolo: " ÍNDICE LINFOCITO – PROTEÍNA C REACTIVA (LCR) Y SU RELACIÓN CON EL GRADO DE SEVERIDAD CLÍNICA DE COVID-19, EN PACIENTES DEL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRIÓN DE ESSALUD TACNA, 2020"

Versión y Fecha del Protocolo: v1.1, 16 de agosto del 2022

Tipo de Estudio: *Observacional*

Revisión del Comité: 17 de agosto del 2022

Decisión del Comité: 17 de agosto 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 21/ 07 / 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: "ÍNDICE LINFOCITO – PROTEÍNA C REACTIVA (LCR) Y SU RELACIÓN CON EL GRADO DE SEVERIDAD CLÍNICA 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. RESOLUCION No 202-2022-UPT/FACSA-D
3. DECLARACIÓN JURADA DEL INVESTIGADOR
4. Anexo 8

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 17.08.22 hasta el 17.02.23, 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.