

**UNIVERSIDAD PRIVADA DE TACNA**  
**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**  
**ESCUELA PROFESIONAL DE TECNOLOGÍA MÉDICA**



**TESIS**

**RELACIÓN ENTRE EL ÍNDICE EOSINÓFILOS / LINFOCITOS (ELR) Y  
GRADO DE SEVERIDAD DE LA COVID-19, EN PACIENTES  
ATENDIDOS EN EL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRIÓN DE  
ESSALUD, TACNA – 2020**

**PRESENTADA POR BACH. IRMA ANDREA CARRILLO TICONA**

**ASESOR:**

**LIC. T.M. EDWIN ANTONIO CUARESMA CUADROS**

**Para obtener el Título Profesional de:  
LICENCIADA EN TECNOLOGÍA MÉDICA CON MENCIÓN EN  
LABORATORIO CLÍNICO Y ANATOMÍA PATOLÓGICA**

**Tacna – Perú**

**2022**



## ÍNDICE

<b>DEDICATORIA</b>	5
<b>AGRADECIMIENTO</b>	6
<b>RESUMEN</b>	7
<b>ABSTRACT</b>	8
<b>INTRODUCCIÓN</b>	9
<b>CAPÍTULO I: PROBLEMA DE LA INVESTIGACIÓN</b>	10
1.1.PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
1.2.FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	11
1.2.1. PROBLEMA GENERAL	11
1.2.2. PROBLEMA 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.DEFINICIÓN DE TÉRMINOS	14
1.5.1. EOSINÓFILOS	14
1.5.2. LINFOCITOS	14
1.5.3. ÍNDICE EOSINÓFILOS / LINFOCITOS (ELR)	14
1.5.4. SARS COV-2	14
1.5.5. COVID-19	14
<b>CAPÍTULO II: REVISIÓN DE LA BIBLIOGRAFÍA</b>	15
2.1.ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN	15

2.1.1. ANTECEDENTES INTERNACIONALES	15
2.1.2. ANTECEDENTES NACIONALES	22
2.1.3. ANTECEDENTES LOCALES	23
2.2.MARCO TEÓRICO	24
2.2.1. SARS-Co-V	24
2.2.2. COVID-19	25
2.2.3. EOSINÓFILOS	34
2.2.4. LINFOCITOS	37
2.2.5. ÍNDICE EOSINÓFILOS / LINFOCITOS (ELR)	41
<b>CAPÍTULO III:</b>	43
3.1. HIPÓTESIS, VARIABLES Y DEFINICIONES OPERACIONALES	43
3.2. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	44
<b>CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN</b>	45
4.1.DISEÑO DE INVESTIGACIÓN	45
4.2. NIVEL DE INVESTIGACIÓN	45
4.3. TIPO DE INVESTIGACIÓN	45
4.4. ÁMBITO DE ESTUDIO	45
4.5. POBLACIÓN Y MUESTRA	46
4.6. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	46
4.7. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	46
4.8. INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	47
<b>CAPÍTULO V: PROCEDIMIENTOS DE ANÁLISIS DE DATOS</b>	48
5.1. PROCEDIMIENTO DE COLECTA DE DATOS	48

5.2. PROCESAMIENTO DE DATOS	48
5.3. ASPECTO ÉTICO	49
<b>6. RESULTADOS</b>	51
<b>7. DISCUSIÓN</b>	61
<b>8. CONCLUSIONES</b>	64
<b>9. RECOMENDACIONES</b>	65
<b>10. BIBLIOGRAFÍA</b>	6
<b>11. ANEXOS</b>	74

## **DEDICATORIA**

Ante todo, quiero dedicar este trabajo a mis padres por haberme apoyado en cada paso de mi vida y haber confiado siempre en mí. Sin ustedes esto no hubiera sido posible. Gracias por toda su paciencia y comprensión. Los amo mucho.

A mis hermanos, por el cariño que me dan cada día y las risas que compartimos juntos.

A mis abuelos que amo tanto y siempre han estado para mí cuando los necesito.

A mi familia y seres queridos que me supieron dar la mano en el momento más necesitado.

La perseverancia y constancia en el transcurso de estos años dio fruto a lo que ahora conoceré como profesional.

## **AGRADECIMIENTOS**

Quiero agradecer a Dios por haberme guiado durante todos estos años y no dejar que me rindiera ante las adversidades.

Agradecer a mi familia por poder brindarme la posibilidad de superarme cada día y hacer lo que más deseo.

A mis docentes que me brindaron tantos conocimientos y enseñanzas durante mi formación académica regalándome un poco de sus vivencias para empezar a crear las mías.

Gracias a mi asesor por brindarme su tiempo y amistad durante todo este proceso.

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar la relación entre el índice eosinófilo / linfocito (ELR) y el grado de severidad en pacientes COVID-19 atendidos en el Hospital III Daniel Alcides Carrión de EsSalud – Tacna, 2020. **Metodología:** La investigación presenta un diseño epidemiológico observacional, transversal, retrospectivo y analítico. Se trabajó con un tamaño poblacional de 471 historias clínicas de pacientes atendidos en el Hospital III Daniel Alcides Carrión con diagnóstico de COVID – 19. **Resultados:** La población estudiada fue en más del 70% varones; con una media de edad de 61,07 años; además, uno de cada cinco pacientes fue ingresados a la unidad de cuidados intensivos y más del 50% fueron intubados, casi el 10% tuvo una estancia hospitalaria mayor a 21 días. La media del recuento de eosinófilos va de 0,037 a 0,041 dependiendo si el paciente está con COVID – 19 moderado/severo o crítico; del recuento de linfocitos va entre 1,18 a 1,01 y la media del índice eosinófilo – linfocito va de 0,03 (COVID moderado/severo) a 0,05 (COVID crítico). **Conclusiones:** El índice eosinófilo – linfocito se diferencia con el grado de severidad de la COVID – 19 significativamente ( $p = 0,034$ ). La media del recuento de eosinófilos va de 0,037 a 0,041 dependiendo si el paciente está con COVID – 19 moderado/severo o crítico; del recuento de linfocitos va entre 1,18 a 1,01 y la media del índice eosinófilo – linfocito va de 0,03 (COVID moderado/severo) a 0,05 (COVID crítico). Estas variables se asocian significativamente con el grado de severidad ( $p = 0,017$ ;  $p < 0,001$ ;  $p = 0,034$  respectivamente).

**PALABRAS CLAVES:** Índice ELR, eosinófilos, linfocitos, COVID-19, SARS-CoV-2, grados de severidad.

## ABSTRACT

**Objective:** To determine the relationship between the eosinophil / lymphocyte index (ELR) and the degree of severity in COVID-19 patients treated at Hospital III Daniel Alcides Carrión de EsSalud - Tacna, 2020. **Methodology:** The research presents an observational, cross-sectional epidemiological design. , retrospective and analytical. We worked with a population size of 471 medical records of patients treated at Hospital III Daniel Alcides Carrión with a diagnosis of COVID - 19. **Results:** The population studied was more than 70% male; with a mean age of 61.07 years; In addition, one in five patients was admitted to the intensive care unit and more than 50% were intubated, almost 10% had a hospital stay of more than 21 days. The mean eosinophil count ranges from 0.037 to 0.041 depending on whether the patient has moderate/severe or critical COVID-19; the lymphocyte count ranges from 1.18 to 1.01 and the mean eosinophil-lymphocyte ratio ranges from 0.03 (moderate/severe COVID) to 0.05 (critical COVID). **Conclusions:** The eosinophil-lymphocyte index differs significantly from the degree of severity of COVID-19 ( $p = 0.034$ ). The mean eosinophil count ranges from 0.037 to 0.041 depending on whether the patient has moderate/severe or critical COVID-19; the lymphocyte count ranges from 1.18 to 1.01 and the mean eosinophil-lymphocyte ratio ranges from 0.03 (moderate/severe COVID) to 0.05 (critical COVID). These variables are significantly associated with the degree of severity ( $p = 0.017$ ;  $p < 0.001$ ;  $p = 0.034$ , respectively).

**KEY WORDS:** ELR index, eosinophils, lymphocytes, COVID-19, SARS-CoV-2, degrees of severity.

## INTRODUCCIÓN

Los coronavirus son un grupo de virus que producen síntomas respiratorios que pueden producir casos simples similares a resfríos comunes y casos graves de neumonía con distrés respiratorio (1). En diciembre de 2019 hubo un brote de enfermedad por coronavirus en China y en marzo del 2020 la Organización Mundial de la Salud la catalogó de pandemia. Más del 80% de los casos de COVID-19 tienen síntomas leves y del 10 al 20% de los casos de COVID-19 proceden a una enfermedad grave. En casos de enfermedad crítica, los pacientes progresan rápidamente a insuficiencia respiratoria aguda, síndrome de dificultad respiratoria aguda, acidosis metabólica, trastorno hemorrágico y sepsis. (2)

Desde su aparición en 2019 y mucho más en 2020, las investigaciones se orientaron a buscar marcadores que ayuden a identificar o predecir el curso de la enfermedad o evaluar precozmente pacientes que desarrollarán casos graves. Los recuentos de eosinófilos en sangre periférica se han descrito como un indicador eficaz y eficiente para el diagnóstico, la evaluación y el pronóstico de los pacientes con COVID-19. La eosinopenia persistente después del ingreso se ha asociado con una alta gravedad de la enfermedad y bajas tasas de recuperación. (3)

Los eosinófilos son un tipo de glóbulos blancos, sobre el rol que desempeñan en los mecanismos de defensa contra virus respiratorios, se postula que secretan las mismas citoquinas que la respuesta antiviral mediada por linfocito T helper 1 (Th1); también pueden comportarse como células presentadoras de antígeno y expresar receptores tipo toll (TLR). (3,4)

El índice eosinófilo linfocito (ERL) es un cociente utilizado en enfermedades inflamatorias y neoplásicas. Un ERL alto se asocia con el tabaquismo y puede ser un indicador útil de la actividad de la inflamación sistémica, incluso en fumadores sanos. Se ha informado que el ERL es útil para diferenciar a los pacientes con asma bronquial con y sin hipersensibilidad a los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Es por ello, que el objetivo de la presente investigación es determinar la relación del índice eosinófilo / linfocito (ELR) y el grado de manifestación clínica en pacientes COVID-19. (5)

## CAPÍTULO I

### 1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el año 2019, hubo un brote de neumonía asociada a un virus respiratorio de la familia de los coronavirus. El nuevo coronavirus fue declarado en marzo del 2020 como pandemia mundial por la Organización Mundial de la Salud, llegando a finales de ese año a tener aproximadamente tres millones de víctimas mortales (1).

Desde el principio los estudios apuntaron a poder indagar acerca del papel de los marcadores inflamatorios en esta enfermedad. El papel de los eosinófilos contra los virus respiratorios se ha investigado en numerosos estudios (2,3). Además, los eosinófilos pueden migrar a los ganglios linfáticos, donde pueden presentar antígenos a las células T; y se ha descrito una respuesta inmune antiviral de eosinófilos contra algunos virus respiratorios, incluido el virus respiratorio sincitial e influenza (3).

En tal sentido se entiende que, el nivel de prevención y “Detección” como causa temprana, debería estar explícitamente instaurada como análisis protocolar en el sistema de salud tanto público como privado, ya que de ser este adquirido se estima que la relación de expiraciones podría descender de manera trascendental en el mundo. (4-6)

La relación entre el índice eosinófilo linfocito y el curso de la enfermedad es algo postulado para varias enfermedades inflamatorias, la COVID-19 al ser una patología reciente requiere justamente de marcadores sensibles para mejorar la detección de casos que desarrollarían la fase grave de la enfermedad. Además, el establecer puntos de corte y estimar la sensibilidad y especificidad validas, de una prueba con costos mínimos y de rápido procesamiento, sería una herramienta importante para el juicio crítico de los profesionales de la salud (5).

## **1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA:**

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

¿Cuál es la relación entre el índice eosinófilo / linfocito (ELR) y el grado de severidad en pacientes COVID-19 atendidos en el Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud – Tacna, 2020?

### **1.2.2. PROBLEMAS ESPECÍFICOS:**

- ¿Cuál es el recuento de eosinófilos, linfocitos e índice ELR, según el grado de severidad en pacientes COVID-19, del Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud – Tacna, 2020?
- ¿Cuál es el recuento de eosinófilos, linfocitos e índice ELR, según el estado de intubación en pacientes COVID-19, del Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud – Tacna, 2020?
- ¿Cuál es el recuento de eosinófilos, linfocitos e índice ELR, según la mortalidad por COVID-19, del Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud – Tacna, 2020?
- ¿Cuál es el recuento de eosinófilos, linfocitos e índice ELR, según la estancia hospitalaria en pacientes COVID-19, del Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud – Tacna, 2020?

### **1.3. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN:**

#### **1.3.1. Objetivo general**

Determinar la relación entre el índice eosinófilo / linfocito (ELR) y el grado de severidad en pacientes COVID-19 atendidos en el Hospital III Daniel Alcides Carrión de EsSalud – Tacna, 2020.

#### **1.3.2. Objetivos específicos**

- Estimar el recuento de eosinófilos, linfocitos e índice ELR, según el grado de severidad en pacientes COVID-19, del Hospital III Daniel Alcides Carrión de EsSalud – Tacna, 2020.
- Estimar el recuento de eosinófilos, linfocitos e índice ELR, según el estado de intubación en pacientes COVID-19, del Hospital III Daniel Alcides Carrión de EsSalud – Tacna, 2020.
- Estimar el recuento de eosinófilos, linfocitos e índice ELR, según la mortalidad por COVID-19, del Hospital III Daniel Alcides Carrión de EsSalud – Tacna, 2020.
- Estimar el recuento de eosinófilos, linfocitos e índice ELR, según la estancia hospitalaria en pacientes COVID-19, del Hospital III Daniel Alcides Carrión de EsSalud – Tacna, 2020.

#### 1.4. JUSTIFICACIÓN

La enfermedad producida por SARS-Cov-2, denominada también como COVID 19 provoca un descenso de las células blancas pertenecientes al sistema inmune, es decir, de los linfocitos así como un aumento de los biomarcadores de inflamación (1) , uno recientemente catalogado como marcador es el recuento de linfocitos, eosinófilos, el Índice de Eosinófilos / Linfocitos (ELR) (2).

Estudios previos indican que el rol de este y demás índices permiten discriminar a pacientes con esta enfermedad de aquellos que tengan neumonía (2) , además el recuento de ambos tipos de glóbulos blancos “Eosinófilos y linfocitos” es un factor previsor de la ya mencionada enfermedad secundaria a la infección por SARS-Cov-2 en pacientes que finalmente podrían presentar cuadros clínicos mortales (4,5).

Es por ello que tratándose de una enfermedad tan letal, se planteó mediante un análisis sencillo y de bajo costo, determinar la relación del índice eosinófilo / linfocito (ELR) y el grado de manifestación clínica en pacientes con esta patología, brindando así información acerca del posible curso de la enfermedad en estos pacientes, importante para poder intervenir de forma activa para una atención oportuna y generar una efectiva recuperación del paciente o en su defecto evitando su ingreso a UCI.

Es preciso señalar que el objetivo de esta investigación ya posee información pre existente aplicada en países de primer mundo (6), sin embargo, la controversia se da al no colocar el análisis en mención como parte del protocolo médico al momento de recibir al paciente, ya que, de ser considerada una guía de inicio, podría otorgarnos grandes resultados, permitiendo una hipótesis diagnóstica más cercano a lo real y mejoras gracias al tratamiento oportuno de esta enfermedad, por tanto, podríamos estar frente a una herramienta laboratorial de buen valor pronóstico, siempre que consideremos un segundo nivel de estudio dentro de esta línea de investigación.

## **1.5. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS BÁSICOS**

### **1.5.1. EOSINÓFILOS**

Leucocitos granulares con un núcleo que generalmente tiene dos lóbulos conectados por un delgado filamento de cromatina y un citoplasma que contiene gránulos redondos y rugosos de tamaño uniforme que se tiñen con eosina. (7,8)

Actúa de defensa frente a procesos parasitarios y alérgicos (9).

### **1.5.2. LINFOCITOS**

Glóbulo blanco formado en tejido linfoide, posee un núcleo redondeado y un citoplasma azul pálido que puede o no tener gránulos; se clasifican en T y en B (10,11).

### **1.5.3. ÍNDICE EOSINÓFILOS / LINFOCITOS (ELR)**

Es el resultado entre el número absoluto de eosinófilos y el recuento de linfocitos, es considerado como un marcador de inflamación (4,5) .

### **1.5.4. SARS COV-2**

El síndrome respiratorio agudo severo (SARS-Cov-2) es la nueva especie de Betacoronavirus, (12) que invade el tracto respiratorio en humanos (13,14) .

### **1.5.5. COVID-19**

Definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como la patología por la infección del SARS-Cov-2 es transmitida a humanos desde los murciélagos y entre humanos (15).

## 2. CAPÍTULO II: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

### 2.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

#### 2.1.1. ANTECEDENTES INTERNACIONALES

**Mateos M. et al.** “El valor pronóstico de la recuperación de eosinófilos en COVID-19: un estudio de cohorte retrospectivo multicéntrico en pacientes hospitalizados en hospitales españoles”, publicado en el 2021, analiza que en pacientes con infección por SARS-Cov-2 grave presentaban recuentos bajos de linfocitos y eosinófilos, pero no está bien claro el rol de estos en la mejora de este grupo de pacientes.

**Objetivo:** Examinar la consecuencia de la disminución de estas células y la convalecencia en relación a la mortalidad de pacientes con COVID-19.

**Método:** Realizaron un estudio de cohorte multicéntrico retrospectivo donde incluyeron a 9644 infectados con este virus y que además estaban hospitalizados pertenecientes a 147 hospitales de España, más del 50% de esta población fueron varones correspondientes a una cohorte de 12.826 pacientes mayores de 18 años con las mismas características de la muestra, realizaron un análisis univariado para establecer los probables predictores de mortalidad y uno multivariado para manejar los probables confusores.

**Resultados:** Encontraron que el incremento en el recuento de eosinófilos al día siete de hospitalización se relaciona a un mejor pronóstico, inmersas las tasas de mortalidad más bajas (5,2% frente a 22,6% en no recuperadores, OR 0,234; IC del 95%, 0,154 a 0,354) y menores. tasas de complicaciones, en especial con el desarrollo del síndrome de dificultad respiratoria aguda (8% frente a 20,1%  $p = 0,000$ ) e ingreso en UCI (5,4% vs 10,8%,  $p = 0,000$ ), en tal sentido

considero que la medida principal como resultado de la citada investigación es el efecto de agotamiento de las células sanguíneas y la recuperación de las células sanguíneas sobre la mortalidad debida a COVID-19. Se halló que la recuperación de linfocitos no mantiene efecto alguno sobre el pronóstico. Por otro lado, el tratamiento con glucocorticoides inhalados o sistémicos no implicó ser un factor de confusión.

**Conclusión:** La recuperación de eosinófilos en pacientes con COVID-19 que demandaron hospitalización tuvo un valor pronóstico autónomo para la mortalidad por todas las causas y una evolución más leve (27).

**Georgakopoulou V. et al. 2021** en su estudio titulado “**El impacto de los recuentos de eosinófilos periféricos y la relación de eosinófilos a linfocitos (ELR) en el curso clínico de los pacientes con COVID-19: un estudio retrospectivo**” plantean que las células encargadas de la defensa frente a organismos parasitarios y a alérgenos son los eosinófilos y la proporción de estas a los linfocitos (ELR) es un marcador inflamatorio.

**Objetivo:** Analizar el rol de los eosinófilos y esta relación (ELR) en pacientes infectados por SARS-Cov-2.

**Método:** Se implicó a 96 sujetos infectados y hospitalizados, organizándose en casos moderados a graves y críticos. Los eosinófilos y ELR se manifestaron en ambos grupos, en pacientes que fallecieron y sobrevivientes, hallando una relación con respecto a la duración de la hospitalización.

**Resultado:** Disminución estadística y significativa de eosinófilos y ELR entre los pacientes que murieron y los que lograron sobrevivir con un valor ( $p < 0,05$ ), y en los valores medios de los dos biomarcadores ( $p < 0,05$  para eosinófilos y  $p < 0.05$  para ELR) entre

pacientes hospitalizados alrededor de 15 días con la clasificación de la enfermedad moderada a grave.

**Conclusión:** Se concluye con que los recuentos más bajos de eosinófilos y ERL probablemente podrían predecir un peor resultado en los pacientes con COVID-19.(5)

**Yan B. et al. 2021. “Relación entre los niveles de eosinófilos en sangre y la mortalidad por COVID-19”** , mencionan que el denominado “nuevo coronavirus”, SARS-CoV-2, está ocasionando el brote de la enfermedad por COVID-19 con la tasa de mortalidad más elevada del mundo. El hallazgo trascendental entre los pacientes con COVID-19 fue la baja de los niveles de eosinófilos (eosinopenia). No obstante, los resultados de investigaciones precedentes sobre la correlación entre la eosinopenia y la gravedad de la enfermedad yacieron inconsistentes.

**Objetivo:** Delimitar la correlación entre la eosinopenia y la mortalidad por COVID-19, así como las condiciones clínicas que latentemente podrían conducir a la mortalidad.

**Método:** Se registraron 190 pacientes diagnosticados con COVID-19 moderado, grave o crítico al instante de su ingreso hospitalario. La data recopilada de los registros médicos de los pacientes al día dos, posterior al ingreso hospitalario consideraron historias clínicas, sintomatología, imágenes de tórax mediante tomografía computarizada (TC), exámenes de laboratorio y resultados

**Resultados:** Se halló niveles considerablemente más bajos de eosinófilos en pacientes con enfermedad crítica, en contraste con aquellos que presentaban la enfermedad en una escala moderada a grave. Posterior al control en los factores de confusión, es decir, sexo, edad, enfermedad coronaria, hipertensión, enfermedad pulmonar crónica, diabetes y una desvalorización paulatina en los niveles de eosinófilos cuyo estado se coligó de forma autónoma con

la letalidad. Asimismo, los niveles de eosinófilos se relacionaron propia y favorablemente con los niveles de plaquetas y dímero D, pero se vincularon de forma contraria con los niveles séricos de urea, creatinina, aspartato aminotransferasa, lactato deshidrogenasa y creatina cinasa.

**Conclusión:** La eosinopenia, si decae progresivamente, revela que los pacientes con COVID-19 pueden escalar a una enfermedad crítica y tener una alta probabilidad de muerte. De igual manera la eosinopenia se ve asociada con los biomarcadores del trastorno de coagulación, los de daño tisular en el riñón, el hígado y otros tejidos.(28)

**Chen R. et al. 2021. “Variaciones hematológicas e inmunológicas longitudinales asociadas con la progresión de los pacientes con COVID-19 en China”,** mencionan que las funciones trascendentales de los resultados hematológicos e inmunológicos en el ascenso de la enfermedad por COVID-19 siguen sin ser objetivas.

**Objetivo:** Observar los cambios dinámicos en los biomarcadores hematológicos e inmunológicos y su relación con el riesgo y los resultados de COVID-19.

**Método:** Realizaron un estudio retrospectivo que incluyó a 548 pacientes contagiados por COVID-19 con resultado aclarado (dado de alta o fallecido) de una cohorte nacional en China. Se cotejaron las variaciones transversales y longitudinales, analizando su asociación con los diferentes estados de gravedad y sus resultados.

**Resultados:** Al ingresar, los recuentos de linfocitos, subconjuntos de células T, eosinófilos y plaquetas redujeron sus valores notablemente, principalmente en pacientes graves / críticos y mortales. El incremento en el recuento de neutrófilos y la proporción de neutrófilos a linfocitos prevalecieron en los casos graves / críticos o en los no supervivientes. En el transcurso de la hospitalización, los

eosinófilos, los linfocitos y las plaquetas manifestaron una tendencia ascendente en los supervivientes, pero sobrellevaron niveles más bajos, reduciendo notablemente después en los no supervivientes. Los no sobrevivientes presentaron un nivel alto o manifestaron una tendencia al alza para los neutrófilos, IL-6, procalcitonina, dímero D, proteína amiloide A y proteína C reactiva, que se conservaron estables o expresaron una tendencia a la baja en los supervivientes. Correlación positiva entre CD8 +Se halló recuento de linfocitos y células T en los supervivientes, pero no en los no supervivientes. Un modelo de regresión de Cox multivariado sugirió que los niveles restaurados de linfocitos, eosinófilos y plaquetas serán considerados como predictores de la recuperación, por otro lado, los aumentos graduales de neutrófilos, basófilos e IL-6 se vincularon con un desenlace fatal.

**Conclusión:** El deterioro hematológico e inmunológico mostró un perfil diferente entre supervivientes y no supervivientes en pacientes con COVID-19 en diferentes estados de gravedad. Para culminar las variaciones longitudinales en estos biomarcadores pueden ser de ayuda para pronosticar la recuperación o mortalidad de un paciente.(29)

**Mao J. et al. 2021. “Los cambios hematológicos predicen el resultado clínico en pacientes recuperados con COVID-19”**

La enfermedad causada por el virus (COVID-19) se manifiesta como una neumonía recientemente identificada que ha ocasionado una pandemia mundial y se considera, con mayor certeza a medida que pasa el tiempo, como una enfermedad sistémica.

**Objetivo:** Investigaron las manifestaciones clínicas y de laboratorio de los pacientes infectados por SARS-Cov2 curados sin enfermedades hematológicas preexistentes en el Hospital No. 1 de Wuhan.

**Método:** Se tomaron a 59 pacientes varones y 68 mujeres con una edad media de 64 años, con diagnóstico de COVID-19 quienes recibieron tratamiento y se recuperaron, excluyendo a aquellos que tienen previas alteraciones hematológicas, contrastaron a estos pacientes que alcanzaron el punto final mediante un análisis estadístico univariado, mientras que aquellos que no lo alcanzaron sus datos fueron analizados mediante la prueba no paramétrica de Mann-Whitney, mediante el programa de Stata y GraphPad Prism analizaron todos los datos.

**Resultados:** La eosinopenia (37,80%), la monocitosis (51,97%), la linfocitopenia (25,20%) y la anemia (51,97%) fueron los descubrimientos hematológicos más usuales en nuestra cohorte, sobre todo en el COVID-19 en un estado grave o crítico. Los niveles de variación en leucocitos, neutrófilos, linfocitos, monocitos, eosinófilos, basófilos, plaquetas, niveles de hemoglobina, volumen corpuscular medio (MCV), y la concentración media de hemoglobina celular (MCHC) se relacionan en normalmente con la afección pulmonar, la demanda de oxígeno y el movimiento de la enfermedad. Pese a todos los cambios de los eosinófilos (final de la hospitalización-basal) (coeficientes = 10,32; IC del 95% = 1,03-19,60, P = 0.03) y basófilos (Max - Min) (coeficientes = 71.43; 95% CI = 8.55-134.31, P = 0.03) fueron predictores autónomos de recuperación tardía en el hospital por el análisis multivariado en esta muestra recuperada. Una variedad de cambios hematológicos están vinculados con la gravedad y la respuesta clínica de pacientes con COVID-19 regenerados, lo que comprueba una exploración más grande en sus mecanismos subyacentes

**Conclusión:** La disminución de eosinófilos, linfocitos y glóbulos rojos, así como una elevación de monocitos fueron hallazgos frecuentes en pacientes mejorados con este coronavirus

fueron comunes entre los casos recuperados con COVID-19 en nuestro estudio, pero la dinámica de eosinófilos y basófilos puede usarse como un indicador de recuperación retardada. Se necesitan más estudios para investigar sus mecanismos subyacentes en pacientes con COVID-19 (30) .

**Le Borgne P. et al.2021. ¿Los eosinófilos en sangre predicen la mortalidad hospitalaria o la gravedad de la enfermedad en la infección por SARS-CoV-2? Un estudio multicéntrico retrospectivo,** plantean que el sistema de atención en salud de todo el mundo ha estado batallando contra la pandemia de COVID-19 en curso. Los eosinófilos son leucocitos multifuncionales inmersos en la patogénesis de diversos procesos inflamatorios, incluyendo las infecciones virales.

**Objetivo:** Se concentraron en el valor pronóstico de la eosinopenia como marcador de riesgo de la enfermedad y letalidad en pacientes infectados con SARS-Cov-2.

**Método:** Entre el 1 de marzo y el 30 de abril de 2020, se ejecutó un estudio multicéntrico y retrospectivo sobre una cohorte de pacientes COVID-19 (enfermedad moderada o grave) que estuvieron internados tras acudir al servicio de urgencias (SU). Por tanto, el estudio de seis hospitales importantes del noreste de Francia, uno de los epicentros del brote en Europa.

**Resultados:** Se recopilaron datos de 1035 pacientes, con una diagnosis confirmada de COVID-19. Por encima de las tres cuartas partes del total (76. 2%) manifestó un perfil moderado de la enfermedad, mientras que la muestra restante (23,8%) presentó un perfil grave que demandó entrada en la unidad de cuidados intensivos (UCI). La tasa media de eosinófilos circulantes, al ingreso, varía según la gravedad de la enfermedad ( $p < 0,001$ ), no obstante, no se tuvo diferencia entre supervivientes y no

supervivientes ( $p = 0,306$ ). La eosinopenia extrema ( $= 0 / \text{mm}^3$ ) fue predictiva de la gravedad ( $\text{ORa} = 1,77$ ,  $p = 0,009$ ); sin embargo, no fue predictivo de mortalidad ( $\text{ORa} = 0,892$ ,  $p = 0,696$ ). Los espacios bajo la curva de particularidades operativas del receptor (ROC) fueron, proporcionalmente, 58,5% (IC95%: 55,3-61,7%) y 51,4% (IC95%: 46,8-56,1%) para el volumen de las tasas de eosinófilos circulantes como previsor en la gravedad de la enfermedad y letalidad de esta.

**Conclusión:** La eosinopenia es muy frecuente y, a menudo, honda en casos de infección por SARS-CoV-2 del síndrome respiratorio agudo severo. La eosinopenia no fue un premonitor útil de mortalidad; aunque, los eosinófilos indetectables ( $= 0 / \text{mm}^3$ ) se vieron predictivos respecto a la gravedad de la enfermedad en el proceso del tratamiento inicial en UCI.(32)

### 2.1.2. ANTECEDENTES NACIONALES

#### **Tapia Robles A. 2021 Linfopenia como predictor de severidad en enfermedad causada por SARS- COV-2.**

Describe que el vínculo entre la linfopenia y la gravedad en la enfermedad por COVID-19 es uno de los campos más sólidos a estudiarse inmersa en la evidencia más reciente sobre el nuevo coronavirus.

**Objetivos:** Explicar la relación entre la linfopenia y la severidad en enfermedad COVID19.

En este sentido, el equipo investigador ha realizado una exploración a nivel macro para precisar los conceptos más recientes descubiertos sobre los mecanismos patológicos en COVID-19 sobre todo en la fisiopatología detrás de la linfopenia,

**Método:** Abordaron diversos artículos y se acreditó que este nuevo coronavirus interviene en la respuesta inmunológica de los linfocitos.

**Resultados:** Encontraron que el SARS-Cov-2 influye en esta respuesta por medio de distintos mecanismos, alterando su morfología, dando como respuesta defensa inmunológica paupérrima y posterior evolución de la enfermedad hacia la severidad del mismo; fenómeno que fue investigado por numerosos autores.

**Conclusión:** Tras la revisión afirman que la linfopenia funciona como un factor predictor de severidad confiable (34).

### **2.1.3. ANTECEDENTES LOCALES**

No se encontraron antecedentes en la revisión realizada.

## **2.2.MARCO TEÓRICO**

### **2.2.1. SARS-CoV-2**

Son virus cubiertos, compuestos de ARN no fraccionado, Mono catenario y de sentido positivo, considerado un genoma magno de entre los Virus de ARN. Corresponden a la orden Nidovirales que tienen las tipologías comunes tales como: expresión génica por medio de un conjunto anidado en 3 'de diversos ARNm subgenómicos (ARNm sg), un mecanismo de transición de marco ribosómico para la expresión, un conjunto único de actividades enzimáticas, una formación de la envoltura del virión y una proteína de membrana en el virión. De acuerdo a las relaciones antigénicas, 28 especies de los coronavirus se incluyen en tres grupos.

Las especies del grupo 3 dependen del ave huésped, mientras que especies de los otros grupos ocurren en mamíferos, incluyendo ratón, rata, murciélago, vaca, perro, cerdo, caballo y humano.

Los coronavirus humanos (hCoV) se remontan a la década de 1960 con la identificación de hCoV-229E y hCoV-OC43 del tracto respiratorio y lavado nasofaríngeo de pacientes con resfriado común. Ello, sin embargo, parecía ser altamente patógeno para los humanos en principios de la década de 2000, cuando un virus, el SARS-CoV, con los rasgos característicos de las hCoV causaron un brote de síndrome respiratorio agudo severo (SARS) resultando 776 muertes con una tasa de letalidad (CFR) del 9,6%.

La información bioinformática precisa que el SARS-CoV no posee nada nuevo comparado con cualquiera de los anteriores tres grupos de coronavirus, aunque conservan características en relación con los tres grupos de coronavirus. Por lo tanto, se supone que el SARS-CoV pudo ser producido por la recombinación genética múltiple de eventos. Posteriormente, hCoV-NL63 y hCoVHKU1 ocurrieron por primera vez en 2004 y 2005, y ambos correlacionado con una forma de enfermedad respiratoria leve. El hCoVs altamente patógenos para

los seres humanos propago el brote de Oriente Medio alcanzando a consolidar el síndrome respiratorio (MERS) con 584 muertes y CFR del 36% en 2012. Al situarse la pandemia de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID19), que hasta el momento ha sido la causa de la muerte más grande en el mundo, se convirtió en un cambio significativo en la medicina del siglo XXI, tanto en el sistema de salud, la educación, y economía (35-38).

## **2.2.2. COVID-19**

### **2.2.2.1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS:**

En diciembre del año 2019, en una provincia de Hubei – China, llamada Wuhan se empezó a notificar un gran número de personas diagnosticadas con neumonías sin agente etiológico específico que indique aparentemente la sintomatología tan fugaz. El primer caso reportado fue de un ciudadano de 55 años que, al igual que la mayoría de los infectados tenía como antecedente epidemiológico el contacto con la venta de mariscos, animales vivos como murciélagos, pangolines, etc (39) . El 7 de enero del 2020, fue descubierto esta nueva variante de la familia de los coronavirus, el SARS-Cov-2, responsable de la presente infección que invade todo el tracto respiratorio. Debemos de saber que, la familia de los coronavirus ya existía desde tiempos antes de Cristo, pero que esta sería la tercera vez en la historia en la que generan un síndrome respiratorio agudo severo en el oriente, al igual que el MERS que se dio en Arabia Saudi aproximadamente en el año 2013 y el SARS COV1 que se dio también en China en el año 2002. El 11 de marzo tras su diseminación en más de 180 naciones, la OMS declara una pandemia por SARS COV2 (40) . Por otro lado, en Perú el primer caso diagnosticado fue el 05 de marzo del 2020 se trató de un joven quien días antes se encontraba por Europa y no presentó síntomas,

veinte días después de este suceso fueron reportados otros 20 casos más, tratándose de ciudadanos que habían tenido contacto con el primer caso y otros quienes asistieron a eventos con extranjeros provenientes de países con muchos casos confirmados (41-42) .

#### **2.2.2.2. EPIDEMIOLOGÍA:**

Hasta julio del presente año fueron notificados 191,281,182 casos acumulados confirmados a nivel mundial, abarcando 4,112,538 defunciones, encontrándose en América del Sur un total de 4,076,310 casos y 108,331 defunciones, siendo el continente con mayores cifras de casos y muertes(48). En nuestro país hasta la fecha se tiene un total de casos de 2,184,268, una tasa de incidencia de 6,694.88 por 100 mil habitantes, la tasa de mortalidad es de 612.0 por 100 mil habitantes, con un total de fallecidos de 199,672 infectados, concluyendo con una tasa de letalidad del 9.14%. Las ciudades que presentan el mayor número de riesgos según quintiles son Lima metropolitana (38.58%) , Arequipa (5.47%) , Callao (4.79%), La Libertad (4.20%) y Piur (4.17%) (49-50)

La susceptibilidad a adquirir la infección por este virus y la edad media de infección es de 50 años (51).

La enfermedad puede ser asintomática hasta 14 días e incluso más hasta 24 días en algunos casos, pero el ciclo medio de incubación instruido para este virus de infección es de 5,2 días, lo cual es relativamente similar a SARS y MERS. Por tanto, los pacientes que poseen un cuadro asintomático como forma de la infección y también los pacientes que durante el período de incubación asintomático pueden ser portadores transmiten la enfermedad sin conciencia (36-38)

### **2.2.2.3. FISIOPATOLOGÍA:**

Tras la llegada del SARS-Cov-2 al tracto respiratorio a través de la inhalación (52) , este virus se une con las proteínas de membrana ECA2, responsables del alto nivel de contagio por la afinidad que existe entre ambas y se vinculan mediante la proteína S con las glicoproteínas, seguido ocurre la fusión de ambas membranas e ingresa por endocitosis liberando dentro su ARN dando inicio al proceso de replicación del virus al unirse al ADN y van saliendo por exocitosis (53-55) , luego de realizar la traducción y transcripción, ocurre la “tormenta de citoquinas”, un complejo proceso resultado del proceso inflamatorio por activación de linfocitos T (53,56) .

### **2.2.2.4. PATOGÉNESIS**

En la actualidad, se han captado avances indispensables para comprender los caminos críticos del ciclo de vida del SARSCoV-2, y a pesar de tener muchos pasos enigmáticos todavía.

Una vez que el SARS-CoV-2 adquiere la célula diana, el ciclo de inoculación emprende el proceso de vinculación y entrada, que está terciado por la interacción de glicoproteínas de pico con receptor hACE2 y la siguiente membrana fusión. La encuadernación del Subunidad SARS-CoV S1 a los primos de hACE2 endocitosis de partículas de virus para constituir una vesícula de doble membrana. Entonces, la escisión del locus S2 'es mediada por la proteasa lisosomal catepsina L y la serina proteasa de la célula huésped TMPRSS2, localizando y uniéndose a hACE2. Este proceso de escisión disocia S1 de S2 y luego facilita el reordenamiento conformacional S2 con exposición del péptido de fusión hidrófobo dentro del trímero S2. Este péptido de fusión penetra la membrana celular, que inicia el evento de fusión de la membrana entre el SARS-CoV-2 y el endosoma acidificado. Mientras tanto, el cambio conformacional S2, primos de la interacción entre HR1 y HR2 en

cada monómero forma un haz enrollado en hélice anti paralelo. La formación de este trímero de horquillas trae la yuxtaposición de membranas virales y celulares más cerca, lo que resulta en fusión final y posterior liberación del núcleo viral en el citosol (36-38) .

#### **2.2.2.4.1. HIPERINFLAMACIÓN**

La interacción entre los primeros microbios patógenos y la réplica inmune postrera estimula la inflamación en el sistema respiratorio que posee múltiples citoquinas y moléculas como núcleo. La tormenta de citoquinas es la secuela de la hiperinflamación, originada por una respuesta inmune incontrolada severa al virus. Los hallazgos histopatológicos del SARSCoV-2 envuelven una consolidación bilateral, opacidad en vidrio esmerilado, formación de membranas hialinas, descamación de los neumocitos, y exudados de fibromixoides en los pulmones. Estos descubrimientos son consistentes con un difuso bilateral daño alveolar (DAD) de los pulmones, que se suscita por inflamación severa y citocinas tormenta. Por lo tanto, es ineludible entender el anti-SARS-CoV-2 mecanismos inmunes para controlar la enfermedad y desarrollar tratamientos efectivos.

El sistema inmunológico determina primordialmente la amenaza de la enfermedad. La mayor mortalidad es la tasa de COVID-19 se ha informado en pacientes ancianos con comorbilidades que comprometen la función antiviral del sistema inmunológico. Dado que este sistema inmunológico compromete respuesta no puede inhibir la replicación del virus, las vías respiratorias inferiores y los alvéolos son altamente susceptibles a la infección por el SARSCoV-2. La lesión más grave del pulmón es causada por la inflamación severa y el SDRA, en lugar de los efectos citopatológicos directos del SARS-CoV-2. Así es cómo surge que ambos innatos y la

inmunidad adaptativa estén involucradas en la inmunopatogénesis del nuevo coronavirus (37-38, 41) .

#### **2.2.2.4.2. MECANISMOS DE TRANSMISIÓN:**

Aun se están descubriendo y descartando maneras de transmisión de este nuevo virus, pero algunas aprobadas por la OMS y muchos artículos científicos son las siguientes:

a) **Por aerosol:**

Mediante gotículas de 5 micrómetros suspendidas en el aire por un tiempo aproximado entre 30 min a 3 horas. Estas pueden ser transmitidas por procedimientos médicos como intubación endotraqueal, nebulizaciones, etc.(57).

b) **Por gotículas:**

Hablamos de gotículas que miden de 5 a 10 micrómetros, las cuales a un metro se podrían contagiar al simplemente hablar, al cantar o gritar, por lo que el número de partículas de ARN de este virus depende del tamaño del espacio y la condición, ya que, a mayor espacio cerrado, mayor diseminación y contagio, todo lo contrario, en un lugar abierto (58) .

c) **Otras vías:**

Se han encontrado en muestras de heces, orina y semen. En pacientes que pasaron la enfermedad y con un resultado negativo encontraron luego de 42 días post infección restos del virus en las heces (60). Por otro lado, tenemos a la transmisión vertical, la cual sigue siendo estudiada por la poca evidencia y porque al realizar estudios de placenta, líquido amniótico, cordón umbilical e incluso leche maternas con covid19 positivo, no se encontró el virus en dichas muestras.(60)

d) **Contacto indirecto:**

Este se da cuando el ser humano tiene contacto con superficies u objetos portadores de las gotas y aerosoles ya mencionados anteriormente, como por ejemplo el plástico, el cartón, las monedas, los billetes, el metal, etc y no nos referimos que al contacto con nuestra piel se complete el contagio, pues este solo se da si estas partículas entran en contacto con nuestras mucosas, normalmente esto sucede por el poco lavado de manos y los casi nulos cuidados de higiene personal que se experimentaban antes (61).

#### **2.2.2.5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

Pueden generar desde síntomas leves hasta una evolución grave o crítica de la enfermedad, siendo este caso un porcentaje mínimo de población

Los síntomas más comunes de esta infección viral son fiebre, seguida de tos seca, fatiga y dificultad para respirar (51-52, 56, 62) . Entre manifestaciones de las vías respiratorias superiores, están la faringodinia, la congestión nasal y la rinorrea como lo más común. En otros casos graves, la neumonía viral puede causar SDRA, y también estos pacientes pueden tener importantes complicaciones como lesión cardíaca aguda (ACI), lesión renal aguda (IRA) y shock. En un estudio de 1590 pacientes con COVID-19, estas condiciones comórbidas resultaron en un peor resultado clínicos, especialmente en presencia de más de una comorbilidad (56) . Otras manifestaciones clínicas menos prevalentes incluyen dolor de cabeza, alteraciones a nivel gastrointestinal (52) , náuseas, vómitos, mialgia y artralgia, mientras que, en la forma suave de la enfermedad, se vive alteraciones en el sentido del olfato y el gusto comúnmente reportados por los pacientes, los mismos que los médicos deberán considerar como síntomas aparentes iniciales de la enfermedad.

La mayoría de los pacientes presentan alteraciones en su tomografía computarizada de tórax. Opacidades bilaterales en vidrio esmerilado (GGO), especialmente en la periferia de los pulmones, son un hallazgo común entre la mayoría de los pacientes debido a la neumonía.

Las posibles manifestaciones neurológicas se han informado en pacientes con COVID-19, como mareos, enfermedades cerebrovasculares agudas, caminata inestable, malestar y deterioro conciencia. La queratoconjuntivitis es otra clínica infrecuente, este síntoma puede aparecer en su fase inicial de COVID-19.(36–38)

#### **2.2.2.6. DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO**

El caso validado por el laboratorio fue precisado como la presencia de SARSCoV-2 en muestras respiratorias (considerando hisopados nasales y faríngeos) revelados por la cadena de polimerasa de transcriptasa inversa reacción (RT-PCR), según el protocolo establecido por la Organización mundial de la salud (36-38, 56)

Los criterios que definen gravedad son: dificultad respiratoria (frecuencia respiratoria mayor a 30 respiraciones/minuto), saturación de oxígeno menor de 93% en reposo, un  $PaO_2 / FiO_2 \leq 300$  mmHg, y la presencia de progresión radiográfica, definida como  $\geq 50\%$  de aumento de la lesión diana en el lapso de 24 a 48 horas.

#### **2.2.2.7. TRATAMIENTO:**

La literatura e investigaciones actuales no plantean terapias antivirales para la lucha contra el COVID-19 (51) el tratamiento es **sintomático** (63, 64) según la guía de práctica clínica no se recomienda el uso de antibióticos en el manejo inicial, el uso de corticoides varía según gravedad del paciente (COVID-19 severo o

crítico con uso de ventilación mecánica), tampoco se permite el uso de ivermectina, hidroxicloroquina o cloroquina, azitromicina, colchicina, remdesivir, plasma convaleciente, acetil cisteína, corticoides inhalados, antiagregantes plaquetarios y estatinas (65). Como medidas de protección y control se considera a la vacunación (51), lavado de manos con agua y jabón, mantener distancia, uso de mascarillas, cubrir boca y nariz al toser o estornudar, evitar contacto con personas que muestren síntomas (66).

El manejo según la OMS varía según el criterio de severidad de los pacientes. (67)

a) LEVE:

Se brinda un tratamiento asintomático, ya que este grupo de pacientes en su mayoría son detectados a través de actividades dentro de la telemedicina o visitas comunitarias, Se recomienda que se aíslen en sus domicilios, centros comunitarios o sanitarios. Deben recibir un manejo sintomático con antipiréticos, analgésicos, nutrición e hidratación adecuadas; mas no profilaxis antibiótica. (67)

b) MODERADO: Manejo de neumonía

Son pacientes que pueden acudir a servicios de urgencias, consultas externas o centros de atención primaria, o ser detectados durante actividades de telemedicina o de extensión comunitaria, como las visitas a domicilio. Es posible que algunos no requieran intervenciones en emergencia u hospitalización. Recomiendan estén aislados con un control de la evolución clínica (67)

c) GRAVE: Manejo de neumonía grave

Recomiendan la administración inmediata de oxigenoterapia suplementaria sea que presente o no una

saturación parcial de oxígeno menor del 90%, serán observados de cerca para seguir la evolución de la enfermedad; agregado a ello la fluidoterapia será suministrada con cautela. (67)

d) **CRÍTICO:** Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)

Estos pacientes seleccionados con COVID-19 y SDRA plantean intubación endotraqueal y ventilación mecánica invasiva considerando que estos procedimientos sean realizados por profesionales capacitados y experimentados. (67)

A su vez la OMS también lo clasifica en 3 como no grave o leve, moderado y/o grave y finalmente crítico en el cual se clasifica de igual forma de la superior; quedando que los pacientes no graves o leves son los que no tiene sintomatología clínica de importancia como para llegar a una hospitalización; en cuanto a los graves y moderados son cuando ya requieren una observación médica debido a la la presencia de neumonía y baja de saturación. Por último de categorización la fase crítica son los que necesitan de ayuda de ventilación mecánica, e intubación ya posicionándose en un área UCI.

**2.2.2.8. COMPLICACIONES:**

La mayoría de los pacientes evolucionan a una neumonía, por ello durante el progreso de la enfermedad encontramos al Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) como la principal, y en menor proporción se halla arritmias, shock, injuria renal aguda, alteración hepática y otras infecciones (56).

### **2.2.3. EOSINÓFILOS**

#### **2.2.3.1. DEFINICIÓN:**

Son células de alrededor de 12  $\mu\text{m}$  de diámetro, cuyo núcleo frecuentemente es bilobulado unidos por una delgada fibra de cromatina, también presentan un citoplasma con muchos gránulos de gran tamaño (7,8), cerca del 99% de los eosinófilos se localiza en los tejidos donde se sitúan luego de un transitorio movimiento de poco más o menos 30 minutos por la sangre, posterior a su partida de la médula ósea (56-58)

#### **2.2.3.2. CARACTERÍSTICAS:**

Forman parte del sistema inmune innato y dentro de sus funciones abarcan la defensa del organismo frente a bacterias y agresiones parasitarias además de regular la reacción de hipersensibilidad (59) Los eosinófilos tienen diferentes tipos de gránulos en su citoplasma, están los primarios, los grandes o específicos y los pequeños; el segundo grupo de gránulos a su vez contienen 4 proteínas, la proteína básica mayor (MBP) y algunas citoquinas; en la matriz poseen proteína catiónica eosinófila (ECP), peroxidasa eosinófila (EPO), neurotoxina procedente de eosinófilos (EDN) y algunas citoquinas. Los gránulos pequeños que recolectan arilsulfatasa, se ubican en los eosinófilos maduros. Cuando los eosinófilos son incitados secretan algunos mediadores derivados de membrana: Leucotrieno C4 (LTC4), leucotrieno B4, 15-HETE y PAF (59-61).

#### **2.2.3.3. EOSINOFILOPOYESIS**

Existen 3 citocinas que alcanzan a incitar el desarrollo de los eosinófilos en la médula ósea. El elemento estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM – CSF), La interleucina IL-3 y la IL 5 promueven la eosinofilopoyesis. A diferencia de la IL 3 y el GM – CSF que del mismo modo originan el desarrollo de otras líneas

celulares, la IL 5 solo promueve la evolución y la diferencia terminal de los eosinófilos.

La IL 5 la esquematizan las células linfáticas innatas del tipo 2, linfocitos T CD 8, células citolíticas naturales (NK) y otros leucocitos, incluidos los propios eosinófilos. La IL 5 es un producto citocínico definitorio de los linfocitos T CD4 cooperadores 2 (Th2). La síntesis de la IL5 por los linfocitos Th2 es la promotora de la eosinofilia que se visualiza en las respuestas inmunitarias influidas por los linfocitos T cooperadores 2 (Th2) propias de las infecciones helmínticas y los procesos alérgicos.

La eosinofilopoyesis demanda alrededor de una semana. En la médula ósea permanece contenida una reserva de eosinófilos maduros. La IL 5 sola y combinada con la quimiocina eotaxina 1 (CCL11) libera precipitadamente esta reserva de eosinófilos maduros a la circulación para aumentar de forma aguda la eosinofilia sanguínea y facilitar la incorporación de los eosinófilos hacia las zonas de inflamación. Los eosinófilos sanguíneos circulan por un espacio medio de 8 a 18 horas aproximadamente. Los eosinófilos desertan la circulación y se reubican en los tejidos, primordialmente en aquellos que disponen de interfaces mucosas con el mundo externo como el tubo digestivo y las vías genitourinarias inferiores. No obstante, se desconocen los mecanismos que rigen el alojamiento de los eosinófilos en los tejidos mucosos, quimiocina eotaxina 1 interviene en el desplazamiento de los eosinófilos al tubo digestivo, mas no a las vías respiratorias.

Los eosinófilos existen más tiempo que los neutrófilos y seguramente subsisten en los tejidos durante varias semanas. Son básicamente células que habitan en los tejidos: como se ha alcanzado mostrar en roedores por cada eosinófilos vigente en la circulación hay 300-500 en los tejidos (43, 60, 62)

#### **2.2.3.4. RECUENTO PERIFÉRICO**

Generalmente los valores varían según el estado del paciente, sin embargo, se tomará en cuenta como elevada un valor por encima de 500 células / microL , dicha elevación puede clasificarse en leve moderada y grave, teniendo de 500 a 1500 células / microL, de 1500 a 5000 células / microL y más de 5000 células / microL respectivamente (38) .

Dichos valores elevados laboratorialmente se define como eosinofilia, y los mecanismos de producción incluyen expansión policlonal por sobreproducción de interleucina 5 o en contextos de neoplasias mieloides, infecciones parasitarias, alteraciones por alergias, insuficiencia suprarrenal y reacciones causadas por determinados fármacos como penicilinas, AINES, cefalosporinas, etc (53).

#### **2.2.3.5. EOSINOFILOS COMO MARCADOR DE INFLAMACIÓN**

Los eosinófilos, por medio de sus enzimas, consiguen neutralizar agentes de inflamación como la histamina, la sustancia de reacción lenta de anafilaxis (SRS-UN) y el factor activador plaquetario (PAF). Además, los eosinófilos ejecutan funciones definidas durante la infección parasitaria ya que logran causar daño en los parásitos, y otros cuerpos extraños (49, 52) .

#### **2.2.3.6. FISIOPATOLOGÍA DE EOSINÓFILOS CON COVID-19**

Se ha descrito una respuesta inmune antiviral de eosinófilos contra algunos virus respiratorios, incluido el virus respiratorio sincitial e influenza. Los eosinófilos expresan numerosos receptores tipo toll (TLR), incluidos los que participan en el reconocimiento viral, como TLR-3, TLR-7 y TLR-9. También producen óxido nítrico (NO) por la NO sintasa inducible, que inhibe la replicación viral a través de varios mecanismos. (5)

## **2.2.4. LINFOCITOS**

### **2.2.4.1. DEFINICIÓN:**

Tipo de glóbulo blanco que se forma en el la médula ósea del cuerpo, se caracteriza por tener un núcleo de aspecto redondeado que contiene cromatina gruesa y un citoplasma comúnmente de color azul pálido, puede o no poseer gránulos (10, 40, 45).

### **2.2.4.2. CLASIFICACIÓN:**

Se clasifican en linfocitos B, quienes fabrican anticuerpos y los linfocitos T, que se encargan de contribuir con la destrucción de células tumorales y a inspeccionar las respuestas inmunitarias (11) .Un linfocito es un tipo de glóbulo blanco. Los linfocitos B poseen dos funciones elementales en el sistema inmunitario: ejercen su función como células productoras de anticuerpos y a su vez como células presentadoras de antígeno altamente eficiente, especialmente del antígeno que detecta su BCR. La mayoría de los 105 antígenos identificados por las células B son de tipo proteico, pero además pueden interaccionar con polisacáridos. En este tipo de contactos -BCR-antígeno proteico- el reconocimiento antigénico tiene lugar cuando la proteína que se muestra en su forma nativa; esto se identifica en la estructura tridimensional de la molécula. En estos 105 linfocitos B difieren de los 105 T, que no tiene la capacidad de reconocer antígeno nativo. Una vez que se origina la interacción con el antígeno, la célula B puede activarse y se emprende la marcha de una respuesta inmune humoral. Pero para ello es preciso que adopte señales solubles y contactos de un linfocito T que examine el mismo antígeno. La célula B debe, por tanto, exteriorizar el antígeno a las células T y

promover una contestación de tipo celular. La presentación de antígeno supone la interrelación inicial con él en su forma nativa y su posterior interiorización y procedimiento, para que al finalizar, exponga sus fracciones en la membrana vinculados a las moléculas MHC de clase II (55).

#### **2.2.4.3. LINFOPOYESIS**

El procedimiento de linfopoyesis da inicio con la distinción de la HSC, DR positiva, a precursor linfoide CD10, CD38, DR, TdT, y tiene lugar en los órganos linfoides primarios. Las *stem cells* como precursor de los linfocitos T migran, imantadas químicamente, al timo y allí se diversifican, crecen y se escogen. Del timo salen linfocitos T intachablemente maduros. La diferenciación de los linfocitos B inicia en el hígado fetal a partir de una célula stem cell linfoide, sin embargo, de forma anticipada el sitio de diferenciación es remplazado por la médula ósea que cambia desde este momento y por el resto de la vida adulta del organismo en el centro principal de madurez de células B. Se calcula que el 75% de las linfocitos tipo B que están madurando en la médula ósea son apartadas por activación de un proceso de fallecimiento celular proyectado, seleccionándose solo aquellas células B con reordenamientos productivos en sus genes para las inmunoglobulinas. Los otros clones B reactivos son posteriormente eliminados en el bazo y en la misma médula ósea. El proceso de maduración de células B desde la célula stem linfoide involucra la aparición y desvanecimiento de distintos marcadores fenotípicos. Solo el linfocito B maduro pronuncia en su membrana IgM IgD, es DR positivo y exhibe las moléculas CD19, CD20, CD21, CD22 Y CD23. Estos linfocitos B maduros migran a los órganos linfoides secundarios donde entran en contacto con los antígenos para los que son específicos activándose y diferenciándose posteriormente a células de memoria

o células plasmáticas. La diferenciación de linfocitos B solicita también la asistencia de mediadores solubles como IL-7, IL-3 y l-bcgf son importantes en las primeras etapas de la maduración. Otras interleucinas (IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6,) son primarias en otras fases del proceso (41, 43) .

#### **2.2.4.4. RECUENTO PERIFÉRICO**

La fórmula establecida para determinar el recuento periférico de linfocitos es: % de linfocitos por el total de leucocitos y el resultado de este será dividido entre 100 , correspondiendo al 20-40% de la línea blanca dentro del recuento sanguíneo periférico(41, 43, 45) .

Los valores absolutos establecidos como normales se encuentran por encima de 1500 células por microlitro de sangre ( $1,5 \times 10^9$  por litro) en los adultos. Una reducción de éste se denominará linfopenia con un recuento total de linfocitos  $< 1.000/\text{mcL}$  ( $< 1 \times 10^9/\text{L}$ ) en adultos; mientras que el aumento de este se denomina linfocitosis. Cuando estos exceden las 4000 células por microlitro de sangre ( $4,0 \times 10^9$  por litro) en los adultos. (41, 43, 45)

#### **2.2.4.5. LINFOCITOS COMO MARCADOR DE INFLAMACIÓN**

Las reacciones inflamatorias emergen como consecuencia de unas interacciones bidireccionales dilatadas entre los macrófagos, los linfocitos T y otras células inmunitarias.

Los linfocitos T sobre todos IFN, y otras señales formadas por estos linfocitos tales como las citocinas activan los macrófagos provocando que estas células centrales generen una inflamación crónica. De igual manera influye la estimulación inmunitaria innata constante por los receptores de tipo toll, entre otros.

A su vez estos macrófagos se suponen activados por la vía clásica M1 (en diferencia con los activados por la vía alterna (M2), que tiene un rol destacado en la reparación de los tejidos.

Los linfocitos T son activados por los antígenos de las proteínas de los microorganismos y las sustancias químicas ambientales (en ocasiones se ensamblan a las proteínas propias y las transforman) y los auto antígenos (en las enfermedades auto inmunitarias). Los macrófagos y las células dendríticas manifiestan estos antígenos a los linfocitos T dando respuesta a señales concebidas por ellos. Los sub grupos de linfocitos T ACTIVADOS construyen muchas citoquinas que fomentan la inflamación:

- IFN – Activa los macrófagos.
- IL – 5 Activa los eosinófilos.
- IL – 17 Estimula la creación de quimiocinas que incorporan a los neutrófilos.
- TNF Activa las células endoteliales y fomenta el alistamiento de leucocitos (como en la inflamación aguda).
- Otras células de altas reacciones inflamatorias crónicas son las células plasmáticas. Cuando surgen episodios súper puestos de inflamación aguda, también puede haber incontables neutrófilos (41, 43) .

## **2.2.5. ÍNDICE EOSINÓFILOS / LINFOCITOS (ELR)**

### **2.2.5.1. DEFINICIÓN:**

Es el cociente entre el número absoluto de eosinófilos y el recuento de linfocitos, es considerado como un marcador de inflamación (4,5)

### **2.2.5.2. ELR COMO MARCADOR DE INFLAMACIÓN:**

Artículos lo determinan como biomarcador novedoso aplicado en patologías respiratorias y malignas (46), puede indicar la actividad de agresiones inflamatorias y agregado a ello como marcador

pronóstico para pacientes con diagnóstico de COVID-19 y que evalúan cuan efectivo puede o no ser el tratamiento, indica también la del proceso inflamatorio en pacientes que consumen tabaco si se encuentra un valor elevado, se ha establecido que un valor elevado podría indicar menos probabilidad de supervivencia general en pacientes con cáncer de endometrio y finalmente se ha correlacionado con una supervivencia a largo plazo en pacientes con cáncer de páncreas limitado a una porción de este y que reciben radioterapia (5), otro estudio afirma que existe correlación entre este índice con el manejo del asma con Omalizumab, por el importante predictor de la respuesta a esta terapéutica (47).

**2.2.5.3. GEORGAKOPOULOU V. ET AL. 2021 : “EL IMPACTO DE LOS RECUENTOS DE EOSINÓFILOS PERIFÉRICOS Y LA RELACIÓN DE EOSINÓFILOS A LINFOCITOS (ELR) EN EL CURSO CLÍNICO DE LOS PACIENTES CON COVID-19: UN ESTUDIO RETROSPECTIVO”**

En el presente estudio que incluyó a 96 pacientes hospitalizados con COVID-19, clasificados en moderados a severos y casos críticos hallaron el ELR. Concluyendo que los recuentos más bajos de eosinófilos y ERL podrían predecir negativamente los resultados en pacientes con COVID-19, cabe precisar que no brindan puntos de corte explícitos para clasificar este índice en aumentado, normal o disminuido, sin embargo, brindan un valor medio de ELR de  $0,026 \pm 0,030$  en pacientes con enfermedad moderada a grave y  $0,032 \pm 0,029$  en pacientes intubados ( $p= 0,370$ ). (5)

### **3. CAPÍTULO III**

#### **3.1.HIPÓTESIS, VARIABLES Y DEFINICIONES OPERACIONALES**

##### **3.1.1. HIPÓTESIS GENERAL**

Existe relación entre el índice eosinófilo / linfocito (ELR) y el grado de severidad en pacientes COVID-19 atendidos en el Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud – Tacna, 2020.

##### **3.1.2. HIPÓTESIS ESPECÍFICAS**

- Existe diferencia en el recuento de eosinófilos, linfocitos e índice ELR, según el grado de severidad en pacientes COVID-19, del Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud – Tacna, 2020.
- Existe diferencia en el recuento de eosinófilos, linfocitos e índice ELR, según el estado de intubación en pacientes COVID-19, del Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud – Tacna, 2020.
- Existe diferencia en el recuento de eosinófilos, linfocitos e índice ELR, según la mortalidad por COVID-19, del Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud – Tacna, 2020.
- Existe diferencia en el recuento de eosinófilos, linfocitos e índice ELR, según la estancia hospitalaria en pacientes COVID-19, del Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud – Tacna, 2020.

### 3.2. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLES	INDICADOR	CATEGORÍA	ESCALA
Índice eosinófilos / linfocitos	Razón eosinófilos y linfocitos	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ELR</li> </ul>	Razón
Grado de severidad	Criterios de severidad presentados por el paciente	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Leve</li> <li>● Moderado/Grave</li> <li>● Crítico</li> </ul>	Ordinal
Recuento periférico de eosinófilos	Sysmex XN1000	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Células / L</li> </ul>	Razón
Recuento periférico de linfocitos	Sysmex XN1000	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Células / L</li> </ul>	Razón
Características clínicas	Intubación	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Sí</li> <li>● No</li> </ul>	Nominal
	Mortalidad	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Sí</li> <li>● No</li> </ul>	Nominal
	Mortalidad en pacientes intubados	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Sí</li> <li>● No</li> </ul>	Nominal
	Estancia hospitalaria	<ul style="list-style-type: none"> <li>● &gt; 21 días</li> <li>● &lt; 21 días</li> </ul>	Nominal

## **4. CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN**

### **4.1.DISEÑO**

Epidemiológico, no experimental.

### **4.2.NIVEL DE INVESTIGACIÓN**

Relacional. - de análisis estadístico bivariado, cuantifica la relación entre las variables de estudio mediante una prueba estadística

### **4.3.TIPO DE INVESTIGACIÓN**

- Observacional. - sin intervención del investigador.
- Transversal. - una sola medición.
- Retrospectivo. - datos que se obtienen de registros preexistentes.
- Analítico. – con más de una variable.

### **4.4.ÁMBITO DE ESTUDIO**

El estudio se realizó en el Hospital III Daniel Alcides Carrión de EsSalud Tacna, del cual se recolectaron los datos del servicio de patología clínica y anatomía patológica del área COVID del mismo hospital correspondientes al año 2020.

El Hospital III Daniel Alcides Carrión - ESSALUD de Tacna, se ubica en el sur del Perú, con una población aproximada de 286,240 habitantes, a una altura de 562 msnm, cuenta con los servicios de consultorios externos, hospitalización, emergencia, unidad de cuidados intermedios, unidad de cuidados intensivos, sala de operaciones, etc. con el objetivo de brindar atención de salud conjunta, orientada a la población asegurada. Asimismo, cuenta con Departamentos médicos, entre las que se encuentra el Departamento de Ayuda al Diagnóstico y Tratamiento al cual tiene adscrito el servicio de

Patología Clínica y Anatomía patológica, este último será el área de recolección de datos, específicamente el área de Hematología Clínica.

#### **4.5. POBLACIÓN Y MUESTRA**

##### **POBLACIÓN**

Historias clínicas de pacientes mayores de edad con diagnóstico de COVID-19, confirmado con prueba molecular o de antígeno atendidos en el Hospital III Daniel Alcides Carrión – Red Asistencial EsSalud – Tacna, 2020.

##### **MUESTRA**

No aplica.

#### **4.6. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Historias clínicas de todos los pacientes mayores de edad con diagnóstico de COVID-19, que acudan al servicio de Patología Clínica y Anatomía Patológica para realizarse hemograma completo, entre los meses de marzo a diciembre del 2020.

#### **4.7. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Historias clínicas de pacientes con diagnóstico de COVID-19, con antecedentes de trastornos o enfermedades que se manifiesten con linfopenia o linfocitosis.

- Historias clínicas de pacientes con diagnóstico de COVID-19, con antecedentes de trastornos o enfermedades que se manifiesten con eosinopenia o eosinofilia.

#### CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Historias clínicas de pacientes con diagnóstico de COVID-19, con resultados de recuento de linfocitos y eosinófilos por debajo del límite de detección del equipo automatizado de hematología.

#### **4.8. INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

Técnica de documentación; corresponden a los estudios de tipo retrospectivos donde es la única forma disponible de recolectar información. Las investigaciones basadas en la documentación no cuentan con instrumentos de medición, mientras que sí cuentan, con ficha de recolección de datos donde se copió la información de interés que fue previamente registrada.

Ficha electrónica de recolección de datos; se utilizó una hoja de cálculo electrónico (Excel) para ingresar los datos de las variables de estudio y construir una base de datos primaria según el registro recolectado del área de Hematología clínica del servicio de Patología Clínica y Anatomía Patológica. La información de las características sociodemográficas se recolectó en la misma ficha de recolección de datos. (Ver anexo 01)

## **5. CAPÍTULO V: PROCEDIMIENTOS DE ANÁLISIS DE DATOS**

### **5.1.PROCEDIMIENTO DE COLECTA DE DATOS**

Previa resolución de autorización de parte de la gerencia de la Red Asistencial EsSalud Tacna, se coordinó con el jefe (a) del servicio de Patología Clínica y Anatomía Patológica y el coordinador (a) del área de Hematología Clínica del Hospital III Daniel Alcides Carrión EsSalud – Tacna, para que se brinden las facilidades que permita alcanzar una recogida de información fiable y veraz, asimismo se informó sobre los objetivos y procedimientos de investigación así como los criterios de inclusión, exclusión y eliminación del presente trabajo de investigación.

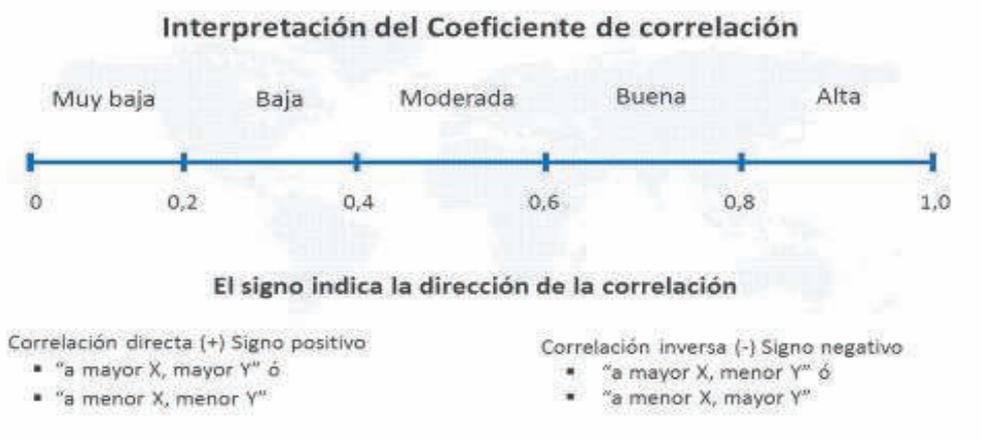
### **5.2.PROCESAMIENTO DE DATOS**

Los datos que se consideraron son: recuento de linfocitos, recuento de eosinófilos y las variables sociodemográficas (sexo y edad) de los pacientes con COVID-19, que acuden al servicio de Patología Clínica y Anatomía Patológica del Hospital III Daniel Alcides Carrión de EsSalud - Tacna, entre los meses de marzo a diciembre del 2020, con los datos obtenidos se realizaron los siguientes procedimientos:

1. Los datos de forma general se ingresaron en un programa informático orientado al procesamiento de texto (Word).
2. Se elaboró una base de datos digital en un programa informático de hoja de cálculo electrónico con los datos de los pacientes (Excel).
3. Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el software estadístico IBM SPSS Statistics V25.0, de donde se obtuvieron los estadísticos descriptivos (medidas de tendencia central y de dispersión) del recuento de linfocitos, recuento de eosinófilos y demás variables cuantitativas.
4. Para determinar la correlación y la fuerza de la correlación se utilizará el test estadístico de correlación de Spearman. Asimismo, para determinar la diferencia en cada una de las características de la variable sociodemográfica

de la población estudiada, se utilizará el test estadístico de la U de Mann – Witney debido a hallarse valores anormales como el sexo e intubación se uso esta prueba no parametrica para asociar una variable numérica con dos grupos independientes (para las variables dicotómicas) y ANOVA de un factor (para las variables politómicas).

5. Para el diseño de tablas y gráficas se utilizó un programa informático de hoja de cálculo electrónico (Excel).
6. Con los datos obtenidos se elaboraron tablas que se ajusten a los objetivos del estudio, la fuerza de la correlación se interpretó con el coeficiente de correlación de acuerdo la siguiente escala de interpretación:



### 5.3.ASPECTO ÉTICO

#### **Compromiso**

Me comprometo a respetar la veracidad, confiabilidad y la confidencialidad de los resultados sobre el recuento de linfocitos y el recuento de eosinófilos, de los pacientes con COVID-19, que acuden al servicio de Patología Clínica y Anatomía Patológica del Hospital III Daniel Alcides Carrión de EsSalud - Tacna, 2020.

#### **Bioseguridad**

Se consideraron los más altos estándares de bioseguridad establecido por el Ministerio de Salud (MINSA) para evitar complicaciones de infección de SARS-COV-2 en el momento de la recolección de datos del sistema de registro de resultados del área de Hematología Clínica del servicio de Patología Clínica y Anatomía Patológica del Hospital III Daniel Alcides Carrión de EsSalud - Tacna.

**Permisos o autorización institucional:**

Se solicitó el visto bueno del jurado dictaminador determinado por la Universidad Privada de Tacna (UPT), para la elaboración del presente trabajo de investigación. Posteriormente la UPT emitirá la resolución de autorización de desarrollo del presente estudio.

El estudio se realizó en el Hospital III Daniel Alcides Carrión de EsSalud - Tacna, por lo que se solicitó la autorización al área de capacitación que, a su vez, solicitará opinión favorable a su unidad de investigación, siendo la gerencia de la Red Asistencial EsSalud – Tacna quien emitió la resolución que autorizó la realización y acceso a los registros necesarios para alcanzar los objetivos del presente trabajo de investigación.

## 6. RESULTADOS

**Tabla 1.** Características generales de los pacientes con diagnóstico de COVID – 19 atendidos en el Hospital III Daniel Alcides Carrión EsSalud Tacna – 2020.

<b>Características generales</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Sexo</b>		
Masculino	339	72,0
Femenino	132	28,0
<b>Área de hospitalización</b>		
Emergencia	24	5,1
Shock trauma	81	17,2
UCI	115	24,4
Medicina	251	53,3
<b>Estancia hospitalaria</b>		
Estancia hospitalaria	442	93,8
Estancia hospitalaria prolongada	29	6,2
<b>Pacientes intubados</b>		
No	223	47,3
Si	248	52,7
<b>Mortalidad</b>		
No	295	62,6
Si	176	37,4
<b>Mortalidad en pacientes intubados</b>		
No	311	66,0
Si	160	34,0
<b>Severidad de COVID - 19</b>		
Moderado/severo	275	58,4
Crítico	196	41,6
<b>Total</b>	<b>471</b>	<b>100,0</b>

El 72% de los participantes era de sexo masculino y el 28% de sexo femenino; por otro lado, el 5,1% estaba en el servicio de emergencia, el 17,2% en shock trauma, el 24,4% en la UCI y el 53,3% en el servicio de medicina; en relación a la estancia hospitalaria, el 93,8% tenía una estancia menor a 21 días y el 6,2% su estancia era prolongada (mayor a 21 días); además, el 47,3% de los pacientes no fueron intubados y el 52,7% si; el 37,4% de los pacientes fallecieron y el 34% fueron intubados y fallecieron. También podemos indicar que el 58,4% de los pacientes tuvieron COVID – 19 entre moderado y severo y el 41,6% fueron pacientes críticos.

**Tabla 2.** Distribución del recuento de células blancas por litro de los pacientes con diagnóstico de COVID – 19 atendidos en el Hospital III Daniel Alcides Carrión EsSalud Tacna – 2020.

<b>Recuento de células blancas (cel./L)</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Recuento de eosinófilos</b>		
Eosinopenia	405	86,0
Normal	61	13,0
Eosinofilia	5	1,1
<b>Recuento de linfocitos</b>		
Linfopenia	267	56,7
Normal	200	42,5
Linfocitosis	4	0,8
<b>Total</b>	<b>471</b>	<b>100,0</b>

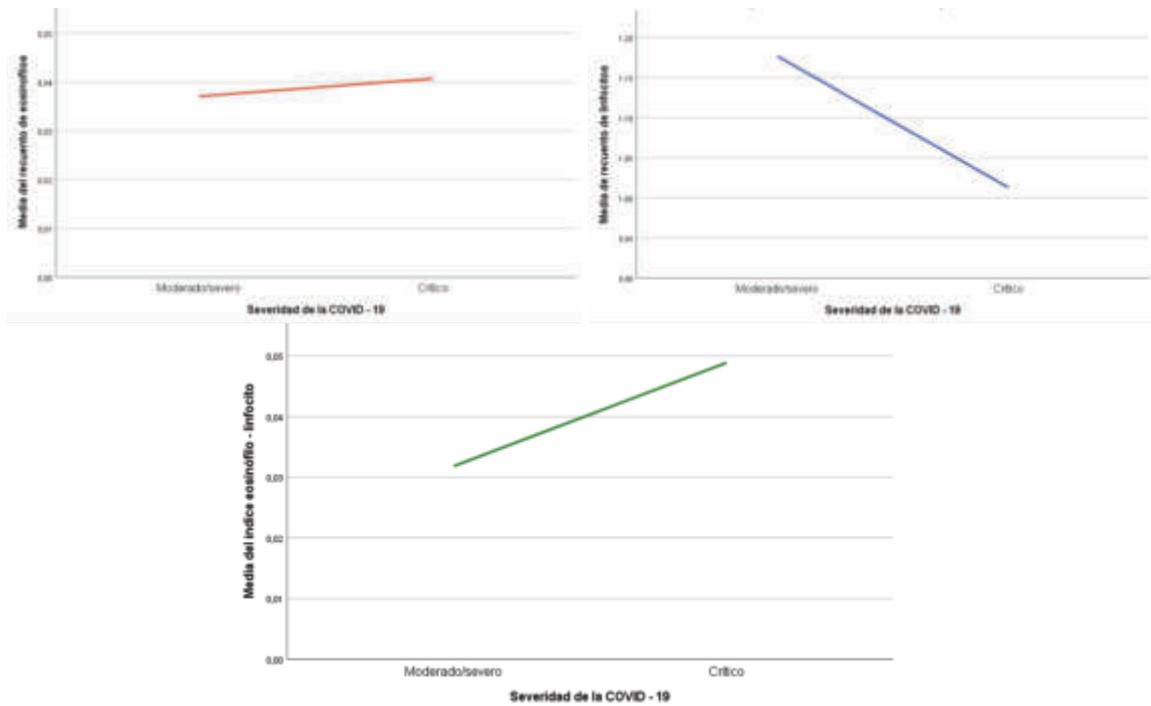
Los eosinófilos estuvieron bajos en el 86% de los casos, normales en el 13% y elevados en el 1,1%; los linfocitos estuvieron bajos en el 56,7% de los casos, normales en el 42,5% y altos en el 0,8%.

**Tabla 3.** Medidas de tendencia central y de dispersión de las variables cuantitativas de los pacientes con diagnóstico de COVID – 19 atendidos en el Hospital III Daniel Alcides Carrión EsSalud Tacna – 2020.

<b>Variables cuantitativas</b>	<b><math>\bar{x}</math> / p50</b>	<b>SD / p25 – p75</b>
Edad*	61,07	14,86
Estancia hospitalaria**	7	4 – 11
Recuento de eosinófilos**	0,01 x 10 <sup>9</sup>	0,01 x 10 <sup>9</sup> – 0,02 x 10 <sup>9</sup>
Recuento de leucocitos**	0,94 x 10 <sup>9</sup>	0,63 x 10 <sup>9</sup> – 1,29 x 10 <sup>9</sup>
Índice eosinófilo - linfocito**	0,018	0,012 – 0,030

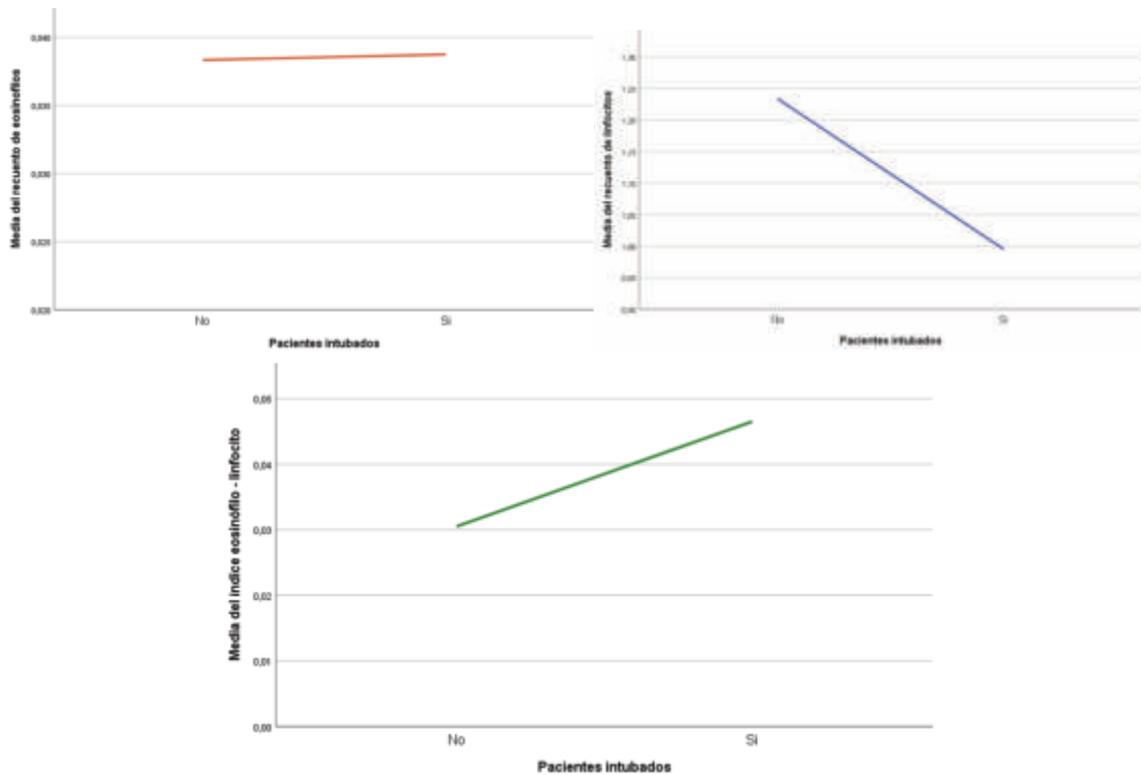
\*Variables expresadas en media y desviación estándar ( $\bar{x}$  y SD). \*\*Variables expresadas en mediana y rango intercuartílico (p50 y p25 – p75).

Respecto a la edad la media fue de 61,07 años y su desviación estándar de  $\pm 14,86$  años; la estancia hospitalaria tuvo una mediana de 7 días y un rango intercuartílico de 4 a 11 días; el recuento de eosinófilos expresado en células por litro multiplicado por 10<sup>9</sup>, tuvo una mediana de 0,01 y un rango intercuartílico de 0,01 a 0,02; en las mismas unidades el recuento de linfocitos tuvo una mediana de 0,94 y un rango intercuartílico de 0,63 a 1,29; finalmente el índice eosinófilo – linfocito tuvo una mediana de 0,018 y un rango intercuartílico de 0,012 a 0,030.

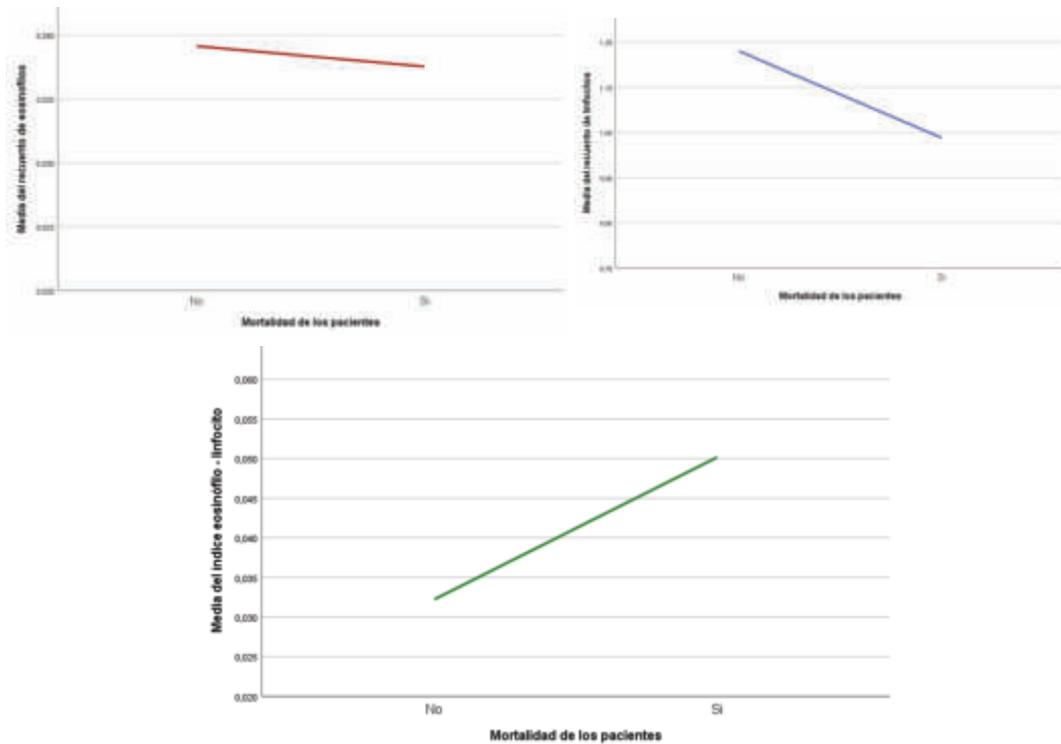


**Gráfico 1.** Distribución de la media del recuento de eosinófilos y linfocitos y el índice eosinófilo – linfocito según grado de severidad de COVID – 19 de los pacientes con diagnóstico de COVID – 19 atendidos en el Hospital III Daniel Alcides Carrión EsSalud Tacna – 2020.

La media del recuento de eosinófilos va de 0,037 a 0,041 dependiendo si el paciente está con COVID – 19 moderado/severo o crítico; del recuento de linfocitos va entre 1,18 a 1,01 y la media del índice eosinófilo – linfocito va de 0,03 (COVID moderado/severo) a 0,05 (COVID crítico).

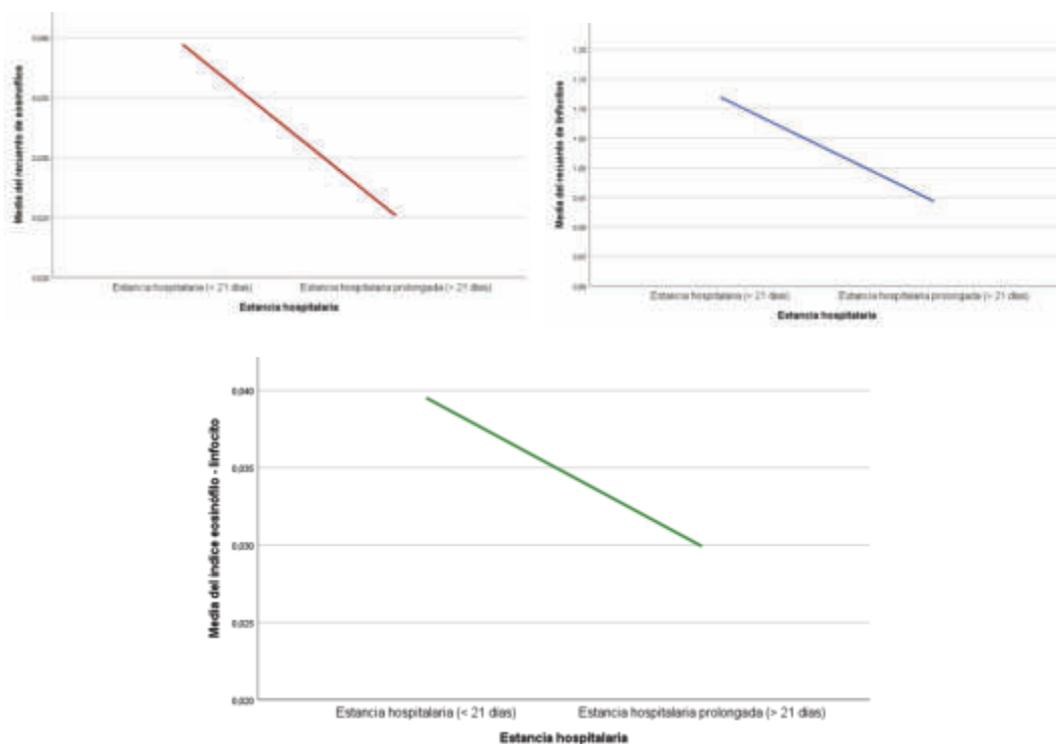


La media del recuento de eosinófilos va de 0,038 a 0,039 dependiendo si el paciente está intubado o no; del recuento de linfocitos va entre 1,23 a 1,00 y la media del índice eosinófilo – linfocito va de 0,03 (paciente no intubado) a 0,05 (paciente intubado).



**Gráfico 3.** Distribución de la media del recuento de eosinófilos y linfocitos y el índice eosinófilo – linfocito según la condición de paciente fallecido o no en los pacientes con diagnóstico de COVID – 19 atendidos en el Hospital III Daniel Alcides Carrión EsSalud Tacna – 2020.

La media del recuento de eosinófilos va de 0,039 a 0,038 dependiendo si el paciente no había o sí; del recuento de linfocitos va entre 1,18 a 0,99 y la media del índice eosinófilo – linfocito va de 0,032 (paciente no fallecido) a 0,050 (paciente fallecido).



**Gráfico 4.** Distribución de la media del recuento de eosinófilos y linfocitos y el índice eosinófilo – linfocito según la estancia hospitalaria de los pacientes con diagnóstico de COVID – 19 atendidos en el Hospital III Daniel Alcides Carrión EsSalud Tacna – 2020.

La media del recuento de eosinófilos va de 0,039 a 0,025 dependiendo si el paciente tubo una estancia hospitalaria menor o mayor a 21 días; del recuento de linfocitos va entre 1,12 a 0,94 y la media del índice eosinófilo – linfocito va de 0,040 (paciente con menos de 21 días hospitalizado) a 0,030 (paciente con más de 21 días hospitalizado).

**Tabla 4.** Correlación del índice eosinófilo – linfocito con la estancia hospitalaria, recuento de eosinófilos y recuento de linfocitos según la Rho de Spearman de los pacientes con diagnóstico de COVID – 19 atendidos en el Hospital III Daniel Alcides Carrión EsSalud Tacna – 2020.

<b>Correlaciones con el índice eosinófilo - linfocito</b>	<b><math>\rho</math> de Spearman*</b>	<b><i>p</i></b>
Estancia hospitalaria	- 0,07	0,131
Recuento de eosinófilos	- 0,34	< 0,001
Recuento de linfocitos	0,60	< 0,001

\*Se utiliza esta prueba estadística por tener las variables evaluadas distribución no normal (según prueba de Kolmorov - Smirnov)

El índice eosinófilo – linfocito tiene una correlación inversa, muy baja y no significativa con la estancia hospitalaria, una correlación inversa, baja y muy significativa con el recuento de eosinófilos y una correlación directa, buena y muy significativa con el recuento de linfocitos.

**Tabla 5.** Significancia estadística de la Prueba de la U de Mann – Whitney en relación al recuento de eosinófilos, recuento de linfocitos e índice eosinófilo - linfocito de los pacientes con diagnóstico de COVID – 19 atendidos en el Hospital III Daniel Alcides Carrión EsSalud Tacna – 2020.

<b>Prueba de la U de Mann - Whitney</b>	<b><i>p</i></b>
<b>Grado de severidad de COVID – 19</b>	
Recuento de eosinófilos	0,017
Recuento de linfocitos	< 0,001
Índice eosinófilo - linfocito	0,034
<b>Intubación del paciente</b>	
Recuento de eosinófilos	0,035
Recuento de linfocitos	< 0,001
Índice eosinófilo - linfocito	0,016
<b>Mortalidad del paciente</b>	
Recuento de eosinófilos	0,006
Recuento de linfocitos	< 0,001
Índice eosinófilo - linfocito	0,006
<b>Estancia hospitalaria</b>	
Recuento de eosinófilos	0,930
Recuento de linfocitos	0,546
Índice eosinófilo - linfocito	0,820

Se consideró un valor *p* significativo menor a 0,05 y se utilizó la prueba estadística de la U de Mann – Whitney por ser las variables de distribución no normal. Las variables numéricas (recuento de eosinófilos, recuento de linfocitos e índice eosinófilo - linfocito) resultaron significativas ( $p < 0,05$ ) y muy significativas ( $p < 0,001$ ) con el grado de severidad de la COVID – 19, la condición de paciente intubado y la mortalidad del paciente; no siendo así para la estancia hospitalaria.

## 7. DISCUSIÓN

Hacia finales del año 2019, un brote de una neumonía en China nunca hizo presagiar lo que meses después se convertiría en la pandemia de la COVID – 19; recursos, personal de salud, camas hospitalarias, ventiladores mecánicos, incluso mascarillas y demás equipos de protección personal; todo era insuficiente para combatir dicha enfermedad. La novel enfermedad también carecía de marcadores que puedan “poner en alerta” al personal de salud tratante sobre el probable curso que dicha evolución iba a tomar, las investigaciones sugirieron de manera poco concluyente algunos marcadores inflamatorios que podrían cumplir esta función.

El análisis de cocientes que un simple hemograma puede ofrecernos resultaba muy útil e imprescindible para afrontar las diferentes olas de la COVID – 19, es así que el análisis de la variación de los eosinófilos y linfocitos (tomando como punto de referencia que se encuentran normales previos a la infección) y el cociente de sus valores absolutos ofrece una rápida evaluación de un probable curso de la enfermedad. Es por ello, que la presente investigación trabajó con los pacientes atendidos en el Hospital III Daniel Alcides Carrión con diagnóstico de COVID – 19 y el tamaño poblacional fue de 471 pacientes. Esto es similar a los pacientes evaluados por Chen R (29) quien evaluó en su estudio 548 sujetos; pero existen trabajos como el de Yan B (28) que trabaja con 190 pacientes. Por otro lado, estudios como el de Mateos M (27) en el que se trabaja con 9649 pacientes y en varias sedes de análisis.

La población estudiada fue en más del 70% varones; con una media de edad de 61,07 años; además, uno de cada cinco pacientes fue ingresados a la unidad de cuidados intensivos y más del 50% fueron intubados, casi el 10% tuvo una estancia hospitalaria mayor a 21 días. Por otro lado, dos de cada cinco personas fallecieron en el año 2020 y la misma proporción de pacientes tuvieron COVID – 19 crítico. En este punto podemos mencionar estudios como el de Mateos M (27) con mayor proporción de varones también, pero se encontró también el trabajo de Mao J (30) con más mujeres; en relación a la edad este mismo estudio trabaja con población

mayor a la de nuestra investigación (media de edad de 64 años). En cuanto a la mortalidad y gravedad de la enfermedad Le Borgne (32) reporta sólo 23,8% (aproximadamente la mitad que reporta la presente investigación).

De las características laboratoriales el recuento de eosinófilos estuvo en más del 85% alterado y el recuento de linfocitos fue bajo en casi el 60% de los pacientes; lo cual demuestra la precoz alteración que sufren estos pacientes en un examen rutinario como lo es el hemograma.

Al no tener puntos de corte establecidos para el índice eosinófilo – linfocito (ELR) se trabajó el análisis del presente estudio con la media del mismo y la media del recuento de eosinófilos y linfocitos. Se analizaron las medias de estas variables en los pacientes según su severidad; los que tuvieron COVID – 19 crítico tuvieron una media más elevada de eosinófilos y ELR, pero más baja de linfocitos. En relación a la condición de paciente intubado, las medias del recuento de eosinófilos y el ELR fueron también más altas y la media del recuento de linfocitos más baja (en el paciente intubado). Los valores de recuento de eosinófilos, linfocitos y ELR respecto al paciente fallecido fue que la media de los valores estaba más baja en ambos tipos celulares y más elevado en el ELR respectivamente. Finalmente, la media del recuento de eosinófilos, recuento de linfocitos y ELR estaba más baja en los pacientes que tenían más de 21 días de estancia hospitalaria.

Todos los valores obtenidos se evaluaron en una prueba de contraste de hipótesis (U de Mann - Whitney) y las diferencias entre el grado de severidad, el paciente intubado y la mortalidad resultaron estadísticamente significativos, por otro lado, la estancia hospitalaria no resultó significativa.

En relación a lo discutido, podemos indicar que Mateos M (27) reporta que los pacientes con aumento de eosinófilos al día siete de hospitalizados tienen mejor pronóstico (importante momento para realizar un hemograma); Georgakopoulou (27) indica que el recuento de eosinófilos y el ELR es más alto en los que sobrevivieron a la enfermedad; Yan B (28) también comenta que encontró que los eosinófilos están más bajos en los pacientes críticos. Chen R (29) reporta que al

ingreso tanto linfocitos como eosinófilos están bajos en los pacientes críticos y aumentan progresivamente en los sobrevivientes; Mao J (30) concluye algo similar, pero en su trabajo los linfocitos y eosinófilos estuvieron alterados en menos del 40% de su población. Finalmente Le Borgne (33) concluye que los eosinófilos son un importante predictor de gravedad mas no de mortalidad en pacientes con COVID – 19 y que además las diferencias entre el recuento de eosinófilos no son significativas entre los vivos y muertos.

Existen algunas limitaciones que deben tenerse en cuenta al interpretar los hallazgos de este estudio. En primer lugar, este fue un estudio transversal, por lo que no se pudo observar el cambio temporal y la trayectoria de los valores del hemograma. En segundo lugar, es posible que los hallazgos del estudio en el presente estudio no se puedan generalizar a otras poblaciones. Factores como la prevalencia del COVID-19, la diferente tasa de mortalidad o el momento en el que se toma la muestra del hemograma podrían afectar los impactos de la COVID-19. En tercer lugar, sólo se está tomando datos de la primera ola de la enfermedad, estos datos pueden variar en las posteriores olas y/o posterior a la aplicación de la vacuna.

## 8. CONCLUSIONES

- 8.1.** El índice eosinófilo – linfocito se diferencia con el grado de severidad de la COVID – 19 significativamente ( $p = 0,034$ ).
- 8.2.** La media del recuento de eosinófilos va de 0,037 a 0,041 dependiendo si el paciente está con COVID – 19 moderado/severo o crítico; del recuento de linfocitos va entre 1,18 a 1,01 y la media del índice eosinófilo – linfocito va de 0,03 (COVID moderado/severo) a 0,05 (COVID crítico). Estas variables se asocian significativamente con el grado de severidad ( $p = 0,017$ ;  $p < 0,001$ ;  $p = 0,034$  respectivamente).
- 8.3.** La media del recuento de eosinófilos va de 0,038 a 0,039 dependiendo si el paciente está intubado o no; del recuento de linfocitos va entre 1,23 a 1,00 y la media del índice eosinófilo – linfocito va de 0,03 (paciente no intubado) a 0,05 (paciente intubado). Estas variables están asociadas significativamente a la condición de paciente intubado ( $p = 0,035$ ;  $p < 0,001$ ;  $p = 0,016$  respectivamente)
- 8.4.** La media del recuento de eosinófilos va de 0,039 a 0,038 dependiendo si el paciente no había o sí; del recuento de linfocitos va entre 1,18 a 0,99 y la media del índice eosinófilo – linfocito va de 0,032 (paciente no fallecido) a 0,050 (paciente fallecido). Las variables descritas se asocian de una manera estadísticamente significativa a la mortalidad ( $p = 0,006$ ;  $p < 0,001$ ;  $p = 0,006$  respectivamente)
- 8.5.** La media del recuento de eosinófilos va de 0,039 a 0,025 dependiendo si el paciente tubo una estancia hospitalaria menor o mayor a 21 días; del recuento de linfocitos va entre 1,12 a 0,94 y la media del índice eosinófilo – linfocito va de 0,040 (paciente con menos de 21 días hospitalizado) a 0,030 (paciente con más de 21 días hospitalizado). Al evaluar por la prueba U de Mann – Whitney no se encontró asociación significativa con la estancia hospitalaria ( $p = 0,930$ ;  $p = 0,546$ ;  $p = 0,820$ ).

## **9. RECOMENDACIONES**

- 9.1.** Se deben realizar más estudios, pero de corte longitudinal para poder evaluar de manera menos sesgada la evolución del hemograma en los pacientes con COVID – 19 y así poder tener un marcador que pueda indicarnos al menos de manera probable la evolución del paciente y que además sea de bajo costo.
- 9.2.** En base a los resultados y posteriores estudios, se podría estandarizar la toma de un hemograma en el triaje del paciente o a su ingreso para poder direccionar en base a los resultados de un examen la evolución del paciente.
- 9.3.** Es necesaria la realización de estudios prospectivos para poder encontrar puntos de corte que puedan ser extrapolables para otras poblaciones, ya que al momento no existe un consenso para este índice y de ser propuesto, proporcionaría un medio de evaluación de bajo costo y alta accesibilidad para los pacientes hospitalizados.

## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Samarasinghe AE, Melo RCN, Duan S, LeMessurier KS, Liedmann S, Surman SL, et al. Eosinophils Promote Antiviral Immunity in Mice Infected with Influenza A Virus. *J Immunol Author Choice*. 15 de abril de 2017;198(8):3214-26.
3. Flores-Torres AS, Salinas-Carmona MC, Salinas E, Rosas-Taraco AG. Eosinophils and Respiratory Viruses. *Viral Immunol*. 1 de junio de 2019;32(5):198-207.
4. Damar Çakırca T, Torun A, Çakırca G, Portakal RD. Role of NLR, PLR, ELR and CLR in differentiating COVID-19 patients with and without pneumonia. *Int J Clin Pract*. 2021;75(11):e14781.
5. Georgakopoulou VE, Garpis N, Damaskos C, Valsami S, Dimitroulis D, Diamantis E, et al. The Impact of Peripheral Eosinophil Counts and Eosinophil to Lymphocyte Ratio (ELR) in the Clinical Course of COVID-19 Patients: A Retrospective Study. *In Vivo*. 1 de enero de 2021;35(1):641-8.
6. Li X, Yin D, Yang Y, Bi C, Wang Z, Ma G, et al. Eosinophil: A Nonnegligible Predictor in COVID-19 Re-Positive Patients. *Front Immunol*. 2021;12:690653.
7. DeCS [Internet]. Eosinófilos - Descriptor de Ciencias de la Salud; [consultado el 21 de octubre de 2021]. Disponible en: [http://decs2020.bvsalud.org/cgi-bin/wxis1660.exe/decserver/?IsisScript=../cgi-bin/decserver/decserver.xis&previous\\_page=homepage&task=exact\\_term&interface\\_language=e&search\\_language=e&search\\_exp=Eosinófilos](http://decs2020.bvsalud.org/cgi-bin/wxis1660.exe/decserver/?IsisScript=../cgi-bin/decserver/decserver.xis&previous_page=homepage&task=exact_term&interface_language=e&search_language=e&search_exp=Eosinófilos)
8. National Center for Biotechnology Information [Internet]. Eosinófilos - MeSH - NCBI; [consultado el 21 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68004804>
9. Vives Corrons JL, Aguilar Bascompte JL. Manual de técnicas de laboratorio en hematología [Internet]. 4a ed. [lugar desconocido]: Elsevier Masson; 2014. 808 p. Disponible en: <https://www.elsevier.com/books/manual-de-tecnicas-de>

laboratorio-en-hematologia-studentconsult-en-espanol/vives-corrans/978-84-458-2147-3

10. National Center for Biotechnology Information [Internet]. Linfocitos - MeSH - NCBI [consultado el 21 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68008214>
11. NIH-Instituto Nacional de Cáncer [Internet]. Definición de linfocito - Diccionario de cáncer del NCI - Instituto Nacional del Cáncer; 2011 [citado 21 de octubre de 2021] Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/linfocito>
12. Wang M-Y, Zhao R, Gao L-J, Gao X-F, Wang D-P, Cao J-M. SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:587269.
13. Rezaei N. *Advances in Experimental Medicine and Biology* ( [Internet]. Vol. 1318, Coronavirus Disease - COVID-19. [lugar desconocido]: Springer; 2021. 964 p. Disponible en: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-030-63761-3>
14. National Center for Biotechnology Information [Internet]. SARS-CoV-2 - DeCS - NCBI [consultado el 21 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/2052180>
15. Quiroz Carrillo CG, Pareja Cruz A, Valencia Ayala E, Enriquez Valencia YP, De Leon Delgado J, Aguilar Ramirez P, et al. Un nuevo coronavirus, una nueva enfermedad: COVID-19. *Horiz Méd Lima* [Internet]. abril de 2020 [citado 21 de octubre de 2021];20(2). Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1727-558X2020000200011&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1727-558X2020000200011&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
16. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Información básica sobre la COVID-19; 12 de octubre de 2020 [consultado el 21 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19>
17. Rocha-Filho PAS, Magalhães JE. Headache associated with COVID-19: Frequency, characteristics and association with anosmia and ageusia. *Cephalalgia Int J Headache.* noviembre de 2020;40(13):1443-51.

18. Ray PS. Anosmia, Ageusia and COVID-19. *J Assoc Physicians India*. diciembre de 2020;68(12):66-9.
19. Mehraeen E, Behnezhad F, Salehi MA, Noori T, Harandi H, SeyedAlinaghi S. Olfactory and gustatory dysfunctions due to the coronavirus disease (COVID-19): a review of current evidence. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg*. febrero de 2021;278(2):307-12.
20. National Center for Biotechnology Information [Internet]. COVID-19 - MeSH - NCBI [Internet] [citado 21 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/2052179>
21. Pathania AS, Prathipati P, Abdul BA, Chava S, Katta SS, Gupta SC, et al. COVID-19 and Cancer Comorbidity: Therapeutic Opportunities and Challenges. *Theranostics*. 2021;11(2):731-53.
22. Kwok S, Adam S, Ho JH, Iqbal Z, Turkington P, Razvi S, et al. Obesity: A critical risk factor in the COVID-19 pandemic. *Clin Obes*. diciembre de 2020;10(6):e12403.
23. Cuschieri S, Grech S. Obesity population at risk of COVID-19 complications. *Glob Health Epidemiol Genomics*. 2020;5:e6.
24. Zhou Y, Chi J, Lv W, Wang Y. Obesity and diabetes as high-risk factors for severe coronavirus disease 2019 (Covid-19). *Diabetes Metab Res Rev*. febrero de 2021;37(2):e3377.
25. Feldman EL, Savelieff MG, Hayek SS, Pennathur S, Kretzler M, Pop-Busui R. COVID-19 and Diabetes: A Collision and Collusion of Two Diseases. *Diabetes*. diciembre de 2020;69(12):2549-65.
26. Tesini BL. Manual MSD versión para profesionales. [Internet]. Coronavirus y síndromes respiratorios agudos (COVID-19, MERS y SARS); marzo de 2021 [consultado el 21 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es-pe/professional/enfermedades-infecciosas/virus-respiratorios/coronavirus-y-síndromes-respiratorios-agudos-covid-19-mers-y-sars>
27. 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.
28. Yan B, Yang J, Xie Y, Tang X. Relationship between blood eosinophil levels and COVID-19 mortality. *World Allergy Organ J*. 1 de marzo de 2021;14(3):100521.
29. Chen R, Sang L, Jiang M, Yang Z, Jia N, Fu W, et al. Longitudinal hematologic and immunologic variations associated with the progression of COVID-19 patients in China. *J Allergy Clin Immunol*. 1 de julio de 2020;146(1):89-100.
30. Mao J, Dai R, Du R-C, Zhu Y, Shui L-P, Luo X-H. Hematologic changes predict clinical outcome in recovered patients with COVID-19. *Ann Hematol*. 1 de marzo de 2021;100(3):675-89.
31. Rosenberg HF, Foster PS. Eosinophils and COVID-19: diagnosis, prognosis, and vaccination strategies. *Semin Immunopathol* [Internet]. 16 de marzo de 2021 [citado 8 de junio de 2021]; Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00281-021-00850-3>
32. Le Borgne P, Abensur Vuillaume L, Alamé K, Lefebvre F, Chabrier S, Bérard L, et al. Do Blood Eosinophils Predict in-Hospital Mortality or Severity of Disease in SARS-CoV-2 Infection? A Retrospective Multicenter Study. *Microorganisms*. febrero de 2021;9(2):334.
33. Bao J, Li C, Zhang K, Kang H, Chen W, Gu B. Comparative analysis of laboratory indexes of severe and non-severe patients infected with COVID-19. *Clin Chim Acta*. 1 de octubre de 2020;509:180-94.
34. Tapia R, Jesús A. Linfopenia como predictor de severidad en enfermedad causada por SARS- COV-2. *Univ Priv Antenor Orrego* [Internet]. 2021 [citado 8 de junio de 2021]; Disponible en: <https://repositorio.upao.edu.pe/handle/20.500.12759/7246>
35. Gonzales Alvarez A. Índice linfocitario asociado a mortalidad por Covid-19 en pacientes del Hospital Regional Docente Clínico-Quirúrgico "Daniel Alcides Carrión" Huancayo, 2020. 2021 [citado 8 de junio de 2021]; Disponible en: <http://repositorio.uncp.edu.pe/handle/20.500.12894/6641>
36. Kamps B., Hoffmann C. COVID Reference [Internet]. 6.a ed. Steinhauser Verlag; 2021. Disponible en: [www.CovidReference.com](http://www.CovidReference.com)

37. Ming J., Cao B., Chang R. COVID-19 The Essentials of Prevention and Treatment. 1.a ed. Vol. 1. Shangai: Elsevier; 2021. 103 p.
38. Rezaei N. Coronavirus Disease - COVID-19 [Internet]. 1.a ed. Tehran, Iran: Springer International Publishing; 2021. 964 p. (Advances in Experimental Medicine and Biology; vol. 1318). Disponible en: <https://doi.org/10.1007/978-3-030-63761-3>
39. Liesveld L. Manual MSD versión para profesionales. [Internet]. Producción y función de los eosinófilos - Hematología y oncología [consultado el 22 de octubre de 2021]. <https://www.msmanuals.com/es-pe/professional/hematolog%C3%ADa-y-oncolog%C3%ADa/trastornos-de-los-eosin%C3%B3filos/producci%C3%B3n-y-funci%C3%B3n-de-los-eosin%C3%B3filos>
40. Vives Corrons JL, Aguilar Bascompte JL. Manual de técnicas de laboratorio en hematología [Internet]. 4a ed. [lugar desconocido]: Elsevier Masson; 2014. 808 p.48 Disponible en: <https://www.elsevier.com/books/manual-de-tecnicas-de-laboratorio-en-hematologia-studentconsult-en-espanol/vives-corrns/978-84-458-2147-3>
41. Ruiz G., Ruiz A. Fundamentos de Interpretación Clínica de los Exámenes de Laboratorio [Internet]. 3.a ed. México: Editorial Médica Panamericana; 2017. 369 p. Disponible en: [www.medicapanamericana.com](http://www.medicapanamericana.com)
42. Galeana DFB, Yamazaki DMA. Eosinófilos: Revisión de la literatura. 2003;12:8.
43. Vives Corrons JL, Aguilar Bascompte JL. Manual de técnicas de laboratorio en hematología [Internet]. 4a ed. [lugar desconocido]: Elsevier Masson; 2014. 808 p. 903 Disponible en: <https://www.elsevier.com/books/manual-de-tecnicas-de-laboratorio-en-hematologia-studentconsult-en-espanol/vives-corrns/978-84-458-2147-3>
44. Weller P. Biología de los eosinófilos y causas de la eosinofilia - UpToDate [Internet]. [citado 22 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/eosinophil-biology-and-causes-of-eosinophilia?csi=a659a2ea-d155-467c-ab2c-6a15f98330e6&source=contentShare>

45. Vives J. Manual de técnicas de laboratorio en hematología. En: 4.a ed. Barcelona, España: Elsevier Masson; 2014. p. 51.
46. Ohkuma R, Kubota Y, Horiike A, Ishiguro T, Hirasawa Y, Ariizumi H, et al. The Prognostic Impact of Eosinophils and the Eosinophil-to-Lymphocyte Ratio on Survival Outcomes in Stage II Resectable Pancreatic Cancer. *Pancreas*. 1 de febrero de 2021;50(2):167-75.
47. Özgen H, Tepetam FM, Bulut İ, Örcen C. The significance of eosinophil and eosinophil lymphocyte ratio (ELR) in predicting response to omalizumab treatment in patients with severe allergic asthma. *Tuberk Ve Toraks*. marzo de 2021;69(1):39-48.
48. Organización Panamericana de la Salud. Actualización Epidemiológica: Enfermedad por coronavirus (COVID-19) - 22 de julio de 2021 - OPS/OMS [Internet]. [citado 11 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/actualizacion-epidemiologica-enfermedad-por-coronavirus-covid-19-22-julio-2021>
49. Ministerio de Salud [Internet] Plataforma COVID-19 modelo final PCM . Tableau Software. [citado 11 de octubre de 2021]. Disponible en: [https://public.tableau.com/views/PLATAFORMACOVID-19modelofinalPCM/Casosrgeion?:embed=y&:showVizHome=no&:host\\_url=https%3A%2F%2Fpublic.tableau.com%2F&:embed\\_code\\_version=3&:tabs=yes&:toolbar=yes&:animate\\_transition=yes&:display\\_static\\_image=no&:display\\_spinner=no&:display\\_overlay=yes&:display\\_count=yes&:language=es-ES&:loadOrderID=0](https://public.tableau.com/views/PLATAFORMACOVID-19modelofinalPCM/Casosrgeion?:embed=y&:showVizHome=no&:host_url=https%3A%2F%2Fpublic.tableau.com%2F&:embed_code_version=3&:tabs=yes&:toolbar=yes&:animate_transition=yes&:display_static_image=no&:display_spinner=no&:display_overlay=yes&:display_count=yes&:language=es-ES&:loadOrderID=0)
50. Ministerio de Salud [Internet]. Sala situacional covid 19; [consultado el 11 de octubre de 2021]. Disponible en: [https://public.tableau.com/views/SALASITUACIONALCOVID19/MODELOFINAL?:embed=y&:showVizHome=no&:host\\_url=https://public.tableau.com/&:embed\\_code\\_version=3&:tabs=no&:toolbar=yes&:animate\\_transition=yes&:display\\_static\\_image=no&:display\\_spinner=no&:display\\_overlay=yes&:display\\_count=yes&:language=es&:publish=yes&:loadOrderID=0](https://public.tableau.com/views/SALASITUACIONALCOVID19/MODELOFINAL?:embed=y&:showVizHome=no&:host_url=https://public.tableau.com/&:embed_code_version=3&:tabs=no&:toolbar=yes&:animate_transition=yes&:display_static_image=no&:display_spinner=no&:display_overlay=yes&:display_count=yes&:language=es&:publish=yes&:loadOrderID=0)

51. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi Z-L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 6 de octubre de 2020;1-14.
52. Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends Immunol.* diciembre de 2020;41(12):1100-15.
53. Valdivia-Gómez GG, Jiménez MTV, Ruíz DMM, González AD. Importancia de la incorporación del “Instrumento de Evaluación La Salle” en Comités de Ética en Investigación. *Rev Cent Investig Univ Salle.* 2016;12(46):79-102.
54. Manual MSD versión para público general. COVID-19: Fisiopatología [Internet]. [citado 11 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es-pe/hogar/resourcespages/covid-19-pathophysiology>
55. Valverde AJS, Temoche CEM, Caicedo CRC, Hernández NBA, Padilla TMT. Covid-19: fisiopatología, historia natural y diagnóstico. *Rev Eugenio Espejo.* 2021;15(2):98-114.
56. Vargas-Lara AK, Schreiber-Vellnagel V, Ochoa-Hein E, López-Ávila A. SARS-CoV-2: a bibliographic review of the most relevant topics and evolution of medical knowledge about the disease. *NCT Neumol Cir Tórax.* 23 de noviembre de 2020;79(3):185-96.
57. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 16 de abril de 2020;382(16):1564-7.
58. Somsen GA, Rijn C van, Kooij S, Bem RA, Bonn D. Small droplet aerosols in poorly ventilated spaces and SARS-CoV-2 transmission. *Lancet Respir Med.* 1 de julio de 2020;8(7):658-9.
59. Organización Mundial de la Salud. Transmisión del SARS-CoV-2: repercusiones sobre las precauciones en materia de prevención de infecciones: reseña científica, 9 de julio de 2020 [Internet]. Organización Mundial de la Salud; 2020 [citado 11 de octubre de 2021]. Report No.: WHO/2019-nCoV/Sci\_Brief/Transmission\_modes/2020.3. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/333390>

60. Aguilar Gómez NE, Hernández Soto AA, Ibanes Gutiérrez C. Características del SARS-CoV-2 y sus mecanismos de transmisión. *Rev Latinoam Infectol Pediátrica*. 2020;33(3):143-8.
61. Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, Kimball A, James A, Jacobs JR, et al. Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility. *N Engl J Med*. 28 de mayo de 2020;382(22):2081-90.
62. Córdova-Aguilar A, Rossani A. G, Córdova-Aguilar A, Rossani A. G. COVID-19: Revisión de la literatura y su impacto en la realidad sanitaria peruana. *Rev Fac Med Humana*. julio de 2020;20(3):471-7.
63. Aguilar Gómez NE, Hernández Soto AA, Ibanes Gutiérrez C. Características del SARS-CoV-2 y sus mecanismos de transmisión. *Rev Latinoam Infectol Pediátrica*. 2020;33(3):143-8.
64. Organización Mundial de la Salud [Internet] COVID-19: cronología de la actuación de la OMS.. [citado 22 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/27-04-2020-who-timeline---covid-19>
65. Seguro social de salud. GPC\_COVID\_19\_Version\_corta.pdf [Internet]. [citado 11 de octubre de 2021]. Disponible en: [http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/guias/GPC\\_COVID\\_19\\_Version\\_corta.pdf](http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/guias/GPC_COVID_19_Version_corta.pdf)
66. Gobierno del Perú [Internet]. ¿Cómo prevenir el coronavirus?; [consultado el 11 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.gob.pe/8663-ministerio-de-salud-como-prevenir-el-coronavirus>
67. Organización Mundial de la Salud [Internet] [ citado 27 de mayo de 2022] Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332638/WHO-2019-nCoV-clinical-2020.5-spa.pdf>



## ANEXO 02

# AUTORIZACIÓN DE EJECUCIÓN DE PROYECTO EMITIDO POR ESSALU



"Año del Bicentenario del Perú: 200 años de independencia"

NOTA N° 031 -CEI-GRATA-EsSalud-2021

Tacna, 29 de diciembre del 2021

Dra. Giuliana Fuentes Aliaga  
Jefe de Patología Clínica y Anatómo-Patología  
Hospital III Daniel Alcides Carrión  
Red Asistencial Tacna  
Presente.-

Asunto: **"RELACIÓN ENTRE EL ÍNDICE EOSINÓFILOS / LINFOCITOS (ELR) Y GRADO DE SEVERIDAD DE LA COVID-19, EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL 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  
Formato N° 01: Evaluación de Proyectos de Investigación

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 Irma Andrea Carrillo Ticona, 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)

Sin otro particular, agradezco la atención a la presente.

Atentamente,

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

www.essalud.gob.pe

Carretera a Cañana Km 6.5  
Tacna – Perú  
Tel.: (052) 580280

4898 - 2021 - 0033

**GERENCIA DE RED ASISTENCIAL TACNA****COMITÉ DE INVESTIGACION****DICTAMEN N° 031-2021**

En las Instalaciones de la Oficina de Capacitación de la Red Asistencial Tacna, el día 29 de diciembre del 2021, se reunieron los miembros del Comité de ética e investigación, para evaluar el proyecto: **"RELACIÓN ENTRE EL ÍNDICE EOSINÓFILOS / LINFOCITOS (ELR) Y GRADO DE SEVERIDAD DE LA COVID-19, EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRIÓN DE ESSALUD, TACNA – 2020"** presentado por: Irma Andrea Carrillo Ticona, luego de la evaluación correspondiente se pudo llegar a las siguientes conclusiones:

1. El proyecto es apto para su ejecución.
2. Essalud promueve la investigación según las líneas de investigación de la institución.
3. La aprobación está sujeta a la normativa vigente para investigaciones en Essalud (Directiva N° 025-GG-ESSALUD-2008, Directiva N° 04 - IETSI - ESSALUD – 2016, Resolución N° 027-IETSI-ESSALUD-2016)

Tacna 29 de noviembre del 2021



Dr. Miguel Heida Zavala  
MEDICO INSPECTOR LOGO  
CNC 37898 RNE: 32574  
EsSalud

GERENCIA DE RED ASISTENCIAL  
COMITÉ DE INVESTIGACION  
ESSALUD - TACNA

**FORMATO N° 01: EVALUACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACION**

**TITULO: "RELACIÓN ENTRE EL ÍNDICE EOSINÓFILOS / LINFOCITOS (ELR) Y GRADO DE SEVERIDAD DE LA COVID-19, EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRIÓN DE ESSALUD, TACNA – 2020"**

AUTOR: Irma Andrea Carrillo Ticona

CONTENIDO DEL PROYECTO (50%)				
INDICADOR	%	DEFICIENTE	REGULAR	BUENO
Problema	10			
Marco Conceptual	5			
Objetivos	5			
Originalidad	7			
Metodología	6			
Actividades	5			
Presupuesto	4			
Coherencia	5			
Aspectos éticos	3			
IMPACTO DEL PROYECTO (40%)				
INDICADOR	%	DEFICIENTE	REGULAR	BUENO
Pertinencia	10			
Resultados esperados	9			
Impacto	9			
Formación del recurso humano	6			
Competitividad tecnológica	6			
GRUPOINVESTIGADOR (10%)				
INDICADOR	%	DEFICIENTE	REGULAR	BUENO
Investigadores	3			
Conformación y trayectoria	4			
Competencia	3			

**SUGERENCIAS:**

La evaluación está sujeta a las normas de investigación en Essalud (Directiva N° 025-GG-ESSALUD-2008, Directiva N° 04 - IETSI - ESSALUD – 2016, Resolución N° 027-IETSI-ESSALUD-2016).

Debe remitir 01 ejemplar de la investigación y 02 copias de CD al Comité de Investigación (OBLIGATORIO).

**CONCLUSION:**

El proyecto reúne las características para llevarse a ejecución. Aunque por la escasa experiencia del Investigador, se sugiere que el Tutor supervise los pasos para la obtención de la muestra y el informe final.

**EL PROYECTO ES APTO PARA SU EJECUCIÓN**

Tacna, 29 de diciembre del 2021



Dr. Miguel Rueda Zavalete  
MEDICO INFECTOLOGO  
CUP 01558 RNE: 12576  
EsSalud

www.essalud.gob.pe

Carretera a Calana Km 6.5  
Tacna - Perú  
Tel.: (052) 580280