

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



**“RELACIÓN ENTRE EL ÍNDICE LINFOCITOS / MONOCITOS Y EL
ESTADO DE MANIFESTACIÓN CLÍNICA DE COVID-19, EN
PACIENTES DEL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRIÓN DE
ESSALUD – TACNA, 2020”**

TESIS

PRESENTADA POR:

BACH. DIANA LORENA RODRÍGUEZ LANCHIPA

ASESOR:

LIC. T.M. EDWIN ANTONIO CUARESMA CUADROS

Para optar por el Título profesional de:

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

Tacna – Perú

2022

JURADOS

Mg. Victor Huaman Cardenas

Lic.TM.Delia Chavez Hidalgo

Dr.Patricio Cruz Mendez

DEDICATORIA

A mi madre mi mayor motivo de seguir adelante y por haberme forjado como soy ahora, todo se lo debo a ella, y a mi tío Jaime por darme la motivación de seguir adelante.

AGRADECIMIENTO

Mi profundo agradecimiento a mi asesor Lic. Edwin Antonio Cuaresma Cuadros por haberme guiado hasta lograr que mis sueños se hagan realidad.

A mis ángeles Gladys, Wilber y Eleuteria que guían mis pasos para poder llegar a ser quien soy desde donde estén siempre les estaré eternamente agradecida por haber compartido su vida conmigo.

A mi familia por haber estado permanentemente conmigo y haberme permitido llegar hasta este pasó de mi vida con su amor y dedicación eh llegado a forjarme hasta este punto de mi carrera.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	10
CAPÍTULO I.....	11
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
FORMULACIÓN DEL PROBLEMA:	13
OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN:	14
JUSTIFICACIÓN	15
DEFINICIÓN DE TÉRMINOS BÁSICOS	16
CAPÍTULO II	17
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	17
ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN	17
MARCO TEÓRICO	25
CAPÍTULO 3	32
HIPÓTESIS, VARIABLES Y DEFINICIONES OPERACIONALES	32
HIPÓTESIS GENERAL	32
HIPÓTESIS ESPECÍFICAS	32
OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	33
CAPITULO 4	34
METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN	34
DISEÑO	34
NIVEL DE INVESTIGACIÓN	34
TIPO DE INVESTIGACIÓN	34
ÁMBITO DE ESTUDIO	34
POBLACIÓN Y MUESTRA	35
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	35
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	35
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	36
INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	36
CAPITULO 5	37
PROCEDIMIENTOS DE ANÁLISIS DE DATOS.....	37

PROCEDIMIENTO DE COLECTA DE DATOS	37
PROCESAMIENTO DE ANÁLISIS DE DATOS	39
ASPECTO ÉTICO	40
BIBLIOGRAFÍA	52
ANEXOS	58
ANEXO 01.....	58
FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	58

RESUMEN

Título: Relación entre el índice linfocitos / monocitos (MLR) y el estado de manifestación clínica de COVID-19, en pacientes del Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud – Tacna, 2020.

Objetivo: Determinar la relación del índice linfocitos / monocitos (MLR) y el grado de manifestación clínica en pacientes COVID-19, del Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud – Tacna, 2020.

Metodología: El presente estudio epidemiológico, observacional, transversal, retrospectivo analítico y relacional, se realizó durante la “primera ola” de la pandemia por COVID-19 (julio – agosto del año 2020), en una población de 308 pacientes con COVID-19, lo cuales cumplieron con los criterios de inclusión, exclusión y eliminación.

Resultados: Se consideró a 308 pacientes con COVID-19, la edad promedio fue de 61.2 años, el género masculino representó el 69.2%, los pacientes intubados el 14.6%, menos de 15 días de estancia hospitalaria el 84.7% y la mortalidad el 37.0%. Asimismo, el coeficiente del Test de correlación de Spearman muestra que los leucocitos se relacionan de forma directa y moderada, los linfocitos de forma directa y alta, los monocitos de forma inversa y buena y el índice MLR de manera inversa y alta. Se encontró diferencia en el recuento sanguíneo absoluto de leucocitos, linfocitos, monocitos y el índice MLR, con respecto al estado de intubación y mortalidad en pacientes COVID-19 atendidos en el Hospital II Daniel Alcides Carrión de Essalud en Tacna – Perú, no encontrándose la misma diferencia con respecto a estancia hospitalaria.

Conclusiones: La correlación con significancia estadística entre el índice linfocitos / monocitos (MLR) y el grado de manifestación clínica en pacientes COVID-19, con un coeficiente de correlación que se interpreta como inversa y alta, propone al índice MLR como un biomarcador de gravedad por COVID-19.

Palabras Clave: Monocitos, linfocitos, COVID-19, índice monocitos / linfocitos (MLR)

ABSTRACT

Title: Relationship between the lymphocyte / monocyte ratio (MLR) and the clinical manifestation status of COVID-19, in patients of the Hospital III Daniel Alcides Carrión of Essalud - Tacna, 2020.

Objective: To determine the relationship between the lymphocyte / monocyte ratio (MLR) and the degree of clinical manifestation in patients with COVID-19 in Hospital III Daniel Alcides Carrión of Essalud - Tacna, 2020.

Methodology: The present epidemiological, observational, cross-sectional, retrospective, analytical and relational study was conducted during the "first wave" of the COVID-19 pandemic (July-August 2020), in a population of 308 patients with COVID-19, which met the inclusion, exclusion and elimination criteria.

Results: 308 patients with COVID-19 were considered, the average age was 61.2 years, male gender represented 69.2%, intubated patients 14.6%, less than 15 days of hospital stay 84.7% and mortality 37.0%. Likewise, the Spearman correlation test coefficient shows that leukocytes are directly and moderately related, lymphocytes are directly and highly related, monocytes are inversely and well related, and MLR index is inversely and highly related. Difference was found in the absolute blood count of leukocytes, lymphocytes, monocytes and MLR index, with respect to intubation status and mortality in COVID-19 patients attended at the Hospital II Daniel Alcides Carrión of Essalud in Tacna - Peru, not finding the same difference with respect to hospital stay.

Conclusions: The correlation with statistical significance between the lymphocyte / monocyte ratio (MLR) and the degree of clinical manifestation in COVID-19 patients, with a correlation coefficient that is interpreted as inverse and high, proposes the MLR index as a biomarker of severity by COVID-19.

Key words: Monocytes, lymphocytes, COVID-19, lymphocyte / monocyte ratio (MLR).

INTRODUCCIÓN

La pandemia por COVID-19 ha supuesto escenarios de crisis sanitaria, el número de infectados y muertos se van sumando en el transcurrir de los meses, los estados de manifestación clínica en COVID-19 y su asociación a reacciones inmunitarias de hiperinflamación, abre un contexto nuevo de diagnóstico y pronóstico desde el campo laboratorial, para ello es importante determinar la relación entre el cuadro clínico de COVID-19 y los índices de inflamación.

Diversos índices o razones matemáticas generados a partir de la relación entre analitos de medición en laboratorio clínico se han usado de forma ordinaria en cuadros clínicos de inflamación crónica en enfermedades como la diabetes, enfermedad renal crónica, tuberculosis, etc., considerar un primer acercamiento de la relación existente entre el estado de manifestación clínica y estos índices, específicamente el índice linfocitos / monocitos (MLR), resulta en un primer acercamiento en una línea de investigación vasta que incluso podría decantar en índices de pronóstico de gravedad de enfermedad por COVID-19.

El sistema de salud en el mundo afronta un reto de gran magnitud, que ha terminado siendo sobrepasado en sus capacidades de atención a la población en general, la carencia de disponibilidad de camas en hospitalización y sobre todo en unidad de cuidados intensivos donde se asiste con ventilación mecánica a los pacientes infectados por el virus SARS-CoV-2 y que se encuentran en estado crítico, nos lleva formula la hipótesis de que el apoyo al diagnóstico resulta determinante.

Conseguir un índice (MLR) que nos permita discriminar de forma oportuna la gravedad de COVID-19, ayudaría en el inicio de la terapia específica de manera oportuna así como el mejor uso de los recursos logísticos y sanitarios.

Por ello, en el siguiente trabajo de investigación nos planteamos determinar la relación entre el índice linfocitos / monocitos (MLR) y el estado de manifestación clínica en pacientes COVID-19, lo cual se realizó a partir de la información existente en el Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud en la ciudad de Tacna en Perú, con respecto a la “primera ola de la pandemia” entre los meses de julio y agosto del año 2020.

CAPÍTULO I

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La propagación rápida de la infección por SARS-CoV-2 ha provocado una crisis de salud pública sin precedentes, en el mundo se han reportado 183 millones de personas infectadas y 3,9 millones de fallecidos (1), en el Perú el número de casos reportados se aproxima a 2 millones 33 mil y los fallecidos de manera oficial se reportan en 190,906 (2), mientras que en Tacna el número de casos positivos alcanzan los 27,069 y de fallecidos asciende a 1,826 (2).

Aunque la mayoría de los casos de COVID-19 son asintomáticos o leves, COVID-19 puede manifestarse como una neumonía viral grave que conduce a la necesidad de ventilación mecánica o la muerte. La historia natural de COVID-19 incluye una etapa inicial de replicación viral que puede ser seguida por una segunda etapa de inmunopatología impulsada por una respuesta hiperinflamatoria a la infección por SARS-CoV-2 (3).

La infección por SARS-CoV-2 se caracteriza por el desarrollo y progresión de respuestas inflamatorias. Parámetros hematológicos y marcadores derivados como la proporción de linfocitos a monocitos (MLR) son biomarcadores establecidos de respuestas inflamatorias (4).

Los parámetros iniciales del hemograma pueden ser esenciales para predecir el pronóstico de los pacientes con COVID-19, diversos estudios han mostrado que: la media del recuento absoluto de monocitos bajo y un NLR alto se asocian con una mayor mortalidad (5); la proteína C reactiva (PCR), la relación plaquetas / linfocitos (PLR) y la relación neutrófilos / linfocitos (NLR), se han utilizado para evaluar la inflamación y el estado relativo de la enfermedad (6); el recuento total de leucocitos más alto, neutrofilia, linfopenia, eosinopenia, NLR alto y NMR alto se asocian con COVID-19 severo (7); las relaciones NLR, PLR y LCR se pueden utilizar como biomarcadores más importantes que otros valores para predecir el pronóstico de los pacientes (8); la edad, NLR inicial, PLR y $LYM \times PLT$ se asociaron con la gravedad de la enfermedad COVID-19 y la necesidad de los pacientes de intubación (9); la

gravedad de COVID-19 podría evaluarse examinando varios parámetros sanguíneos, principalmente el recuento de glóbulos blancos, granulocitos, plaquetas y marcadores hemocitométricos novedosos, proporción de neutrófilos a linfocitos (NLR), plaquetas a linfocitos (PLR) y linfocitos a monocitos (LMR) (10).

Los hallazgos previamente informados sobre un papel pronóstico de NLR, LMR y PLR en COVID-19 no han sido validados y se advierte contra el uso de las proporciones en cuestión como marcadores independientes de la gravedad de la enfermedad (11). Diversos estudios dejan dudas sobre la potencia diagnóstica del indicador MLR (12). Si bien, la MLR mostró una eficacia aceptable para separar a los pacientes con COVID-19 de los sujetos sanos, no pudo descartar a los pacientes con neumonía por influenza (13). Asimismo, se recomiendan índices de inflamación de mayor complejidad matemática como el índice de inflamación sistémica, como biomarcador pronóstico más significativo para la supervivencia en pacientes infectados con SARS-CoV2 en comparación con índices como MLR (14). Aún se desconoce mucho sobre las características y los hallazgos de laboratorio que pueden predecir peores resultados en pacientes con enfermedad por COVID-19 (5,15). Dada la naturaleza en rápida evolución de la pandemia de COVID-19, los estudios en los que el proceso de revisión por pares aún no se ha completado, por ello los hallazgos deben interpretarse con cautela ya que las conclusiones pueden cambiar. Se necesitan estudios futuros para identificar los impulsores exactos de la inflamación patológica y los biomarcadores que predicen una respuesta hiperinflamatoria a la infección por SARS-CoV-2 (3,16).

Es de suma importancia explorar si las pruebas más habituales podrían servir como ayuda para determinar el estado clínico del paciente o predecir la gravedad de la enfermedad por ello se sugiere una combinación de pocos parámetros de laboratorio al ingreso y durante la estancia hospitalaria (17,18). Por ello, en el presente trabajo de investigación nos planteamos como meta, el determinar la relación entre índice linfocitos / monocitos (MLR) y el estado de manifestación clínica en pacientes COVID-19, así como sus diferencias cuantitativas con respecto a la mortalidad, intubación y estancia hospitalaria.

FORMULACIÓN DEL PROBLEMA:

Problema general:

¿Existe relación entre el índice linfocitos / monocitos (MLR) y el estado de manifestación clínica en pacientes COVID-19, del Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud – Tacna, 2020?

Problemas específicos:

- ¿Existe relación entre el recuento de monocitos y linfocitos en pacientes COVID-19, del Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud – Tacna, 2020?
- ¿Existe diferencia en el recuento de monocitos, linfocitos e índice linfocitos / monocitos (MLR) 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 monocitos, linfocitos e índice linfocitos / monocitos (MLR) según la mortalidad en pacientes COVID-19, del Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud – Tacna, 2020?
- ¿Existe diferencia en el recuento de monocitos, linfocitos e índice linfocitos / monocitos (MLR) según la estancia hospitalaria en pacientes COVID-19, del Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud – Tacna, 2020?

OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN:

Objetivo general

Determinar la relación del índice linfocitos / monocitos (MLR) y el grado de manifestación clínica en pacientes COVID-19, del Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud – Tacna, 2020.

Objetivos específicos

- Determinar la relación del recuento de monocitos y linfocitos en pacientes COVID-19, del Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud – Tacna, 2020.
- Estimar el recuento de monocitos, linfocitos e índice linfocitos / monocitos (MLR) y su diferencia según el estado de intubación en pacientes COVID-19, del Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud – Tacna, 2020.
- Estimar el recuento de monocitos, linfocitos e índice linfocitos / monocitos (MLR) y su diferencia según la mortalidad en pacientes COVID-19, del Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud – Tacna, 2020.
- Estimar el recuento de monocitos, linfocitos e índice linfocitos / monocitos (MLR) y determinar su diferencia según la estancia hospitalaria en pacientes COVID-19, del Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud – Tacna, 2020.

JUSTIFICACIÓN

La respuesta inmune del huésped al SARS-CoV-2 parece jugar un papel crítico en la patogénesis de la enfermedad y las manifestaciones clínicas. El SARS-CoV-2 no solo activa las respuestas inmunitarias antivirales, sino que también puede causar respuestas inflamatorias incontroladas (hiperinflamación). El manejo racional de las respuestas inmunitarias al SARS-CoV-2, que incluye mejorar la inmunidad antiviral al tiempo que inhibe la inflamación sistémica, puede ser clave para un tratamiento exitoso.

Las dificultades para diagnosticar COVID-19 han aumentado la importancia de los resultados de laboratorio de rutina. Si tanto el diagnóstico como el pronóstico de la enfermedad se pueden lograr de forma rápida y precisa, se puede reducir la morbilidad y la mortalidad de la enfermedad.

Los marcadores inflamatorios y los parámetros hematológicos son una buena guía para pronosticar la gravedad y el resultado de la enfermedad. Estimar el riesgo de progresión de la enfermedad es de suma importancia para planificar el entorno adecuado de atención y tratamiento así como la evaluación del mismo para pacientes con enfermedad por COVID-19.

La mayoría de los estudios hasta la fecha se han realizado sobre el origen chino y con un número limitado de casos, por ello planteamos realizar un estudio retrospectivo basada en nuestra población. El MLR medido en urgencias puede ser útil para predecir la mortalidad hospitalaria en pacientes con COVID-19 y podría contribuir a la estratificación temprana del riesgo en este grupo.

El Sars-CoV-2 puede causar neumonía grave con enfermedad multiorgánica; por tanto, es necesaria la identificación de predictores clínicos y de laboratorio de la progresión hacia formas graves y mortales de esta enfermedad con el objetivo de iniciar la terapéutica adecuada en tiempo oportuno.

Dado que la tercera ola del nuevo coronavirus está a punto de llegar, es imperativo canalizar recursos en los pacientes en las primeras etapas de su enfermedad para, en última instancia, prevenir complicaciones y reducir la mortalidad mediante un tratamiento certero y oportuno.

DEFINICIÓN DE TÉRMINOS BÁSICOS

- MONOCITOS

Leucocitos de mayor tamaño, células inmunitarias innatas involucradas directamente en el correcto funcionamiento del sistema inmunológico, su función principal es defender el organismo de cuerpos extraños.

- LINFOCITOS

Tipo de glóbulo blanco involucrado directamente en el sistema inmune. Se divide en dos tipos principales las células B y las células T, destacando las células B ya que elaboran anticuerpos para luchar contra bacterias, virus y toxinas.(19)

- ÍNDICE LINFOCITOS / MONOCITOS (MLR)

Cociente obtenido del recuento absoluto de monocitos y el recuento absoluto de linfocitos, herramienta ampliamente utilizada para el pronóstico en enfermedades que cursan por procesos de inflamación exacerbados.(20)

- COVID-19

Nombre con el cual se le conoce al síndrome respiratorio causado por el virus del SARS-CoV-2, el cual puede desencadenar una neumonía aguda o un síndrome de dificultad respiratoria aguda, los síntomas son similares a las causadas por el síntoma respiratorio del medio oriente.(21)

CAPÍTULO II

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

INTERNACIONALES

- **Ramos P. et al en su investigación titulada "Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte, monocyte-to-lymphocyte and lymphocyte-to-platelet ratios for the prognosis of COVID-19-associated complications"**

Tuvo como finalidad describir la utilidad de las relaciones neutrófilos a linfocitos (NLR), monocitos a linfocitos (MLR) y linfocitos a plaquetas (LPR) para el pronóstico de mortalidad y requerimiento de soporte ventilatorio para COVID-19. Bajo un estudio de tipo retrospectivo empleando los resultados de las historias clínicas de 125 pacientes con COVID-19 que requirieron atención hospitalaria. Se tiene como resultado que el sexo predominante era el masculino con un 60% del total de la población estudiada, el 21,6% tenía diabetes mellitus tipo 2 y el 18,4% hipertensión. El recuento medio de leucocitos fue de $9,5 \times 10^3 / \mu\text{L}$, la media de NLR fue de 12,01, mientras que para MLR fue de 0,442 y para LPR de 373,07. En cuanto al área bajo la curva, se registraron los siguientes valores de mortalidad: 0.594 para NLR, 0.628 para MLR y 0.505 para LPR; En cuanto a la ventilación mecánica, los valores fueron 0,581 para NLR, 0,619 para MLR y 0,547 para LPR. Se concluye que la NLR y MLR son útiles para predecir la mortalidad en pacientes con COVID-19. La LPR no mostró impacto sobre la mortalidad o el soporte respiratorio.(22)

- **Kalabin A. et al en su artículo "Role of neutrophil-to-lymphocyte, lymphocyte-to-monocyte and platelet-to-lymphocyte ratios as predictors of disease severity in COVID-19 patients"**

Tienen como objetivo principal investigar la importancia pronóstica de las proporciones de neutrófilos a linfocitos (NLR), linfocitos a monocitos (LMR) y plaquetas a linfocitos (PLR) en pacientes diagnosticados con COVID-19. Para la realización de este estudio de tipo retrospectivo se analizaron 184 pacientes diagnosticados con COVID-19 hospitalizados durante el periodo de marzo y abril del año 2020. Los pacientes incluidos en el trabajo de investigación fueron agrupados en dos grupos; en intubados y no intubados, a la vez estos se dividieron en dos subgrupos; en sobrevivientes y fallecidos. Se encontró que la edad media de los pacientes fue 64,7; también se halló que la mayoría de los participantes eran de sexo masculino representados por aproximadamente el 61% de la población de estudio. Con respecto a la proporción neutrófilo a linfocito no se identificaron diferencias estadísticas entre los grupos evaluados. Una vez aplicado el análisis de regresión multivariante, se demostró que solo las proporciones plaquetas a linfocitos (PLR) y linfocitos a monocitos (LMR) influyen y se correlacionan positivamente con los marcadores de apoyo diagnóstico como lactato y proteína C reactiva. La proporción linfocito a monocito (LMR) fue estadísticamente significativa y se comprobó una correlación positiva con el índice de masa corporal de los pacientes en estudio. Se puede concluir que los hallazgos dados por este estudio sobre el papel pronóstico de las proporciones NLR y PLR no fueron validados. Sin embargo se encontró que la proporción linfocitos a monocitos tiene una correlación positiva con criterios de importancia en paciente diagnosticados con COVID-19.(23)

- **Fois A. et al en su artículo “The Systemic Inflammation Index on Admission Predicts In-Hospital Mortality in COVID-19 Patients”**

Plantean un estudio observacional de tipo retrospectivo que les permita explorar la capacidad de diferentes índices de inflamación derivados del recuento sanguíneo completo que permiten predecir la mortalidad hospitalaria en los pacientes diagnosticados con COVID-19. Los índices evaluados en esta investigación fueron los siguientes; la proporción de neutrófilos a linfocitos (NLR), la proporción de plaquetas a linfocitos (PLR), proporción de neutrófilos a linfocitos \times plaquetas (NLPR), proporción de monocitos a linfocitos (MLR), el índice de respuesta inflamatoria sistémica (SIRI), el índice de inflamación sistémica (SII) y el índice agregado de inflamación sistémica (AISI). La población de estudio estuvo comprendida por 119 pacientes que fueron diagnosticados con COVID-19 confirmado por prueba molecular, los índices fueron calculados al momento de su ingreso hospitalario. Luego del análisis estadístico se tiene como resultado que los pacientes que fallecieron presentaron valores de AISI, NLR, NLPR, NLR, SII y SIRI significativamente más altos en comparación con los pacientes supervivientes. Del mismo modo se pudo apreciar que bajo las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier los pacientes con valores elevados de AISI, MLR, NLPR, NLR, SII y SIRI mostraron una supervivencia significativamente menor. Se puede concluir que aplicar estos índices al ingreso hospitalario ayudan a predecir de forma independiente la mortalidad hospitalaria en pacientes diagnosticados con COVID-19 y permite ayudar con la correcta estratificación del riesgo de manera temprana en estos pacientes.(24)

- **Liu G. et al en su investigación "The role of neutrophil-lymphocyte ratio and lymphocyte-monocyte ratio in the prognosis of type 2 diabetics with COVID-19"**

Que tiene como finalidad el evaluar el posible valor pronóstico de distintos índices hematológicos como; la relación neutrófilos-linfocitos (NLR), la relación linfocitos-monocitos (MLR) y el ancho de distribución de glóbulos rojos en pacientes que padecen de Diabetes Mellitus tipo II y que fueron diagnosticados con COVID-19. Para la correcta realización de este estudio de tipo retrospectivo se contó con una población de estudio comprendida por 134 pacientes que fueron atendido durante el periodo de enero a marzo del año 2020. Los resultados hematológicos de relevancia se obtuvieron de la historia clínica de cada uno de los participantes en el estudio. Posteriormente se calcularon los índices a evaluar, se evidencio que los pacientes que presentaron valores elevados en la relación neutrófilos-linfocitos (NLR) mostraron mayor gravedad y estancia hospitalaria por ende más gastos hospitalarios en comparación de los pacientes que presentaron valores normales. Por otro lado, valores disminuidos de la relación linfocitos-monocitos (MLR) predijo gravedad y extrema gravedad en pacientes hospitalizados con alta significancia estadística. Se concluye que estos índices hematológicos son marcadores rápidos, simples y prácticos que permiten predecir el pronóstico en los pacientes diagnosticados con COVID-19 y que presenten antecedente de Diabetes Mellitus Tipo 2.(25)

- **Biamonte F. et al en su artículo "Combined lymphocyte/monocyte count, D-dimer and iron status predict COVID-19 course and outcome in a long-term care facility"**

Tuvieron como objetivo identificar posibles patrones comunes de respuesta sistémica que sean capaces de estratificar mejor el curso

clínico y el resultado de los pacientes diagnosticados con COVID-19. Para la realización de esta investigación retrospectiva se recopiló los resultados de los exámenes de laboratorio entre ellos los parámetros como glóbulos blancos, granulocitos, linfocitos y plaquetas de referencia, hemoglobina, hierro total, ferritina, interleuquina-6 y dímero D, provenientes de 45 pacientes adultos mayores que fueron diagnosticados con COVID-19. Se tuvo como resultado que tanto el dímero D, el valor del hierro y el índice de linfocitos/ monocitos (MLR) fueron los principales biomarcadores que permitieron discriminar en grupos de alto y bajo riesgo. Los pacientes pertenecientes al grupo de alto riesgo presentaron un tiempo significativamente mayor para la disminución de la ferritina. La proporción de hierro a ferritina (IFR) separó significativamente a los pacientes recuperados y muertos en el grupo de riesgo intermedio, Se concluye que la utilización de estos parámetros de laboratorio como el dímero D, el estado del hierro y el índice de linfocitos/ monocitos (MLR) al ingreso y durante la estancia hospitalaria, puede predecir la progresión clínica en pacientes diagnosticados con COVID-19.(26)

- **Lissoni P. et al en su artículo "Evidence of Abnormally Low Lymphocyte-To-Monocyte Ratio In Covid-19-Induced Severe Acute Respiratory Syndrome"**

Tuvieron como finalidad plantear un estudio que permita analizar la proporción de linfocitos a monocitos (LMR) en la enfermedad infecciosa COVID-19. Para la realización de este estudio se incluyeron tanto a pacientes que fueron sometidos a ventilador y sujetos sanos, como grupo de control. La obtención de datos se hizo revisando las historias clínicas de cada paciente, enfocándose principalmente en los exámenes de apoyo al diagnóstico, posteriormente estos fueron ingresados a una hoja de cálculo que

facilitaría el trabajo de la estadística. Se evidencio como resultado que en el 82% de los pacientes se produjo una linfocitopenia, mientras que el 40 % de la población de estudio presento elevación del recuento de monocitos. Con respecto al índice Linfocito/Monocito (MLR) se evidencio que el 71% de la población de estudio mostraba valores considerados anormalmente disminuidos, notando que en los pacientes de sexo masculino estos valores de índice Linfocito/Monocito (MLR) fueron significativamente más bajos que en el grupo empleado como control. El estudio concluye que el índice Linfocito/Monocito (MLR) podría constituir un biomarcador simple y menos costoso que permitiría monitorear la evolución clínica de la infección por COVID-19 en pacientes hospitalizados.(27)

- **Shivakumar B. et al en el artículo "Neutrophil-to-Lymphocyte, Lymphocyte-to-Monocyte, and Platelet-to-Lymphocyte Ratios: Prognostic Significance in COVID-19"**

Presentan como objetivo evaluar el valor pronóstico de las proporciones de recuento de neutrófilos a linfocitos, linfocitos a monocitos, plaquetas a linfocitos y volumen medio de plaquetas (MPV) a plaquetas normales y derivadas en pacientes diagnosticados con COVID-19. Este estudio retrospectivo fue realizado en una población total de 100 pacientes que fueron atendidos durante un periodo de dos meses en el Hospital General de Chigateri, Davangere. A estos se les solicito un hemograma completo en el momento de la admisión junto con la confirmación de la enfermedad mediante RT-PCR. Se tiene como resultado que la edad media de los pacientes que sobrevivieron fue de 43 años, significativamente menor que la edad media de los no supervivientes, que fue de 59,1 años. El NLR se elevó en el 60% de la población y fue significativamente mayor en los pacientes que sobrevivieron a la

enfermedad. Aunque la proporción de linfocitos a monocitos (LMR) también imitó la tendencia, la asociación estadística no fue significativa. Sin embargo, observó una correlación significativa entre LMR y mortalidad cuando se consideró un punto de corte de 2,5 como punto de referencia diferenciador. En este estudio, no se encontró que las proporciones derivadas de NLR y MPV a plaquetas estuvieran asociadas significativamente con la mortalidad. Se concluye que las proporciones hematológicas pueden facilitar la categorización de la gravedad y la progresión de la enfermedad en los pacientes lo cual permite la toma de decisiones clínicas adecuadas e informadas. Se destaca la disponibilidad de estos índices su bajo costo y accesibilidad incluso en áreas remotas y entornos con recursos limitados. (28)

- **Peng J. et al en su estudio " Diagnostic value of peripheral hematologic markers for coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, cross- sectional study"**

Tuvo como objetivo determinar el valor diagnóstico de los marcadores hematológicos de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID - 19) y explorar su relación con la gravedad de la enfermedad. Para llevar a cabo esta investigación se contó con la participación de 190 pacientes diagnosticados con COVID-19, 190 sujetos sanos y 105 pacientes con neumonía por influenza (PI). Los pacientes diagnosticados con COVID - 19 se dividieron en grupos que presentaron SDRA y los que no presentaron SDRA. Fue fundamental contar con los registros de los exámenes de ayuda diagnóstica. Las correlaciones entre las variables se evaluaron mediante el análisis de correlación de Spearman. Se utilizaron curvas de característica operativa del receptor (ROC) para estudiar la precisión de las diversas pruebas de diagnóstico. Se tiene como resultado que los pacientes diagnosticados con COVID-19 tenían

niveles más altos de leucocitos y neutrófilos y porcentajes más bajos de linfocitos en comparación con los pacientes con IP. El análisis de la curva ROC reveló que la MLR tenía un alto valor diagnóstico para diferenciar a los pacientes con COVID - 19 de los sujetos sanos, pero no de los pacientes con PI. El recuento de linfocitos fue menor en el grupo de SDRA y arrojó un valor diagnóstico más alto que las otras variables. Se concluye que la proporción de monocitos a linfocitos mostró una eficiencia aceptable para separar a los pacientes con COVID - 19 de los sujetos sanos, pero no pudo descartar a los pacientes con PI. El NLR puede ser un marcador confiable para evaluar la gravedad de la enfermedad de COVID - 19. El recuento de linfocitos puede ser útil para establecer el diagnóstico temprano de SDRA en los pacientes con COVID-19. (13)

NACIONALES

- **Iglesias S. et al en su estudio "Prognosis and hematological findings in patients with COVID-19 in an Amazonian population of Peru"**

Tuvo como finalidad examinar los resultados de laboratorio de pacientes diagnosticados con COVID-19 y así evaluar su valor como marcadores pronósticos. Para efectuar este estudio analítico transversal se contó con la participación de 127 pacientes que fueron diagnosticados con COVID-19 en un hospital de la ciudad de Ucayali, Perú durante el período del 13 de marzo al 9 de mayo del 2020. Los parámetros de laboratorio de interés para la realización de la investigación fueron el recuento de linfocitos, neutrófilos, eosinófilos, monocitos y plaquetas, así como los valores de fibrinógeno, PCR, dímero D y DHL. Luego del análisis estadístico

se evidencio que no existieron diferencias estadísticamente significativas en la población de estudio en cuanto a muerte y sexo. Sin embargo, al momento de evaluar el Incidence Risk Ratio (IRR) los valores hematológicos tales como linfocitos, neutrófilos, y monocitos mostraron una fuerte asociación. Por otro lado, se halló que los pacientes que fallecieron presentaron valores estadísticamente más elevados de leucocitos y neutrófilos. Se puede concluir que los parámetros hematológicos tuvieron una alta relevancia para la evaluación pronostica en los pacientes diagnosticados con COVID-19.(29)

MARCO TEÓRICO

SARS-CoV-2

Virus perteneciente al género betacoronavirus, junto con el SARS-CoV y el MERS-CoV. Detectado por primera vez el mes de diciembre del 2019 en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China.(30) Este nuevo virus ARN monocatenario de forma esférica y proteínas en punta, que se proyectan desde su superficie, no se había observado con anterioridad en humanos.(31) Resalta la presencia de una hemaglutinina-esterasa la cual cumple con la función de fijarse a los residuos de ácido siálico en la membrana plasmática de la célula huésped e hidroliza los grupos acetilo. Distintas investigaciones demostraron que el SARS-CoV-2 se une a la enzima convertidora de angiotensina 2 de la misma manera que el SARS-CoV.(32)

COVID-19

Nombre con el cual se le conoce al síndrome respiratorio causado por el virus del SARS-CoV-2, la cual puede desencadenar una neumonía aguda o

un síndrome de dificultad respiratoria aguda, los síntomas son similares a las causadas por el síndrome respiratorio del medio oriente.(21) Se ha evidenciado que afecta con mayor letalidad a personas adultas mayores y personas que presentes comorbilidades tales como hipertensión, diabetes, enfermedades cardiovasculares y cáncer.(33) Según datos proporcionados por la Organización Mundial de la Salud, en el Perú este síndrome presenta una letalidad del 2.84%.(34)

- **Manifestación Clínica**

Este nuevo virus desencadena síntomas que comparten similitud con la gripe, tales como la fiebre, tos, disnea, mialgia y fatiga. Se conoce que el período de incubación tiene un promedio de 5 días, pero puede prolongarse hasta 14 días.(35) Se ha observado que se puede pérdida parcial o total del olfato y el gusto. En casos graves se presenta neumonía, síndrome de dificultad respiratoria aguda, sepsis y shock séptico síntomas a los cuales se les atribuye las causas principales de muerte.(36)

- **Diagnóstico de laboratorio**

A raíz que este nuevo virus, SARS-CoV-2 es la causa de la pandemia que atraviesa el mundo en la actualidad, se sumaron de manera internacional distintas casas desarrolladoras de exámenes de apoyo diagnóstico. Estos exámenes tienen como finalidad el diagnóstico de forma rápida y precisa.(37)

1. RT-PCR EN TIEMPO REAL

Ejemplo de examen que trabaja amplificando el ácido nucleico para la realización de un análisis posterior de la secuencia. Es considerado el patrón de oro para diagnosticar la infección actual por COVID-19.(38) Cabe resaltar que es un método muy sensible y específico, sin embargo, este puede presentar resultados falsos negativos, debido principalmente a la naturaleza del virus.(39)

2. INMUNOCROMATOGRAFÍA

Método por el cual es posible detectar anticuerpos o antígenos del SARS-CoV-2. Examen ampliamente utilizado por ser una prueba rápida, sencilla, segura y barata. Se ha reportado una frecuencia elevada de reacción cruzada por lo cual se recomienda asociar con la clínica.(37)

a. DETECCIÓN DE ANTÍGENOS

Método que actualmente se basa en la replicación activa del virus, dado que los antígenos se expresan en gran medida. La muestra obtenida mediante hisopado nasofaríngeo es combinado con un "buffer", esta combinación se vierte en un pocillo y se desplaza a lo largo del caset por capilaridad. Este presenta un área de captura específica de antígenos del SARS-CoV-2. (40)

MONOCITOS

Son los leucocitos de mayor tamaño, estas células inmunitarias están involucradas directamente en el correcto funcionamiento del sistema

inmunológico, tiene como función vital defender el organismo de cuerpos extraños, como virus y bacterias. (41)

Tienen la particularidad de migrar en respuesta a estímulos quimio tácticos, viaja por la sangre hasta llegar a los tejidos donde se transforma en un macrófago.(19)

- **Monocitopoyesis**

Nombre con el que se le conoce al conjunto de procesos por el cual se da la formación de monocitos. Estos procesos se dan en la médula ósea, donde se mantienen por un reducido tiempo de 2 a 3 horas aproximadamente, luego pasan a los tejidos transformándose en macrófagos donde su tiempo de vida puede ser de meses.(41) Cabe resaltar que el 3% del componente citológico corresponde a las células de la Monocitopoyesis.(42)

- **Recuento periférico**

El recuento se da a través de un examen hematológico denominado Hemograma, análisis que mide diferentes parámetros y características propias de la sangre tales como los glóbulos rojos, glóbulos blancos, plaquetas, hemoglobina, hematocrito, etc.(43) Se considera que tenemos un número de monocitos que corresponde entre el 2 y el 10% del total de los glóbulos blancos. Esto equivale de 300 a 900 monocitos por mm³.(41)

- **Valor diagnóstico**

Investigaciones realizadas durante la pandemia, evidenciaron el valor diagnóstico de los monocitos, principalmente empleando el

ancho de distribución, que mostro una evidente eficacia en términos de sensibilidad, presentando valores elevados en pacientes hospitalizados diagnosticados con COVID-19. (44)

- **Monocitos como marcador de inflamación**

Investigaciones recientes han establecido la respuesta hiperinflamatoria provocada por el SARS-CoV-2, causa principal de gravedad y muerte en pacientes que cursan con la enfermedad. Los monocitos son una población de células inmunes innatas que detectan y responden a las amenazas microbianas mediante la producción de moléculas inflamatorias que eliminan los patógenos y promueven la reparación de tejidos.(45) La relación directa que existe entre los diferentes procesos inflamatorios que puedan ocurrir en el paciente y los monocitos hacen de este un marcador con funciones clave en el proceso y respuesta. (46)

LINFOCITOS

Tipo de glóbulo blanco involucrado directamente en el sistema inmune. Se divide en dos tipos principales las células B y las células T, destacando las células B ya que elaboran anticuerpos para luchar contra bacterias, virus y toxinas.(19)

- **Linfopoyesis**

Nombre con el que se le conoce al proceso hematopoyético por el cual el organismo produce linfocitos.(41) Este proceso se da tomando de base a la célula madre hematopoyética, considerado compleja en comparación a la granulopoyesis, debido a que su

proceso de maduración no solo se lleva a cabo en la medula ósea. Se resalta que los linfocitos "maduros" continúan su diferenciación al entrar en contacto con el "cuerpo extraño".(47)

- **Recuento periférico**

El recuento se da a través de un examen hematológico denominado Hemograma, análisis que mide diferentes parámetros y características propias de la sangre tales como los glóbulos rojos, glóbulos blancos, plaquetas, hemoglobina, hematocrito, etc. (43) La literatura indica que un recuento de linfocitos considerado normal oscila entre los 1000 y 4500 por mm³. Estos valores suelen incrementarse al presentar infecciones causadas por virus o parásitos. (19)

- **Valor diagnóstico**

Estudios realizados muestran la importancia del conteo de linfocitos, puesto que este refleja la actividad inmune lo cual se relaciona al pronóstico. Se ha apreciado valores disminuidos del conteo de linfocitos en pacientes diagnosticados con COVID-19. Incluso se ha demostrado su valor pronóstico sobre otros biomarcadores empleados en el seguimiento del paciente.(48)

- **Linfocitos como marcador de inflamación**

En la actualidad se conoce que en la patología causada por el virus SARS-CoV-2, la inflamación es un eje fisiopatológico fundamental.(49) A pesar de la existencia de marcadores como PCR y la PCT, estos son exámenes que muchas veces no están a disposición del paciente. Estudios han demostrado que el recuento

de linfocitos tiene una correlación directa con los índices de inflamación en pacientes diagnosticados con COVID-19, incluso se ha evidenciado que presenta un mejor desempeño que estos marcadores, siendo más accesible en equipamiento y costo. (50)

ÍNDICE LINFOCITOS / MONOCITOS (MLR)

El índice o la relación linfocitos / monocitos (MLR), es el recuento absoluto de monocitos dividido por el recuento absoluto de linfocitos, herramienta ampliamente utilizada para el pronóstico en enfermedades que cursan por procesos de inflamación exacerbados.(20) Este biomarcador ha atraído la atención al demostrarse su valor pronóstico objetivo y no invasivo en la enfermedad producida por el SARS-CoV-2. (51)

- **Valor diagnóstico**

La proporción de linfocitos / monocitos ha demostrado tener un alto valor diagnóstico, evidenciando una eficiencia más que aceptable para separar a los pacientes sanos de los pacientes que cursan con COVID - 19, los cuales presentan valores elevados de esta proporción. (13)

CAPÍTULO 3

HIPÓTESIS, VARIABLES Y DEFINICIONES OPERACIONALES

HIPÓTESIS GENERAL

H1: Existe relación entre el índice linfocitos / monocitos (MLR) y el estado de manifestación clínica en pacientes COVID-19, del Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud – Tacna, 2020.

Ho: No existe relación entre el índice linfocitos / monocitos (MLR) y el estado de manifestación clínica en pacientes COVID-19, del Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud – Tacna, 2020.

HIPÓTESIS ESPECÍFICAS

- Existe relación entre el recuento de monocitos y linfocitos en pacientes COVID-19, del Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud – Tacna, 2020.
- Existe diferencia en el recuento de monocitos, linfocitos e índice linfocitos / monocitos (MLR), 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 monocitos, linfocitos e índice linfocitos / monocitos (MLR), según la mortalidad en pacientes COVID-19, del Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud – Tacna, 2020.
- Existe diferencia en el recuento de monocitos, linfocitos e índice linfocitos / monocitos (MLR), según la estancia hospitalaria en pacientes COVID-19, del Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud – Tacna, 2020.

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLES	INDICADOR	CATEGORÍA	ESCALA
Índice linfocitos / monocitos	Razón linfocitos y monocitos	<ul style="list-style-type: none"> • MLR 	Razón
Manifestación clínica Covid-19	Grado de severidad	<ul style="list-style-type: none"> • Leve • Moderado • Grave 	Ordinal
Recuento de monocitos	Sysmex XN1000	<ul style="list-style-type: none"> • Células / mm³ 	Razón
Recuento de linfocitos	Sysmex XN1000	<ul style="list-style-type: none"> • Células / mm³ 	Razón
Características clínica-epidemiológicas	Sexo	<ul style="list-style-type: none"> • Masculino • Femenino 	Nominal
	Edad	<ul style="list-style-type: none"> • Años 	Razón
	Comorbilidad	<ul style="list-style-type: none"> • Sí • No 	Nominal
	Intubación	<ul style="list-style-type: none"> • Sí • No 	Nominal
	Mortalidad	<ul style="list-style-type: none"> • Sí • No 	Nominal
	Estancia hospitalaria	<ul style="list-style-type: none"> • > 15 días • < 15 días 	Nominal

CAPITULO 4

METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

DISEÑO

Epidemiológico, no experimental.

NIVEL DE INVESTIGACIÓN

Relacional. - análisis estadístico bivariado, no demuestra relación de causa – efecto, mide y cuantifica la relación entre las variables de estudio.

TIPO DE INVESTIGACIÓN

- Observacional. – no existe intervención del investigador.
- Transversal. – con una medición.
- Retrospectivo. – los datos se obtienen de registros preexistentes.
- Analítico. - con más de una variable.

ÁMBITO DE ESTUDIO

El estudio se llevó a cabo en el Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud Tacna, el cual se ubica al sur del Perú, a una altura de 562 msnm y en el distrito de Calana, además, cuenta con los servicios de consultorios externos, hospitalización, emergencia, unidad de cuidados intermedios, unidad de cuidados intensivos, sala de operaciones, emergencia COVID-19, unidad de cuidados intensivos COVID-19,

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 al servicio de Patología Clínica y Anatomía patológica del cual se recolectaron los datos del área de Hematología clínica, correspondiente al año 2020.

POBLACIÓN Y MUESTRA

Población

Pacientes con diagnóstico de COVID-19, que acudieron al servicio de Patología Clínica y Anatomía Patológica del Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud – Tacna, entre los meses de julio y agosto del año 2020.

Muestra

No aplica.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Todos los pacientes con diagnóstico de COVID-19, que acudieron al servicio de Patología Clínica y Anatomía patológica para realizarse hemograma completo automatizado, el año 2020.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico de COVID-19, con antecedentes de trastornos o enfermedades que se manifiesten con alteración en el recuento absoluto de linfocitos.

- Pacientes con diagnóstico de COVID-19, con antecedentes de trastornos o enfermedades que se manifiesten con alteración en el recuento absoluto de monocitos.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes con diagnóstico de COVID-19, con resultados de recuento absoluto de linfocitos y monocitos por debajo del límite de detección del equipo automatizado de hematología.

INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

La técnica que se utilizó fue la documentación; el cual corresponde a estudios retrospectivos donde es la única forma disponible de recabar información, no cuentan con instrumentos de medición, mientras que sí cuentan, con ficha de recolección de datos donde copiaremos la información de interés.

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 electrónico en el área de hematología clínica del servicio de Patología Clínica y Anatomía Patológica. La información de las características clínico epidemiológica también se recogió en la ficha de recolección de datos. (Ver anexo 01)

CAPITULO 5

PROCEDIMIENTOS DE ANÁLISIS DE DATOS

PROCEDIMIENTO DE COLECTA DE DATOS

Los datos de recuento absoluto de linfocitos, recuento absoluto de monocitos, índice MLR y el grado de manifestación clínica de los pacientes con COVID-19 se colectaron desde el área de hematología clínica del servicio de Patología clínica y anatomía patológica del Hospital de la seguridad social en Tacna – Perú, dichos datos se midieron de la siguiente manera:

- Severidad clínica de COVID-19, se obtendrá de la historia clínica digital que se encuentra en el sistema de gestión hospitalaria de Essalud, para lo cual se solicitará acceso al sistema de información de laboratorio (LIS). Dicho criterio considera la guía clínica elaborada por la OMS (52).
- Recuento de linfocitos y monocitos, en el canal WNR, y utilizando la citometría de flujo fluorescente (con colorante de polimetina para ácidos nucleicos y lisis celular específica) el analizador automatizado mide mediante receptores específicos, la fluorescencia y su dispersión lateral y frontal. La fluorescencia lateral mide el contenido de ácido nucleico. La dispersión frontal mide el tamaño celular, los cuales, mediante los algoritmos de identificación del software del equipo automatizado de hematología, son clasificados y reportados en recuentos relativos y absolutos.

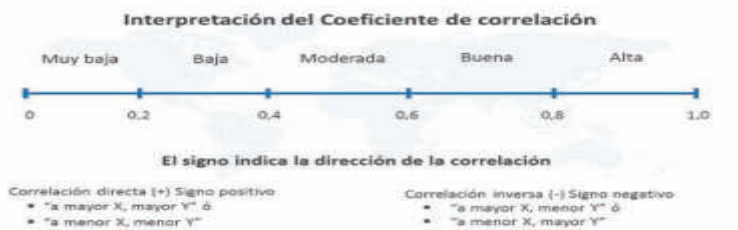
- Índice linfocito – monocito (MLR), es un índice de inflamación que se obtiene entre la razón matemática del recuento sanguíneo absoluto de linfocitos y el recuento sanguíneo absoluto de monocitos.

$$\text{MLR} = \frac{\text{recuento absoluto de linfocitos } \left(\frac{\text{celulas}}{\mu\text{L}}\right)}{\text{recuento absoluto de monocitos } \left(\frac{\text{celulas}}{\mu\text{L}}\right)}$$

PROCESAMIENTO DE ANÁLISIS DE DATOS

Los datos que se consideraron fueron: recuento de linfocitos, recuento de monocitos, grado de manifestación clínica de COVID-19, y las variables clínico – epidemiológicas (sexo, edad, comorbilidad, intubación, mortalidad y estancia hospitalaria) 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, durante el año 2020, con los datos obtenidos se procesaron en el siguiente orden:

1. Se elaboró una base de datos digital en un programa informático de hoja de cálculo electrónico (Excel).
2. Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el software estadístico IBM SPSS Statistics V25.0, de donde se obtuvieron los estadísticos descriptivos del recuento de linfocitos, recuento de monocitos, grado de manifestación clínica de COVID-19 y las variables clínico - epidemiológicas.
3. Para determinar la relación y fuerza de la relación se utilizó el test estadístico de Correlación por rangos de Spearman.
4. Para determinar la diferencia según cada una de las características de la variable clínico - epidemiológica de la población estudiada, se utilizó el test estadístico de U de Mann-Whitney.
5. Para el diseño de tablas y gráficas se utilizó un programa informático de hoja de cálculo electrónico (Excel).
6. La fuerza de la correlación se interpretó con el coeficiente de correlación de acuerdo la siguiente escala de interpretación:



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 monocitos, 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, 2021, para lo cual, cada uno de los pacientes que integren la población de estudio asumirá un código interno.

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 durante 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 a la Universidad Privada de Tacna (UPT), la resolución de autorización de desarrollo del presente trabajo de investigación, el cual se emitió previo visto bueno del jurado dictaminador designado por la UPT.

Asimismo, se solicitó la autorización a la gerencia de la Red Asistencial de Essalud – Tacna, el cual solicitó opinión favorable al área de capacitación y la unidad de investigación, para emitir la resolución que autorice la realización y acceso a los registros necesarios que permita alcanzar los objetivos del presente trabajo de investigación.

TABLA N° 1

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICO EPIDEMIOLÓGICAS DE LOS
PACIENTES COVID-19, DEL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES
CARRIÓN DE ESSALUD – TACNA, 2020**

Características		Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
Sexo	Masculino	213	69.2%
	Femenino	95	30.8%
Comorbilidad	Con comorbilidad	113	36.7%
	Sin comorbilidad	195	63.3%
Severidad clínica de COVID-19	Leve	48	15.6%
	Moderado	100	32.5%
	Grave	160	51.9%
Intubado	No	263	85.4%
	SÍ	45	14.6%
Mortalidad	No	194	63.0%
	SÍ	114	37.0%
Estancia hospitalaria	< 15 días	261	84.7%
	> 15 días	47	15.3%
Edad (años)	61.2 ± 13.7		
Total		308	100.0%

Fuente: Elaboración propia, servicio de patología clínica.

Tabla N° 1, se consideró a 308 pacientes con COVID-19 durante la “primera ola” de la pandemia. La edad promedio fue de 61.2 años, con respecto a la frecuencia, el género masculino representó el 69.2%, los casos de COVID-19 con comorbilidad el 36.7%, COVID-19 grave el 51.9%, los pacientes intubados el 14.6%, menos de 15 días de estancia hospitalaria el 84.7% y los fallecidos el 37.0%.

TABLA N° 2

RELACIÓN DEL ÍNDICE LINFOCITO / MONOCITO (MLR) Y EL GRADO DE MANIFESTACIÓN CLÍNICA EN PACIENTES COVID-19, DEL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRIÓN DE ESSALUD – TACNA, 2020

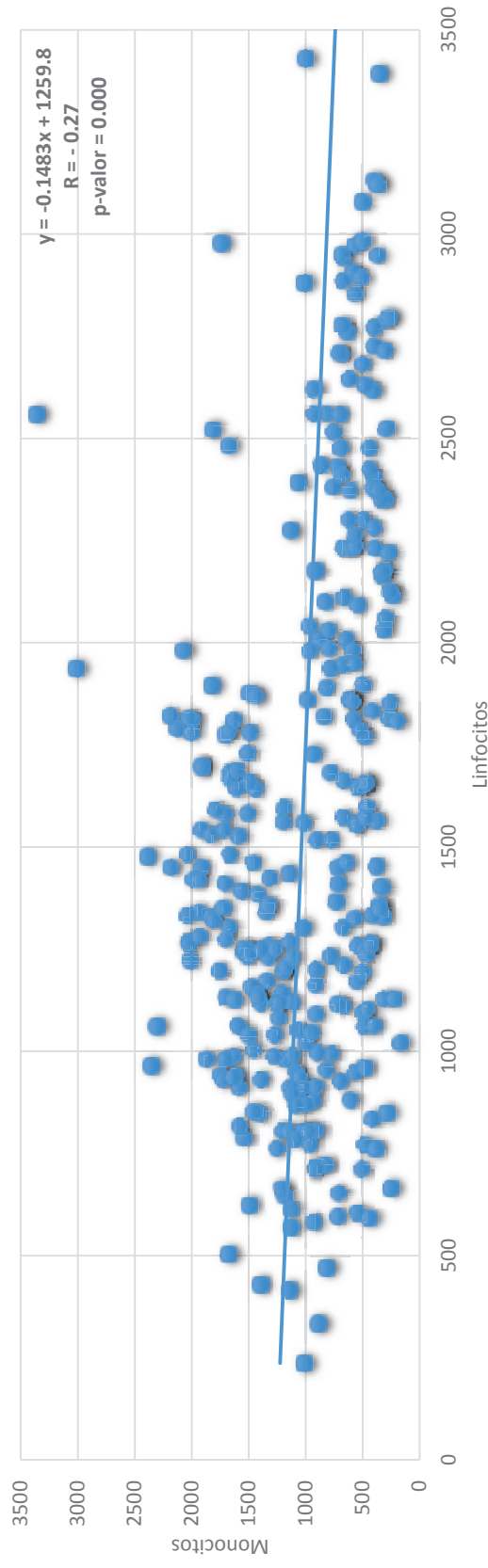
Biomarcador hematológico (cel./mm ³)	Grado de manifestación clínica ($\bar{X} \pm DS$)			p-valor	R
	Leve	Moderado	Grave		
Leucocitos	9517 ± 2075	10836 ± 2610	14180 ± 4226	0.00	0.52
Linfocitos	2424 ± 498	1728 ± 585	1248 ± 591	0.00	- 0.60
Monocitos	400 ± 129	636 ± 194	1454 ± 453	0.00	0.85
Índice MLR	6.5 ± 1.8	2.8 ± 0.9	0.9 ± 0.3	0.00	- 0.90

Fuente: *Elaboración propia, servicio de patología clínica.*

Tabla N° 2, el recuento sanguíneo absoluto de leucocitos, linfocitos, monocitos y el índice MLR mostraron relación estadísticamente significativa ($p < 0.05$) con el grado de manifestación clínica de COVID-19; asimismo el coeficiente del Test de correlación de Spearman muestra que los leucocitos se relacionan de forma directa y moderada ($R = 0.52$), los linfocitos de forma inversa y buena ($R = - 0.60$), los monocitos de forma directa y alta ($R = 0.85$) y el índice MLR de manera inversa y alta ($R = - 0.90$).

GRÁFICO N° 1

RELACIÓN DEL RECUENTO DE MONOCITOS Y LINFOCITOS EN PACIENTES COVID-19



Fuente: Elaboración propia, servicio de patología clínica.

Gráfico N° 1, el recuento sanguíneo absoluto de linfocitos y monocitos muestra correlación estadísticamente significativa ($p < 0.05$); asimismo, el coeficiente de correlación del Test de Spearman se interpreta como inversa y baja ($R = -0.27$).

TABLA N° 3

RECuento de Monocitos, Linfocitos e Índice Linfocito / Monocito (MLR), según el estado de Intubación en Pacientes COVID-19

Biomarcador hematológico (cel./mm ³)	Intubación ($\bar{X} \pm DS$)		p-valor
	No	Sí	
Leucocitos	11892 ± 3383	15143 ± 5764	0.00
Linfocitos	1632 ± 658	1327 ± 931	0.00
Monocitos	945 ± 537	1486 ± 558	0.00
Índice MLR	2.6 ± 2.2	0.9 ± 0.5	0.00

Fuente: Elaboración propia, servicio de patología clínica.

Tabla N° 3, al evaluar la existencia de diferencia estadísticamente significativa, en el recuento sanguíneo absoluto de leucocitos, linfocitos, monocitos y el índice MLR, con respecto al estado de intubación en pacientes COVID-19 atendidos en el Hospital II Daniel Alcides Carrión de Essalud en Tacna – Perú, se demostró que sí existe tal diferencia ($p < 0.05$).

TABLA N° 4

RECuento de monocitos, linfocitos e índice linfocito / monocito (MLR), según la mortalidad en pacientes COVID-19

Biomarcador hematológico (cel./mm ³)	Mortalidad ($\bar{X} \pm DS$)		p-valor
	No	Sí	
Leucocitos	11138 ± 3670	14460 ± 3613	0.00
Linfocitos	1799 ± 767	1227 ± 399	0.00
Monocitos	747 ± 436	1496 ± 455	0.00
Índice MLR	3.3 ± 2.3	0.9 ± 0.3	0.00

Fuente: *Elaboración propia, servicio de patología clínica.*

Tabla N° 4, al evaluar la existencia de diferencia estadísticamente significativa, en el recuento sanguíneo absoluto de leucocitos, linfocitos, monocitos y el índice MLR, con respecto a la mortalidad en pacientes COVID-19 atendidos en el Hospital II Daniel Alcides Carrión de Essalud en Tacna – Perú, se demostró que sí existe tal diferencia ($p < 0.05$).

TABLA N° 5

RECuento DE MONOCITOS, LINFOCITOS E ÍNDICE LINFOCITO / MONOCITO (MLR), SEGÚN LA ESTANCIA HOSPITALARIA EN PACIENTES COVID-19

Biomarcador hematológico (cel./mm ³)	Estancia hospitalaria ($\bar{X} \pm DS$)		p-valor
	< 15 días	> 15 días	
Leucocitos	12511 ± 4057	11568 ± 3460	0.251
Linfocitos	1599 ± 703	1521 ± 754	0.461
Monocitos	1040 ± 590	938 ± 455	0.426
Índice MLR	2.4 ± 2.2	2.1 ± 1.7	0.966

Fuente: Elaboración propia, servicio de patología clínica.

Tabla N° 5, al evaluar la existencia de diferencia estadísticamente significativa, en el recuento sanguíneo absoluto de leucocitos, linfocitos, monocitos y el índice MLR, con respecto a la estancia hospitalaria de los pacientes COVID-19 atendidos en el Hospital II Daniel Alcides Carrión de Essalud en Tacna – Perú, se demostró que no existe tal diferencia ($p > 0.05$).

DISCUSIÓN

La pandemia por COVID-19 ha representado un gran reto para el sistema de salud, quien a pesar de sus esfuerzos se ha visto largamente superado en su capacidad de atención oportuna para el paciente infectado por el SARS-CoV-2. Esta línea de investigación en el campo clínico es amplia aun cuando también hemos encontrado limitantes en el aspecto metodológico producto de la falta de estandarización en la atención de este tipo de infección. El análisis descriptivo se continua de un estudio que permita observar la existencia de relación de nuestras variables de estudio (índice MLR y grado de manifestación clínica de COVID-19), así como su diferencia estadísticamente significativa con respecto a diversos desenlaces clínicos (intubación, muerte y estancia hospitalaria), con el objetivo de continuar con esta línea de investigación, y proponer en un siguiente estudio la evaluación del rendimiento del índice MLR, como índice de inflamación en el pronóstico de COVID-19 en su manifestación grave.

Con respecto al objetivo general de nuestro trabajo de investigación, nuestro estudio encontró correlación con significancia estadística ($p < 0.05$) entre el índice linfocitos / monocitos (MLR) y el grado de manifestación clínica en pacientes COVID-19, con un coeficiente de correlación que se interpretó como inversa y alta ($R = - 0.90$), sin embargo, si bien el estudio de Liu G. et al. también encontró correlación, esta también fue inversa pero baja ($R = - 0.371$), asimismo en el estudio de Biamonte F. et al. también se encontró correlación pero con un grado de correlación inversa y moderada ($R = - 0.49$), también en el estudio de Peng J. et al. se encontró correlación si bien no se cuantificó la fuerza de esta.

Los antecedentes mencionados y nuestro estudio encontraron correlación estadísticamente significativa y de sentido inverso, con una diferencia sustancial con respecto a la fuerza de la correlación donde nuestro estudio encontró correlación alta mientras que los estudios mencionados encontraron una correlación de baja a moderada.

Si bien existe similitud en las características de la población de estudio, estas difieren sustancialmente en el número de participantes. En el estudio de Biamonte F. et al. fueron 45 participantes y en el estudio de Peng J. et al. fueron 190; mientras que en nuestro estudio se considero una población de 308 participantes, dotándolo de una mayor robustez estadística, por lo tanto, con resultados más confiables.

En la indagación del primer objetivo específico de nuestro estudio, encontramos correlación con significancia estadística entre el recuento sanguíneo absoluto de linfocitos y monocitos, con un coeficiente de correlación que se interpreta como dirección inversa y baja ($R = - 0.27$), a diferencia del estudio de Biamonte F. et al. donde si bien también se encontró correlación, esta fue de sentido directo y con una fuerza moderada ($R = 0.59$).

La seria discrepancia entre nuestros resultados radica en el sentido o dirección de la correlación pues mientras en nuestro estudio fue inversa (cuando baja el recuento absoluto de linfocitos, sube el recuento absoluto de monocitos), en el estudio de Biamonte F. et al. fue de sentido directo (cuando baja el recuento absoluto de linfocitos, también baja el recuento absoluto de monocitos).

Considerar solo el resultado de correlación sin observar el sentido y fuerza de la correlación podría llevar a una conclusión errada de los resultados, en este objetivo específico en particular la discrepancia es determinante.

El segundo objetivo específico de nuestro estudio encontró diferencia con significancia estadística ($p < 0.05$), en el recuento sanguíneo absoluto de linfocitos, monocitos y el índice MLR, con respecto al estado de intubación en pacientes COVID-19, con clara diferencia en los resultados del estudio de Kalabin A. et al. donde en el índice MLR no se encontró diferencia con significancia estadística.

El estudio de Kalabin A. et al. considera a 184 pacientes con COVID-19, mientras que nuestro estudio considera a 308; en este objetivo específico que considera como categoría al estado de intubación (sí o no) es importante discriminar en función de la posibilidad de acceder a ventilación mecánica.

Nuestro estudio encontró en el índice MLR una media de 2.6 y 0.9 en pacientes no intubados e intubados respectivamente, mientras que en el estudio de Kalabin A. et al. la media fue de 2.23 y 2.84, las diferencias numéricas de nuestros resultados son muy claras y considera al índice MLR como biomarcador de estado de intubación en pacientes COVID-19.

En el tercer objetivo específico de nuestro estudio se encontró diferencia con significancia estadística ($p < 0.05$), en el recuento sanguíneo absoluto de linfocitos, monocitos y el índice MLR, con respecto a la mortalidad en pacientes COVID-19. Mientras que solo los estudio de Shivakumar B. et al y Ramos P. et al, también encontraron diferencia con significancia estadística con respecto al índice MLR; asimismo, los estudios de Kalabin A. et al. y Fois A. et al no encontraron diferencia con significancia estadística en la media del índice MLR entre los pacientes con COVID-19 que sobrevivieron y fallecieron. Asimismo, solo se encontró diferencia con significancia estadística en el recuento sanguíneo absoluto de linfocitos en todos los estudios mencionados.

Por último, en el cuarto objetivo específico de nuestro estudio no se encontró diferencia con significancia estadística ($p > 0.05$), en el recuento sanguíneo absoluto de linfocitos, monocitos y el índice MLR, con respecto a la estancia hospitalaria de los pacientes COVID-19, con similar resultado con respecto al estudio de Liu G. et al. donde tampoco encontró dicha relación en ninguno de los parámetros investigados, incluido el índice MLR.

Nuestro estudio consideró a 308 pacientes con COVID-19 durante la “primera ola” de la pandemia, con una edad promedio de 61.2 años, donde el género masculino representó el 69.2%, pacientes intubados el 14.6% y mortalidad de 37.0%, mientras que los antecedentes similares a nuestro estudio consideraron población de 17 a 190 participantes como máximo, con una media de edad de 46.4 a 81 años de edad y una mortalidad de 24.4% a 27.0%.

CONCLUSIONES

- Existe relación con significancia estadística ($p < 0.05$) entre el índice linfocitos / monocitos (MLR) y el grado de manifestación clínica en pacientes COVID-19, con un coeficiente de correlación que se interpreta como inversa y alta ($R = - 0.90$).
- Existe relación con significancia estadística ($p < 0.05$) entre el recuento sanguíneo absoluto de linfocitos y monocitos, con un coeficiente de correlación que se interpreta como inversa y baja ($R = - 0.27$).
- Existe diferencia con significancia estadística ($p < 0.05$), en el recuento sanguíneo absoluto de linfocitos, monocitos y el índice MLR, con respecto al estado de intubación en pacientes COVID-19.
- Existe diferencia con significancia estadística ($p < 0.05$), en el recuento sanguíneo absoluto de linfocitos, monocitos y el índice MLR, con respecto a la mortalidad en pacientes COVID-19.
- No existe diferencia con significancia estadística ($p > 0.05$), en el recuento sanguíneo absoluto de linfocitos, monocitos y el índice MLR, con respecto a la estancia hospitalaria de los pacientes COVID-19.

RECOMENDACIONES

- Los resultados como la relación del recuento de linfocitos y monocitos que se interpreta como inversa y baja, así como la ausencia de diferencia en el recuento de linfocitos, monocitos y el índice MLR con respecto a la estancia hospitalaria de los pacientes COVID-19, podría estar condicionado a limitantes en la capacidad de respuesta del sistema de salud durante la “primera ola” de la pandemia por COVID-19, lo cual explicaría los resultados mencionados líneas arriba; si bien los resultados del presente estudio no se invalidan sino por el contrario permite mostrar relación a pesar de la limitante mencionada; buscando las mejoras en el ámbito metodológico, se recomienda considerar a los pacientes de la “segunda ola” de la pandemia por COVID-19, que cumplan con los criterios de inclusión, exclusión y eliminación, con el objetivo de aumentar el número de participantes en el estudio con el fin de confirmar los resultados obtenidos.
- El presente trabajo de investigación encontró un grado de correlación alta entre el índice linfocitos / monocitos (MLR) y el grado de manifestación clínica en pacientes COVID-19. Siendo el índice MLR un biomarcador de inflamación y siguiendo esta misma línea de investigación, se recomienda evaluar al índice MLR como una herramienta de diagnóstico y pronóstico de estado de gravedad por COVID-19 (hiperinflamación) en el siguiente nivel de investigación; en ese objetivo estadístico y metodológico se sugiere: estimar el rendimiento del índice MLR, calcular el punto de corte del índice MLR que discrimina pacientes con o sin gravedad por COVID-19, calcular los parámetros de validación diagnóstica (sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, etc.) y determinar la probabilidad de ocurrencia (OR) de estado clínico de gravedad por COVID-19.

BIBLIOGRAFÍA

1. DatosRTVE. Mapa del coronavirus en el mundo y datos de su evolución [Internet]. RTVE.es. 2021 [citado 20 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.rtve.es/noticias/20210220/mapa-mundial-del-coronavirus/1998143.shtml>
2. MINSA. Covid 19 en el Perú - Ministerio del Salud [Internet]. 2021 [citado 20 de febrero de 2021]. Disponible en: https://covid19.minsa.gob.pe/sala_situacional.asp
3. Gustine JN, Jones D. Immunopathology of Hyperinflammation in COVID-19. *Am J Pathol*. 11 de septiembre de 2020;
4. Lin S, Mao W, Zou Q, Lu S, Zheng S. Associations between hematological parameters and disease severity in patients with SARS-CoV-2 infection. *J Clin Lab Anal*. enero de 2021;35(1):e23604.
5. Pakos IS, Lo KB, Salacup G, Pelayo J, Bhargav R, Peterson E, et al. Characteristics of peripheral blood differential counts in hospitalized patients with COVID-19. *Eur J Haematol*. diciembre de 2020;105(6):773-8.
6. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocaña A, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. junio de 2014;106(6):dju124.
7. Anurag A, Jha PK, Kumar A. Differential white blood cell count in the COVID-19: A cross-sectional study of 148 patients. *Diabetes Metab Syndr*. diciembre de 2020;14(6):2099-102.
8. Erdogan A, Can FE, Gönüllü H. Evaluation of the prognostic role of NLR, LMR, PLR, and LCR ratio in COVID-19 patients. *J Med Virol*. 21 de mayo de 2021;
9. Asan A, Üstündağ Y, Koca N, Şimşek A, Sayan HE, Parıldar H, et al. Do initial hematologic indices predict the severity of COVID-19 patients? *Turk J Med Sci*. 26 de febrero de 2021;51(1):39-44.
10. Waris A, Din M, Khalid A, Abbas Lail R, Shaheen A, Khan N, et al. Evaluation of hematological parameters as an indicator of disease severity in Covid-19 patients: Pakistan's experience. *J Clin Lab Anal*. junio de 2021;35(6):e23809.
11. Kalabin A, Mani VRK, Valdivieso SC, Donaldson B. Role of neutrophil-to-lymphocyte, lymphocyte-to-monocyte and platelet-to-lymphocyte ratios as

- predictors of disease severity in COVID-19 patients. *Infez Med.* 1 de marzo de 2021;29(1):46-53.
12. Bastug A, Bodur H, Erdogan S, Gokcinar D, Kazancioglu S, Kosovali BD, et al. Clinical and laboratory features of COVID-19: Predictors of severe prognosis. *Int Immunopharmacol.* noviembre de 2020;88:106950.
 13. Peng J, Qi D, Yuan G, Deng X, Mei Y, Feng L, et al. Diagnostic value of peripheral hematologic markers for coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, cross-sectional study. *J Clin Lab Anal.* octubre de 2020;34(10):e23475.
 14. Fois AG, Paliogiannis P, Scano V, Cau S, Babudieri S, Perra R, et al. The Systemic Inflammation Index on Admission Predicts In-Hospital Mortality in COVID-19 Patients. *Mol Basel Switz.* 4 de diciembre de 2020;25(23).
 15. Şan İ, GemcİoĖlu E, DavutoĖlu M, ÇatalbaŞ R, KarabuĖa B, Kaptan E, et al. Which hematological markers have predictive value as early indicators of severe COVID-19 cases in the emergency department? *Turk J Med Sci.* 17 de marzo de 2021;
 16. Ghahramani S, Tabrizi R, Lankarani KB, Kashani SMA, Rezaei S, Zeidi N, et al. Laboratory features of severe vs. non-severe COVID-19 patients in Asian populations: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res.* 3 de agosto de 2020;25(1):30.
 17. Pujani M, Raychaudhuri S, Verma N, Kaur H, Agarwal S, Singh M, et al. Association of Hematologic biomarkers and their combinations with disease severity and mortality in COVID-19- an Indian perspective. *Am J Blood Res.* 2021;11(2):180-90.
 18. Biamonte F, Botta C, Mazzitelli M, Rotundo S, Trecarichi EM, Foti D, et al. Combined lymphocyte/monocyte count, D-dimer and iron status predict COVID-19 course and outcome in a long-term care facility. *J Transl Med.* 17 de febrero de 2021;19(1):79.
 19. Pérez JCJ, Almaguer DG. *Hematología: La sangre y sus enfermedades.* Editorial McGraw-Hill Interamericana; 2005. 309 p.
 20. Chen H, Li M, Liu L, Dang X, Zhu D, Tian G. Monocyte/lymphocyte ratio is related to the severity of coronary artery disease and clinical outcome in patients with non-ST-elevation myocardial infarction. *Medicine (Baltimore).* junio de 2019;98(26):e16267.
 21. Díaz-Castrillón FJ, Toro-Montoya AI. SARS-CoV-2/COVID-19: The virus, the disease and the pandemic. *Med Lab.* 13 de abril de 2021;24(3):183-205.

22. Ramos-Peñañiel CO, Santos-González B, Flores-López EN, Galván-Flores F, Hernández-Vázquez L, Santoyo-Sánchez A, et al. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte, monocyte-to-lymphocyte and lymphocyte-to-platelet ratios for the prognosis of COVID-19-associated complications. *Gac Med Mex.* 2020;156(5):405-11.
23. Kalabin A, Mani VRK, Valdivieso SC, Donaldson B. Role of neutrophil-to-lymphocyte, lymphocyte-to-monocyte and platelet-to-lymphocyte ratios as predictors of disease severity in COVID-19 patients. *Infez Med.* 1 de marzo de 2021;29(1):46-53.
24. Fois AG, Paliogiannis P, Scano V, Cau S, Babudieri S, Perra R, et al. The Systemic Inflammation Index on Admission Predicts In-Hospital Mortality in COVID-19 Patients. *Molecules.* enero de 2020;25(23):5725.
25. Liu J, Liu Y, Xiang P, Pu L, Xiong H, Li C, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *J Transl Med.* 20 de mayo de 2020;18(1):206.
26. Biamonte F, Botta C, Mazzitelli M, Rotundo S, Trecarichi EM, Foti D, et al. Combined lymphocyte/monocyte count, D-dimer and iron status predict COVID-19 course and outcome in a long-term care facility. *J Transl Med.* 17 de febrero de 2021;19(1):79.
27. Lissoni P. Evidence of Abnormally Low Lymphocyte-To-Monocyte Ratio In COVID-19-Induced Severe Acute Respiratory Syndrome. *J Immunol Allergy [Internet].* 14 de abril de 2020 [citado 4 de julio de 2021]; Disponible en: <https://maplespub.com/article/Evidence-of-Abnormally-Low-Lymphocyte-To-Monocyte-Ratio-In-COVID-19-Induced-Severe-Acute-Respiratory-Syndrome>
28. BG S, Gosavi S, Ananda Rao A, Shastry S, Raj SC, Sharma A, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte, Lymphocyte-to-Monocyte, and Platelet-to-Lymphocyte Ratios: Prognostic Significance in COVID-19. *Cureus.* 13(1):e12622.
29. Iglesias-Osores S, Rafael-Heredia A, Rojas-Tello ER, Ortiz-Uribe WA, Román LBW, Armando LBO, et al. Prognosis and hematological findings in patients with COVID-19 in an Amazonian population of Peru. *medRxiv.* 1 de febrero de 2021;2021.01.31.21250859.
30. Accinelli RA, Zhang Xu CM, Ju Wang JD, Yachachin-Chávez JM, Cáceres-Pizarro JA, Tafur-Bances KB, et al. COVID-19: la pandemia por el nuevo virus SARS-CoV-2. *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* 28 de agosto de 2020;37:302-11.

31. Park SE. Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome -coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19). *Clin Exp Pediatr.* 2 de abril de 2020;63(4):119-24.
32. Pal M, Berhanu G, Desalegn C, Kandi V. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2): An Update. *Cureus.* 12(3):e7423.
33. Yang L, Liu S, Liu J, Zhang Z, Wan X, Huang B, et al. COVID-19: immunopathogenesis and Immunotherapeutics. *Signal Transduct Target Ther.* 25 de julio de 2020;5(1):1-8.
34. Echeverría RR, Sueyoshi JH, Echeverría RR, Sueyoshi JH. Situación epidemiológica del COVID-19 en Sudamérica. *Rev Fac Med Humana.* julio de 2020;20(3):525-7.
35. Dhouib W, Maatoug J, Ayouni I, Zammit N, Ghammem R, Fredj SB, et al. The incubation period during the pandemic of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 8 de abril de 2021;10(1):101.
36. da Rosa Mesquita R, Francelino Silva Junior LC, Santos Santana FM, Farias de Oliveira T, Campos Alcântara R, Monteiro Arnozo G, et al. Clinical manifestations of COVID-19 in the general population: systematic review. *Wien Klin Wochenschr.* 26 de noviembre de 2020;1-6.
37. Wu SY, Yau HS, Yu MY, Tsang HF, Chan LWC, Cho WCS, et al. The diagnostic methods in the COVID-19 pandemic, today and in the future. *Expert Rev Mol Diagn.* 1 de septiembre de 2020;20(9):985-93.
38. García NG, Monteagudo AC. RT-PCR en tiempo real para el diagnóstico y seguimiento de la infección por el virus SARS-CoV-2. *Rev Cuba Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. 5 de agosto de 2020 [citado 15 de julio de 2021];36(0). Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/1262>
39. Díaz-Jiménez IV. Interpretación de las pruebas diagnósticas del virus SARS-CoV-2. *Acta Pediátrica México.* 23 de julio de 2020;41(S1):51-7.
40. Kyosei Y, Yamura S, Namba M, Yoshimura T, Watabe S, Ito E. Antigen tests for COVID-19. *Biophys Physicobiology.* 10 de febrero de 2021;18:28-39.
41. Sans-Sabrafen J, Raebel CB, Corrons JLV. *Hematología clínica.* Elsevier; 2006. 261 p.
42. Meuret G, Batara E, Fürste HO. Monocytopoiesis in Normal Man: Pool Size, Proliferation Activity and DNA Synthesis Time of Promonocytes. *Acta Haematol.* 1975;54(5):261-70.

43. P. MT. INTERPRETACIÓN CLÍNICA DEL HEMOGRAMA. Rev Médica Clínica Las Condes. 1 de noviembre de 2015;26(6):713-25.
44. Elevated monocyte distribution width in COVID-19 patients: The contribution of the novel sepsis indicator [Internet]. [citado 15 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7834114/>
45. Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. Nat Rev Immunol. junio de 2020;20(6):355-62.
46. Yang J, Zhang L, Yu C, Yang XF, Wang H. Monocyte and macrophage differentiation: circulation inflammatory monocyte as biomarker for inflammatory diseases. Biomark Res. 7 de enero de 2014;2(1):1.
47. Zhang Q, Iida R, Yokota T, Kincade PW. Early Events in Lymphopoiesis, an Update. Curr Opin Hematol. julio de 2013;20(4):265-72.
48. 于恪, 黄河, 邓海燕, 张敏. The diagnostic value of lymphocyte count in COVID - 19. 广东医学 [Internet]. 2020 [citado 15 de julio de 2021]; Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/resource/pt/czh-914>
49. Dhar D, Dey T, Samim MM, Padmanabha H, Chatterjee A, Naznin P, et al. Systemic inflammatory syndrome in COVID-19–SISCOV study: systematic review and meta-analysis. Pediatr Res. 18 de mayo de 2021;1-16.
50. Ni M, Tian FB, Xiang DD, Yu B. Characteristics of inflammatory factors and lymphocyte subsets in patients with severe COVID-19. J Med Virol. 2020;92(11):2600-6.
51. Dávila-Collado R, Jarquín-Durán O, Solís-Vallejo A, Nguyen MA, Espinoza JL. Elevated Monocyte to Lymphocyte Ratio and Increased Mortality among Patients with Chronic Kidney Disease Hospitalized for COVID-19. J Pers Med. 22 de marzo de 2021;11(3):224.
52. Organización Mundial de la Salud. Manejo clínico de la COVID-19: orientaciones evolutivas, 25 de enero de 2021 [Internet]. Organización Mundial de la Salud; 2021 [citado 26 de junio de 2022]. Report No.: WHO/2019-nCoV/clinical/2021.1. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/340629>

