

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



TESIS:

“RENDIMIENTO DEL ÍNDICE MONOCITO, LINFOCITO Y LACTATO DESHIDROGENASA (MLLR) COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD POR COVID-19, EN PACIENTES DEL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRIÓN DE ESSALUD – TACNA, JULIO – SEPTIEMBRE DEL 2020”

TESIS PRESENTADO POR:

BACH. ELMER ALEJANDRO ROMANÍ EGOAVIL

ASESOR:

LIC. T.M. ORLANDO GABRIEL PAREDES FERNÁNDEZ

CO ASESOR:

LIC. T.M. EDWIN ANTONIO CUARESMA CUADROS

PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE:
LICENCIADO EN TECNOLOGÍA MÉDICA CON MENCIÓN EN
LABORATORIO CLÍNICO Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

TACNA – PERÚ

2024

Dedicatoria

A mis padres y abuelos que estuvieron presentes en todo momento durante mi carrera universitaria, por creer en mí y en mis capacidades como persona y en los logros que llegaré a cumplir en el transcurso de mi vida.

Agradecimiento

Como principal agradecimiento a mis padres por apoyarme en mi carrera universitaria.

A todas las personas que de alguna forma colaboraron con mi persona en motivarme a cumplir mis sueños.

DECLARACIÓN JURADA DE ORIGINALIDAD

Yo, Elmer Alejandro Romani Egoavil, en calidad de Bachiller de la Escuela Profesional de Tecnología Médica de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Privada de Tacna, identificado con DNI 70329392, declaro bajo juramento que:

1. Soy autor de la tesis titulada:

“RENDIMIENTO DEL INDICE MONOCITO, LINFOCITO Y LACTATO DESHIDROGENASA (MLLR) COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD POR COVID 19, EN PACIENTES DEL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRION DE ESSALUD – TACNA, JULIO – SEPTIEMBRE DEL 2020”. Asesorada por Lic. Orlando Gabriel Paredes Fernández, la cual presente para optar el: Título Profesional de Licenciado en Tecnología Médica con mención en: Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica

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

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

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

5. Los datos presentados en los resultados son reales, no han sido falsificados, ni duplicados, ni copiados.

Por lo expuesto, mediante la presente asumo frente a La Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse por la autoría, originalidad y veracidad del contenido de la tesis, así como por los derechos sobre la obra.

En consecuencia, me hago responsable frente a La Universidad de cualquier responsabilidad que pudiera ocasionar, por el incumplimiento de lo declarado o que pudiera encontrar como causa del trabajo presentado, asumiendo todas las cargas pecuniarias que pudieran derivarse de ello a favor de terceros con motivo de acciones, reclamaciones o conflictos derivados del incumplimiento de lo declarado o las que encontrasen causa en el contenido de la tesis.

De identificarse fraude, piratería, plagio, falsificación o que el trabajo de investigación haya sido publicado anteriormente; asumo las consecuencias y sanciones que de nuestra acción se deriven, sometiéndonos a la normatividad vigente de la Universidad Privada de Tacna.


BACHILLER T.M. ELMER ALEJANDRO ROMANI EGOAVIL

DNI: 70329392

Fecha: 31/05/2024

RESUMEN

Título: “Rendimiento del índice monocitos, linfocitos y lactato deshidrogenasa (MLLR) como predictor de mortalidad por COVID-19, en pacientes del Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud – Tacna, julio – septiembre del 2020”.

Objetivo: Estimar el rendimiento del índice monocitos, linfocitos y lactato deshidrogenasa (MLLR) como predictor de mortalidad por COVID-19.

Método: estudio de diseño epidemiológico, tipo relacional, transversal, retrospectivo y analítico. Se consideró 394 pacientes con COVID-19 del Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud en la ciudad de Tacna – Perú, entre los meses de julio y setiembre del año 2020.

Resultados: el género masculino representó el 73.9% y los pacientes fallecidos el 33.8%. El rendimiento diagnóstico del índice MLLR expresado de la curva ROC fue de 92.8% con el cálculo de punto de corte de 2.97. Asimismo, la correlación entre el índice MLLR y la mortalidad por COVID-19 fue directa y buena. Se demostró que el índice MLLR es mayor en los pacientes con COVID-19 asociado a quienes expresaron inflamación sistémica y quienes estuvieron en ventilación mecánica. Finalmente, se observó una sensibilidad de 85.7% y especificidad de 96.3%, con un VPP y VPN de 74.5% y 92.1% respectivamente.

Conclusión: El índice MLLR mostró un rendimiento diagnóstico muy aceptable con un punto de corte de 2.97.

Palabras clave: SARS-CoV-2, COVID-19, índice MLLR, linfocito, monocito, lactato deshidrogenasa.

ABSTRACT

Title: “Monocyte, lymphocyte and lactate dehydrogenase (MLLR) index performance as a predictor of COVID-19 mortality in patients of Hospital III Daniel Alcides Carrión of Essalud - Tacna, July - September 2020”.

Objective: to estimate the performance of the monocyte, lymphocyte and lactate dehydrogenase (MLLR) index as a predictor of mortality due to COVID-19.

Methods: epidemiological design, relational, cross-sectional, retrospective and analytical study. We considered 394 patients with COVID-19 from Hospital III Daniel Alcides Carrión of Essalud in the city of Tacna - Peru, between July and September 2020.

Results: the male gender represented 73.9% and the deceased patients 33.8%. The diagnostic yield of the MLLR index expressed from the ROC curve was 92.8% with the cut-off point calculation of 2.97. Likewise, the correlation between the MLLR index and COVID-19 mortality was direct and good. It was shown that the MLLR index is higher in patients with COVID-19 associated with those who expressed systemic inflammation and those who were on mechanical ventilation. Finally, a sensitivity of 85.7% and specificity of 96.3% were observed, with a PPV and NPV of 74.5% and 92.1% respectively.

Conclusion: The MLLR index showed a very acceptable diagnostic performance with a cut-off point of 2.97.

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19, MLLR index, lymphocyte, monocyte, lactate dehydrogenase.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	8
CAPÍTULO I	10
1.1. Planteamiento del problema	10
1.2. Formulación del problema	12
1.2.1. Problema general	12
1.2.2. Problemas específicos	12
1.3. Objetivos de la investigación	13
1.3.1. Objetivo general	13
1.3.2. Objetivos específicos	13
1.4. Justificación de la investigación	14
1.515CAPÍTULO	II: REVISIÓN
BIBLIOGRÁFICA	16
2.1. Antecedentes de la investigación	16
2.2. Marco teórico	29
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	37
3.1. Formulación de hipótesis	37
3.2. Operacionalización de variables	38
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN	39
4.1. Diseño de la investigación	39
4.2. Enfoque de la investigación	39
4.3. Nivel de investigación	39
4.4. Tipo de investigación	39
4.5. Ámbito de estudio	39
4.6. Población y muestra.	40
4.6.1. Población	40
4.6.2. Muestra	40
4.6.3. Criterios de inclusión	40
4.6.4. Criterios de exclusión	40
4.7. Técnicas e instrumentos de recolección de datos	41

4.7.1. Técnica de recolección de datos	41
4.7.2. Instrumento de recolección de datos	41
CAPÍTULO V: PROCEDIMIENTOS DE ANÁLISIS DE DATOS	42
5.1. Plan de procesamiento y análisis de datos	42
5.1.1. Colecta de datos.	42
5.1.2. Procesamiento de datos	44
5.2. Aspectos éticos	46
5.2.1. Compromiso	46
5.2.2. Permisos o autorización institucional	46
CAPÍTULO VI: RESULTADOS	48
DISCUSIÓN	59
CONCLUSIONES	63
RECOMENDACIÓN	64
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	65
ANEXOS	71

INTRODUCCIÓN

La pandemia por COVID-19 generó estragos en los alicaídos servicios de salud en el mundo, pero sobre todo en el Perú donde el estado pre pandemia ya mostraba su precariedad (1). Los datos demuestran que la pandemia por COVID-19 generó mayor cantidad de muertes en nuestro país (2), por ello se hacía necesario conocer su fisiopatología y la evolución clínica con el objetivo de buscar algún tipo de relación con indicadores de inflamación sanguínea. En el camino se han propuesto diversos biomarcadores de mortalidad por COVID-19 asociado a su hiperinflamación demostrado fisiopatológicamente.

Diversos estudios encontraron relación entre el recuento de linfocitos y lactato deshidrogenasa con la mortalidad por COVID-19 (3–7), con respecto al recuento sanguíneo de monocitos ha habido discrepancias con respecto a sus resultados pues si bien algunos estudios encuentran relación otras no, cabe mencionar sobre el recuento de monocitos, que un estudio realizado en la ciudad de Tacna – Perú encontró relación estadísticamente significativa (7). Asimismo, ante la propuesta de un nuevo índice pronóstico que integra en su fórmula matemática a los linfocitos, monocitos y el lactato deshidrogenasa (LDH) fue que planteamos el objetivo de establecer el rendimiento diagnóstico del índice monocitos, linfocitos y lactato deshidrogenasa (MLLR) como discriminante de mortalidad (sobrevivientes y fallecidos) por COVID-19.

Obtener el punto de corte del índice MLLR, así como sus parámetros de validación diagnóstica permitiría obtener una herramienta de uso clínico que ayudaría a establecer de manera correcta y oportuna el pronóstico de mortalidad por COVID-19, iniciando el tratamiento de forma específica con el objetivo de coadyuvar la mejor atención de salud. Bajo la medicina basada en evidencias, el laboratorio de análisis clínicos resulta en un apoyo al diagnóstico de mucha importancia y proponer índices o biomarcadores de estados clínicos son de mucha valía.

CAPÍTULO I

1.1. Planteamiento del problema

En diciembre de 2019, en Wuhan, provincia de Hubei en China, se produjo el brote de una enfermedad causante de una misteriosa neumonía, pocos días después el causante de dicha neumonía se identificó como un nuevo coronavirus conocido como SARS-CoV-2 (8), y la enfermedad ha sido nombrada como enfermedad COVID-19 por la OMS (9). Hasta la fecha (marzo del 2024), casi 695 millones de personas se infectaron en el mundo, con aproximadamente 6.9 millones de fallecidos (10). En Perú, el número de infectados llegó a 4 519 976, con una letalidad de 4.91% (222 161). Asimismo, en Tacna el número de personas infectadas alcanza a 62 124 con 2 243 fallecidos (11).

La expresión clínica de COVID-19 es muy heterogénea. Las manifestaciones clínicas van desde estar asintomáticos, tener una enfermedad leve, moderada y grave de las vías respiratorias inferiores, hasta la manifestación en una neumonía de tipo viral requiriendo hospitalización, progresando a una tormenta de citocinas, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y la muerte (12). Aproximadamente el 80% de los pacientes con COVID-19 grave requieren oxigenación suplementaria, de los cuales del 30% al 40% exigen ventilación mecánica, presentando una tasa de mortalidad estimada de 70% al 90%, y representando la insuficiencia pulmonar la principal causa de mortalidad por COVID-19 (13).

La sobre expresión de la respuesta inmunitaria manifestado con estado de hiperinflamación (linfocitosis hemofagocítica) se asocia a mortalidad por COVID-19 (14). Los exámenes de laboratorio de emergencia han mostrado correlación entre diversos analitos de laboratorio con la mortalidad por COVID-19 (15–19). Diversos índices de evaluación de respuesta inmunitaria, los cuales integran de forma matemática diversos analitos con buen grado de correlación

con la mortalidad por COVID-19, se han usado en enfermedades crónicas mostrando buen rendimiento diagnóstico como predictor de gravedad y mortalidad (20,21).

Si bien el recuento de monocitos, linfocitos y la concentración sérica de lactato deshidrogenasa (LDH) han mostrado buen grado de correlación con la mortalidad por COVID-19 (22–26), aún se conoce poco sobre el rendimiento y capacidad de diagnóstico de COVID-19 grave al integrar estos analitos en una fórmula matemática la cual conocemos como índice MLLR, conocer dicho rendimiento permitirá tener una herramienta clínica muy potente que discierne estados graves y mortalidad por COVID-19 asociado a hiperinflamación, con el objetivo de iniciar la terapia inmunomoduladora de manera oportuna, que a su vez permita hacer uso racional de los escasos recursos del sistema de salud y salvar vidas.

Ante lo evidenciado, nos planteamos como objetivo del presente estudio, estimar el rendimiento estadístico del índice MLLR, calcular su valor diagnóstico (validez, seguridad, confiabilidad y validez de criterio concurrente), con la finalidad de dar validez estadística a partir del método científico, de una herramienta de uso de diagnóstico clínico y así contribuir en esta larga lucha contra la pandemia por COVID-19.

1.2. Formulación del problema

1.2.1. Problema general

¿Cuál es el rendimiento del índice monocitos, linfocitos y lactato deshidrogenasa (MLLR) como predictor de mortalidad por COVID-19, en pacientes del Hospital III DAC de Essalud – Tacna, julio – septiembre del 2020?

1.2.2. Problemas específicos

- ¿Existe relación entre el índice MLLR y la mortalidad en pacientes COVID-19, del Hospital III DAC de Essalud – Tacna, julio – septiembre del 2020?
- ¿Existe diferencia en el recuento sanguíneo absoluto de monocitos, linfocitos, concentración sérica de lactato deshidrogenasa e índice MLLR, según intubación y estado inflamatorio en pacientes COVID-19, del Hospital III DAC de Essalud – Tacna, julio – septiembre del 2020?
- ¿Cuál es el punto de corte del índice MLLR que discrimina pacientes fallecidos y sobrevivientes por COVID-19, en pacientes del Hospital III DAC de Essalud – Tacna, julio – septiembre del 2020?
- ¿Cuáles son los parámetros de validación diagnóstica (prevalencia, validez, seguridad, confiabilidad y validez de criterio concurrente) del índice MLLR como predictor de mortalidad por COVID-19, en pacientes del Hospital III DAC de Essalud – Tacna, julio – septiembre del 2020?

1.3. Objetivos de la investigación

1.3.1. Objetivo general

Estimar el rendimiento del índice monocitos, linfocitos y lactato deshidrogenasa (MLLR) como predictor de mortalidad por COVID-19, en pacientes del Hospital III DAC de Essalud – Tacna, julio – septiembre del 2020.

1.3.2. Objetivos específicos

- Determinar la relación del índice MLLR y la mortalidad en pacientes COVID-19, del Hospital III DAC de Essalud – Tacna, julio – septiembre del 2020.
- Determinar si existe diferencia en el recuento sanguíneo absoluto de monocitos, linfocitos, concentración sérica de lactato deshidrogenasa e índice MLLR, según intubación y estado inflamatorio en pacientes COVID-19, del Hospital III DAC de Essalud – Tacna, julio – septiembre del 2020.
- Calcular el punto de corte del índice MLLR que discrimina pacientes fallecidos y sobrevivientes por COVID-19, en pacientes del Hospital III DAC de Essalud – Tacna, julio – septiembre del 2020.
- Calcular los parámetros de validación diagnóstica (prevalencia, validez, seguridad, confiabilidad y validez de criterio concurrente) del índice MLLR como predictor de mortalidad por COVID-19, en pacientes del Hospital III DAC de Essalud – Tacna, julio – septiembre del 2020.

1.4. Justificación de la investigación

El desarrollo clínico de COVID-19 se manifiesta en estadios según su gravedad en: leve, moderado, grave y crítico, este último se asocia a una respuesta sobre exagerada del sistema inmune expresada en estado de hiperinflamación y muerte, lo cual muchas veces conlleva al uso de la Unidad de Cuidados Intensivos con la sobrecarga al sistema de salud en el uso de recursos humanos, logísticos y económicos.

El presente estudio busca aportar en el objetivo de alcanzar el diagnóstico clínico de hiperinflamación a partir de herramientas de ayuda al diagnóstico que, integrados en una fórmula matemática, facilite un diagnóstico oportuno con el objetivo de alcanzar el éxito terapéutico.

Los índices de inflamación se han usado en diversas enfermedades de tipo crónico, en estos se integran analitos específicos de laboratorio. Diversos estudios han mostrado que analitos como, recuento de linfocitos, recuento de monocitos, recuento de plaquetas, recuento de neutrófilos, proteína C reactiva y lactato deshidrogenasa, mostraron buena correlación con respecto a la mortalidad por COVID-19.

En nuestro estudio buscamos integrar en el índice MLLR a tres analitos de laboratorio, dos hematológicos (recuento sanguíneo de monocitos y linfocitos) y uno bioquímico (concentración sérica de LDH). Asimismo, hallando el punto de corte del índice MLLR buscamos contribuir con una herramienta de diagnóstico clínico con buen rendimiento en el pronóstico de mortalidad por COVID-19.

La pandemia por COVID-19 pone en jaque el sistema de salud, mostrando dificultades en la atención, diagnóstico y tratamiento oportuno (uso de inmunomoduladores) de COVID-19 de estado grave, permitiría el mejor uso de los recursos humanos, materiales y logísticos del sistema de salud, asimismo, contribuiría a disminuir la estancia hospitalaria y el éxito terapéutico permitiendo salvar vidas humanas.

1.5 Definición de términos básicos

- COVID-19, enfermedad causada por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2. La OMS conoció de su existencia el 31 de diciembre de 2019 (27).
- Hiperinflamación, desregulación de la respuesta inmunológica con el reclutamiento de células inflamatorias como neutrófilos, macrófagos y monocitos (13).
- Índice MLLR, razón matemática que integra tres biomarcadores de laboratorio (linfocitos, monocitos y lactato deshidrogenasa), que tiene como objetivo clínico el diagnóstico y pronóstico de estados inflamatorios (28).
- Linfocitos, son células presentadoras de antígeno, representa la base celular de la respuesta inmunitaria específica (13).
- Monocitos, glóbulos blancos de mayor tamaño, células inmunitarias innatas que se involucran de forma directa en el funcionamiento correcto del sistema inmune, cuya función principal es proteger el organismo de agentes extraños (19).
- Lactato deshidrogenasa, enzima citoplasmática encontrado en casi en todos los tejidos, elevándose cuando existe daño tisular (19).
- SARS-CoV-2, es un β -coronavirus envuelto con una secuencia genética similar al SARS-CoV-1 (80%). La unión y la entrada a la célula blanco están mediadas por la proteína S (29).

CAPÍTULO II: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1. Antecedentes de la investigación

Hammadi, A. et al. Irak. 2021. “Un nuevo índice de pronóstico hematológico para la gravedad de COVID-19”.

Objetivo: Desarrollar un nuevo índice (CSI) pronóstico hematológico simple para el estado de gravedad de Covid-19.

Método: Este estudio observacional transversal se realizó en 250 pacientes con enfermedad de Covid-19. Se registraron la edad, el sexo y la gravedad de Covid -19. Se midieron el hemograma completo y lactato deshidrogenasa.

Resultados: La media de la edad de los pacientes fue de 50,4 + 15,1 años. La mayoría de los pacientes eran varones 148 (59,2%). La mayoría de los pacientes estaban en estadio 2 y 3 (> 94%). Hubo una diferencia significativa entre las medias de glóbulos blancos, linfocitos y monocitos entre las diferentes etapas de la enfermedad (P = 0,0001, 0,036, 0,012). Hubo una correlación moderada y significativa entre el índice de pronóstico (MLLR) y el estadio de la enfermedad (r = 0,41, p = 0,0001).

Conclusión: El índice CSI es un nuevo predictor simple del resultado clínico en pacientes con covid-19 durante la etapa temprana de la enfermedad (28).

Xu, W. China. 2021. “Un nuevo modelo de predicción de la progresión de COVID-19: un estudio de cohorte retrospectivo”.

Objetivo: Desarrollar y validar un nuevo modelo de predicción de la progresión de COVID-19.

Método: En total, se incluyeron 814 pacientes en el conjunto de entrenamiento para desarrollar un nuevo sistema de puntuación; y se incluyeron 420 pacientes en el conjunto de validación para validar el modelo.

Resultados: Se desarrolló una puntuación de predicción, llamada ACCCDL, sobre la base de seis factores de riesgo asociados con la progresión de COVID-19: edad, comorbilidad, CD4 +Recuento de células T, proteína C reactiva, dímero D y lactato

deshidrogenasa. Para predecir la progresión de COVID-19, la puntuación ACCCDL arrojó un área significativamente mayor bajo la curva de características operativas del receptor (AUROC) en comparación con la puntuación CALL, la puntuación CoLACD, la puntuación PH-COVID-19, la proporción de neutrófilos-linfocitos y la proporción de linfocitos-monocitos tanto en el conjunto de entrenamiento (0,92, 0,84, 0,83, 0,83, 0,76 y 0,65, respectivamente) como en el conjunto de validación (0,97, 0,83, 0,83, 0,78, 0,74 y 0,60, respectivamente). Más del 99% de los pacientes con una puntuación ACCCDL <12 puntos no progresarán a casos graves, y más del 30% de los pacientes con una puntuación ACCCDL > 20 puntos progresarán a casos graves.

Conclusión: La puntuación ACCCDL podría estratificar a los pacientes con riesgo de progresión de COVID-19 y fue útil para regular el gran flujo de pacientes con COVID-19 entre los centros de atención primaria y terciaria (30).

Krysko, O. Rusia. 2021. “La inteligencia artificial predice la gravedad de COVID-19 según la correlación de la activación exagerada de los monocitos, el daño orgánico excesivo y el síndrome hiperinflamatorio: un estudio clínico prospectivo”.

Objetivo: Estudiar el valor pronóstico de los parámetros de daño y las citocinas como predictores de la gravedad de COVID-19 utilizando un perfil inmunológico extenso y métodos de inteligencia artificial no sesgados.

Método: Se incluyó en el estudio 60 pacientes hospitalizados con COVID-19 (30 moderados y 30 graves) y 17 controles sanos. Los indicadores de daño del cuadro de grupo de alta movilidad 1 (HMGB1), lactato deshidrogenasa (LDH), aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), análisis bioquímicos extensos, un panel de 47 citocinas y quimiocinas se analizaron en las semanas 1, 2 y 7. junto con quejas clínicas y tomografías computarizadas de los pulmones. Se aplicaron métodos de inteligencia artificial (IA) imparcial (regresión logística y algoritmos de Support Vector Machine y Random Forest) para investigar la contribución de cada parámetro a la predicción de la gravedad de la enfermedad.

Resultados: Al ingreso, los pacientes gravemente enfermos tenían niveles significativamente más altos de LDH, IL-6, monocina inducida por interferón gamma (MIG), dímero D, fibrinógeno, glucosa que los pacientes con enfermedad moderada. Los niveles de citocinas derivadas de macrófagos (MDC) fueron más bajos en pacientes gravemente enfermos. Según el análisis de inteligencia artificial, se han identificado ocho parámetros (creatinina, glucosa, número de monocitos, fibrinógeno, MDC, MIG, proteína C reactiva (PCR) e IL-6 que podrían predecir con una precisión del 83% al 87% si el paciente desarrollará una enfermedad grave. Conclusión: este estudio identifica los factores pronósticos y proporciona una metodología para hacer predicciones para pacientes con COVID-19 basada en biomarcadores ampliamente aceptados que pueden medirse en la mayoría de los laboratorios clínicos de rutina en todo el mundo (31).

Nalbant, A. Turquía. 2021. “¿Pueden el índice nutricional pronóstico y el índice inmunoinflamatorio sistémico predecir la gravedad de la enfermedad en COVID-19?”.

Objetivo: Investigar la relación entre la gravedad de la enfermedad en COVID-19 y las puntuaciones de PNI y SII en el presente estudio.

Método: Estudio transversal y retrospectivo, incluyó a 118 pacientes hospitalizados con un diagnóstico confirmado de COVID-19. Los pacientes se dividieron en dos grupos: los que estaban hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y los que habían sido internalizados en la clínica (no UCI).

Resultados: De los 118 pacientes, el 50,8% eran varones. La edad media fue de $57,7 \pm 17,5$ años en los pacientes no UCI y de $70,3 \pm 11,7$ años en los pacientes UCI, existiendo diferencia ($p < 0,001$). El recuento de linfocitos y los niveles de albúmina fueron significativamente más bajos en los pacientes de la UCI ($p < 0,001$, $p < 0,001$, respectivamente). La puntuación del PNI fue significativamente menor en los pacientes de la UCI comparados con los que no estaban en la UCI ($p < 0,001$). Se encontró que la puntuación SII era significativamente más alta en los pacientes de la UCI comparados con los que no estaban en la UCI ($p < 0,001$). El valor de las puntuaciones PNI y SII en la predicción de la gravedad de COVID-19 se evaluó

con el análisis ROC (PNI: AUC = 0,796, IC del 95%: 0,715-0,877, $P < 0,001$; SII: AUC = 0,689, IC del 95%: 0,559-0,819, $P = 0,004$). Cuando el valor de corte se tomó como $\leq 36,7$ para la puntuación del PNI, se encontró que tenía una sensibilidad del 73,4% y una especificidad del 70,8% para predecir la gravedad de la enfermedad y la probabilidad de ingreso en la UCI fue 4,4 veces mayor. Cuando el valor de corte se tomó como $\geq 813,6$ para la puntuación SII, se encontró que tenía una sensibilidad del 70,8% y una especificidad del 66,0% para predecir la gravedad de la enfermedad y la probabilidad de ingreso en la UCI fue seis veces mayor.

Conclusión: Los puntajes PNI y SII son predictores independientes del pronóstico y la gravedad de COVID-19 que requieren hospitalización en UCI (32).

Ramos-Rincon, J. España. 2021. “Características clínicas y factores de riesgo de mortalidad en pacientes muy ancianos hospitalizados por COVID-19 en España”.

Objetivo: Proporcionar un análisis detallado de las características clínicas observadas en los ancianos que ingresaron en el hospital con COVID-19, así como determinar los factores que aumentan la probabilidad de mortalidad durante su estancia hospitalaria.

Método: Estudio observacional, retrospectivo, multicéntrico a nivel nacional en pacientes mayores de 80 años, hospitalizados con COVID-19 en 150 hospitales españoles (SEMI-COVID-19) Registro (1 de marzo-29 de mayo de 2020).

Resultados: Se analizó un total de 2.772 pacientes consecutivos, de los que el 49,4% eran hombres y la mediana de edad era de 86,3 años. La tasa global de letalidad fue del 46,9% (n: 1301) y mostró una tendencia ascendente con el aumento de la edad. Tras un examen minucioso, se determinó que el hecho de ser varón y tener una dependencia de moderada a grave se relacionaban individualmente con un mayor riesgo de muerte durante la hospitalización. Sin embargo, la presencia de otras condiciones médicas no tenía ningún valor predictivo. En el momento del ingreso, se identificaron las siguientes características como factores de riesgo independientes de muerte: saturación de oxígeno inferior al 90%, fiebre igual o superior a 37,8 °C, una puntuación igual o superior a 2 en la evaluación rápida

secuencial del fallo orgánico (qSOFA) y la presencia de infiltrados unilaterales o bilaterales en las radiografías de tórax. Se identificaron varios hallazgos analíticos como factores de riesgo independientes de muerte, entre ellos una tasa de filtración glomerular estimada inferior a 45 ml/min/1,73 m², niveles de LDH iguales o superiores a 500 U/L, niveles de PCR iguales o superiores a 80 mg/L, recuentos de neutrófilos iguales o superiores a $7,5 \times 10^3/\mu\text{L}$, recuentos de linfocitos inferiores a $0,8 \times 10^3/\mu\text{L}$ y recuentos de monocitos inferiores a $0,5 \times 10^3/\mu\text{L}$.

Conclusión: Esta primera cohorte grande y multicéntrica de pacientes muy ancianos hospitalizados con COVID-19 muestra que la edad y el sexo masculino se asocian de forma independiente con la mortalidad hospitalaria. El COVID-19 grave al ingreso se relaciona con un pronóstico precario y de mortalidad (12).

Doghish, A. Egipto. 2021. “Características clínicas de los pacientes varones egipcios con síndrome de dificultad respiratoria aguda COVID - 19”.

Objetivo: Describir las características clínicas de los pacientes con SDRA-COVID-19.

Método: Este estudio involucró a 197 participantes egipcios masculinos, entre ellos 111 pacientes con COVID-19 que presentaban SDRA, 60 pacientes con COVID-19 que no presentaban SDRA y 26 pacientes que no presentaban COVID-19. Se informaron los resultados del análisis de información clínica y de laboratorio, incluidos análisis de sangre de rutina, parámetros de bioquímica sanguínea [aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), creatinina y proteína C reactiva], dímero D y ferritina sérica y LDH.

Resultados: Los niveles de hemoglobina, AST, creatinina, recuento de monocitos, % de monocitos, recuento de glóbulos rojos, TLC y recuento de plaquetas no fueron significativamente diferentes entre los grupos. Se observó linfopenia y aumento de PCR, ALT, dímero D, ferritina y LDH en pacientes con ARDS-COVID-19.

Conclusión: Los pacientes con COVID-19 con SDRA presentaron linfopenia, aumento de la actividad trombotica, aumento de los niveles de PCR, LDH y ferritina. Los resultados revelaron que los niveles de PCR, dímero D, LDH y

linfopenia tienen una asociación significativa con la gravedad de COVID-19 y pueden usarse como biomarcadores para predecir la gravedad de la enfermedad (4).

Rashedi, S. Irán. 2021. “Importancia clínica del índice de nutrición pronóstica en pacientes hospitalizados con COVID-19: resultados de la experiencia de un solo centro con revisión sistemática y metanálisis”.

Objetivo: Determinar los indicadores de riesgo de mortalidad y gravedad hospitalaria, así como proporcionar una revisión sistemática integral y un metanálisis para investigar la importancia pronóstica del índice de nutrición pronóstica (PNI) como un predictor de resultados adversos en la enfermedad por COVID-19).

Método: En este estudio transversal, estudiamos a pacientes con COVID-19 que fueron remitidos a nuestro hospital del 16 de febrero al 1 de noviembre de 2020. Pacientes con una prueba de PCR con transcriptasa inversa en tiempo real positiva para COVID-19 o alta sospecha clínica basada en la guía provisional de la OMS. Se realizó una revisión / metanálisis sistemática paralela (en PubMed, Embase y Web of Science).

Resultados: Este estudio incluyó un total de 504 pacientes hospitalizados, de los cuales 101 (20,04%) pacientes murieron durante la hospitalización y 372 (73,81%) pacientes se clasificaron como casos graves. A un nivel multivariable, menor PNI, mayor lactato deshidrogenasa (LDH) y mayores niveles de dímero D fueron indicadores de riesgo independientes de mortalidad hospitalaria. Además, los pacientes con antecedentes de diabetes, PNI más bajo y niveles más altos de LDH tenían una mayor tendencia a desarrollar una enfermedad grave. El metanálisis indicó el PNI como un predictor independiente de mortalidad hospitalaria (razón de posibilidades [OR] = 0,80; $p < 0,001$) y gravedad de la enfermedad (OR = 0,78; $p = 0,009$).

Conclusión: Nuestros resultados enfatizaron el valor predictivo del PNI en el pronóstico de pacientes con COVID-19, requiriendo la implementación de un índice de estratificación de riesgo basado en valores de PNI en pacientes hospitalizados con COVID-19 (33).

Wang, X. China. 2021. “Correlación entre la gravedad de la infección pulmonar y los indicadores de laboratorio clínico en pacientes con COVID-19: un estudio transversal basado en el aprendizaje automático”.

Objetivo: Investigar la correlación entre la extensión de la infección pulmonar y los indicadores de exámenes de laboratorio clínico relevantes en COVID-19 y analizar su mecanismo subyacente.

Método: Se extrajeron imágenes de tomografía computarizada (TC) de alta resolución de tórax y datos de exámenes de laboratorio de 31 pacientes con COVID-19, y las áreas de lesión en las imágenes de TC se segmentaron y calcularon cuantitativamente utilizando un sistema de aprendizaje profundo (DL). Se llevó a cabo un método de estudio transversal para explorar las diferencias entre las proporciones de infección del lóbulo pulmonar y para correlacionar el porcentaje de infección (POI) de todo el pulmón en todos los pacientes con los valores del examen de laboratorio clínico.

Resultados: No se observaron diferencias en la proporción de infección entre varios lóbulos pulmonares ($P > 0,05$). El POI de pulmón total se correlacionó negativamente con el porcentaje de linfocitos de sangre periférica (L%) ($r = -0,633$, $P < 0,001$) y el recuento de linfocitos (LY) ($r = -0,555$, $P = 0,001$) pero se correlacionó positivamente con el neutrófilo porcentaje (N%) ($r = 0,565$, $P = 0,001$). De lo contrario, el POI no se correlacionó significativamente con el recuento de leucocitos de sangre periférica, el porcentaje de monocitos (M%) o el contenido de hemoglobina (HGB). En algunos pacientes, a medida que avanzaba la infección, el L% y el recuento de LY disminuían progresivamente acompañados de un aumento continuo del N%.

Conclusión: Las lesiones pulmonares en pacientes con COVID-19 se correlacionan significativamente con los niveles de linfocitos y neutrófilos en sangre periférica, los cuales podrían servir como indicadores de pronóstico que brindan implicaciones de advertencia y contribuyen a las intervenciones clínicas en los pacientes (16).

Akdogan, D. Turquía. 2021. “Valor diagnóstico y pronóstico temprano de los niveles séricos de PCR y LDH en pacientes con posible COVID-19 en el primer ingreso”.

Objetivo: Evaluar el valor diagnóstico y pronóstico temprano de los niveles de PCR y LDH en posibles pacientes con COVID-19 que presentaban un cuadro clínico grave.

Método: Evaluar las correlaciones de los resultados de las pruebas de laboratorio de rutina relevantes con la gravedad de la enfermedad en pacientes con COVID-19 ingresados en nuestra clínica de enfermedades infecciosas. Los pacientes se dividieron en grupos de enfermedad grave y no grave según los hallazgos clínicos, los niveles de saturación de oxígeno en la sangre arterial, los resultados de las pruebas bioquímicas y los hallazgos radiológicos. Se examinaron las diferencias en los hallazgos entre los dos grupos de gravedad de la enfermedad para determinar posibles biomarcadores.

Resultados: La mediana de edad y los niveles de PCR y LDH en el grupo de enfermedad grave fueron más altos en comparación con el grupo no grave ($p < 0,0001$). No se han observado diferencias en otros parámetros entre los dos grupos ($p > 0,05$).

Conclusión: Los niveles de PCR y LDH se correlacionaron positivamente con las lesiones pulmonares en el COVID-19 en estadio temprano, lo que refleja potencialmente la gravedad de la enfermedad. Debido a que los niveles de LDH y CRP pueden reflejar potencialmente la función pulmonar, pueden ser predictores potenciales de insuficiencia respiratoria relacionada con COVID-19. Para evitar un mal pronóstico; La LDH y la PCR se deben considerar como predictores potenciales para identificar la necesidad de tomografías computarizadas torácicas, una monitorización cercana de la función pulmonar y una terapia de apoyo agresiva al principio del curso de COVID-19 (3).

Mustafić, S. et al. Bosnia y Herzegovina. 2021. “Predictores tempranos de gravedad y mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19”.

Objetivo: Identificar pruebas de laboratorio para la detección temprana y el desarrollo de enfermedades más graves y muerte en pacientes hospitalizados por COVID-19.

Método: Estudio prospectivo en 66 pacientes COVID-19 hospitalizados (hombres: 54,5%; edad media $70,1 \pm 9,6$ años) que fueron estratificados en: moderada (n = 36; 54,5%), grave (n = 12; 18,2%) y críticamente enfermos (n = 18; 27,3%). Además de los hallazgos clínicos, se monitorizó un amplio espectro de parámetros de laboratorio al ingreso y control durante los primeros siete días de hospitalización y se utilizó para predecir la progresión de una enfermedad no grave a grave y para predecir el resultado final.

Resultados: Los pacientes críticamente enfermos mostraron un valor de control más alto de recuento de glóbulos blancos, proteína C reactiva, lactato deshidrogenasa, ferritina, pero menor recuento de linfocitos y O_2 saturación. Los pacientes con desenlace fatal (23; 34,85%) mostraron un valor de control más alto de neutrófilos, lactato deshidrogenasa, ferritina y menor saturación de linfocitos y O_2 . La progresión de enfermedad moderada a grave o crítica se predijo mediante el aumento de lactato deshidrogenasa (IC del 95%: 0,5803 a 0,8397; p = 0,003729), el aumento de la ferritina (IC del 95%: 0,5288 a 0,8221; p = 0,03248) y la disminución de la saturación de O_2 (IC del 95%: 0,5498 a 0,8179; p = 0,01168). Se predijo un desenlace fatal por el aumento de la ferritina (IC del 95%: 0,5059 a 0,8195; p = 0,04985), así como por la caída en la saturación de O_2 (IC del 95%: 0,5916 a 0,8803; p = 0,001861).

Conclusión: Aumento de ferritina y descenso de O_2 . La saturación podría ser el parámetro pronóstico más importante para el desarrollo de enfermedad clínica más grave y muerte en pacientes hospitalizados por COVID-19 (34).

Tzouvelekis, A. et al. Grecia. 2021. “Características epidemiológicas y resultados de 187 pacientes con COVID-19 ingresados en 6 centros de referencia en Grecia: un estudio observacional durante la primera ola de la pandemia de COVID-19”.

Objetivo: Caracterizar los resultados de analitos de laboratorio de pacientes con COVID-19.

Método: Este fue un estudio observacional, retrospectivo de 6 centros de referencia entre el 26 de febrero y el 15 de mayo de 2020.

Resultados: Los pacientes eran en su mayoría hombres (65,7%) y nunca fumadores (57,2%) de mediana edad de 60 (IC 95%: 57.6–64 años). La mayoría de los sujetos (98%) fueron tratados con el régimen terapéutico estándar en ese momento, que incluía hidroxiclороquina y azitromicina. La mediana de tiempo de hospitalización fue de 10 días (IC 95%: 10-12). Veinticinco (13,3%) individuos fueron intubados y 8 fallecieron (4,2%). Los pacientes con una alta proporción de neutrófilos a linfocitos (NLR) (> 3. 58) exhibieron una enfermedad más grave, como lo indica el aumento significativo de la escala ordinal de I + D de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (4; IC del 95%: 4-4 frente a 3; IC del 95%: 3-4, p = 0,0001) y MaxFiO2% (50; IC del 95%: 38,2-50 vs 29,5; IC del 95%: 21-31, p <0,0001). Los pacientes con niveles elevados de lactato deshidrogenasa (LDH) (> 270 UI / ml) también exhibieron una enfermedad más avanzada en comparación con el grupo de LDH baja (<270 UI / ml) como lo indica la escala ordinal de I + D de la OMS.

Conclusión: Presentamos el primer reporte epidemiológico de un país de baja incidencia y mortalidad COVID-19. NLR y LDH pueden representar pronosticadores confiables de enfermedades que conducen a decisiones de tratamiento oportunas (15).

Dubey, D. et al. India. 2021. “Parámetros hematológicos y bioquímicos del suero como indicador pronóstico de pacientes con Covid-19 levemente enfermos versus pacientes leves: un estudio de un hospital terciario en el norte de la India”

Objetivo: Evaluar los parámetros hematológicos y bioquímicos y establecer su correlación con los síntomas de presentación y la gravedad de la enfermedad. Este análisis ayudará a predecir la necesidad de ingresar en la UCI, facilitará el triaje y evaluará la gravedad de la enfermedad. En consecuencia, los médicos pueden tomar

decisiones informadas sobre el curso de acción futuro, lo que conduce a mejores resultados clínicos para los pacientes.

Método: Se incluyeron 200 pacientes COVID-19 positivos. Los parámetros hematológicos y bioquímicos séricos de los pacientes se registraron en el momento de la admisión y se categorizaron como leves, moderados y gravemente enfermos según el estado clínico y luego ingresaron en varias salas.

Resultados: El recuento total de leucocitos (TLC) fue significativamente diferente y superior en los pacientes gravemente enfermos ($13.200 \pm 6.999,2$) en comparación con los casos que se presentaron con síntomas leves y moderados ($12.100 \pm 6.488,41$ y $8.788,20 \pm 4.954,32$, $p = 0,001$). La diferencia media de TLC, % de neutrófilos (N%), % de linfocitos (L%) y monocitos (M%) fue significativamente diferente entre los casos de síntomas leves y moderados ($p = 0,030$, $p = 0,002$, $p = 0,004$ & $p = 0,003$). La comparación entre grupos de casos de enfermedad moderada versus grave mostró una diferencia significativa en la TLC ($p = 0,000$), N% ($p = 0,000$), L% ($0,000$) y la relación L / N ($p = 0,002$). El nivel sérico de calcio iónico (Ca), azúcar en sangre aleatorio (RBS), proteína C reactiva (CRP), fibrinógeno, protrombina (PT), índice internacional normalizado (INR), ferritina y lactato deshidrogenasa (LDH) también difirió significativamente entre templado, casos moderados y gravemente enfermos ($p = 0,001$, $p = <0,001$, $p = 0,002$, $p = <0,001$, $p = 0,0006$, $p = 0,005$, $p = <0,001$ y $p = <0,001$) respectivamente. La comparación de los casos de enfermedades leves y graves mostró diferencia en el nivel de urea, fibrinógeno y procalcitonina (PCT).

Conclusión: Los parámetros hematológicos y bioquímicos podrían usarse como una herramienta de identificación de pacientes que requieren UCI y así facilitar la estratificación clínica y el triaje en el inicio (19).

Hu, J. et al. China. 2020. “La combinación de lactato deshidrogenasa sérica y sexo predice enfermedad grave en pacientes con COVID-19”.

Objetivo: Determinar la relación entre la LDH y la incidencia de casos graves en pacientes con COVID-19.

Método: Estudio donde se analizó retrospectivamente las características de los pacientes de un centro médico de aislamiento designado para pacientes con COVID-19. Se compararon las variables a las que se tuvo acceso en las 48 horas posteriores al ingreso entre pacientes con y sin la enfermedad grave. Se realizaron análisis de modelos logísticos para examinar el valor pronóstico de la LDH para predecir una enfermedad grave.

Resultados: 52 (28,6%) pacientes desarrollaron una enfermedad grave. En comparación con los casos no graves, los casos graves tenían un nivel más alto de LDH sérica ($p < 0,001$), neutrófilos ($p < 0,001$) y C- proteína reactiva ($p < 0,001$). Los pacientes con enfermedad grave tendían a ser hombres (44,6% vs 80,8%, $p < 0,001$), menor nivel de albúmina sérica ($p < 0,001$) y SpO2 ($p < 0,001$). En el modelo de análisis multivariado, la LDH y el sexo siguieron siendo factores de riesgo independientes para el caso de enfermedad grave. La LDH sérica predijo casos graves con un AUC de 0,7999. Una combinación de LDH sérica y sexo predijo casos graves con un AUC de 0,849. Una combinación de LDH sérica a la que se tuvo acceso al ingreso y el sexo tuvo un mejor rendimiento predictivo que la LDH sérica ($p = 0,0238$).

Conclusión: La LDH sérica al ingreso combinada con el sexo se asocia con la enfermedad grave en COVID-19 (22).

Rokni, M. Irán. 2020. “Comparación de hallazgos clínicos, paraclínicos y de laboratorio en pacientes sobrevivientes y fallecidos con COVID-19: función diagnóstica de las indicaciones inflamatorias en la determinación de la gravedad de la enfermedad”.

Objetivo: Comparar las evidencias clínicas, paraclínicas y de laboratorio de pacientes fallecidos con grupo de supervivencia.

Método: Se extrajo datos sobre 233 pacientes con COVID-19 del Hospital Buali en Irán; se recopilaron y analizaron datos de índices clínicos / paraclínicos e inflamatorios. Los datos de los exámenes de laboratorio y los hallazgos de la TC de tórax se compararon entre pacientes fallecidos y sobrevivientes.

Resultados: La media de la edad de los pacientes fue de 49,8 años y el 64% de nuestros pacientes eran varones. El síndrome de distrés respiratorio agudo se presentó en 64 pacientes, 52 que ingresaron en la UCI, todos fueron sometidos a ventilación mecánica invasiva, y 28 fallecieron. Linfopenia (79%), neutrofilia (79%) y trombocitopenia (21%) fueron los hallazgos de laboratorio observados con mayor frecuencia en el grupo de fallecidos al ingreso. La mayoría de los pacientes (68%) tenían un índice de inmunoinflamación (SII) sistemático alto > 500 y un nivel elevado de proteína C reactiva (88%). Se documentó que los niveles de índices inflamatorios como NLR, PLR y SII estaban significativamente elevados en el grupo de fallecidos en comparación con los pacientes que sobrevivieron ($P < 0,0001$, $P < 0,001$, $P < 0,0001$, respectivamente). Los síntomas más frecuentes fueron fiebre (70%) y tos (63%) al ingreso. La cefalea fue infrecuente (11%). La opacidad en vidrio deslustrado con consolidación (mixta) fue el hallazgo radiológico más común en la TC de tórax (51%). No se encontraron anomalías radiográficas o de TC en 15 de 204 pacientes (7%).

Conclusión: Una pequeña fracción de los pacientes con COVID-19 pueden presentarse sin fiebre ni hallazgos radiológicos anormales. NLR, PLR y SII elevados pueden considerarse factores de pronóstico y estratificación del riesgo de una forma grave de enfermedad (17).

2.2. Marco teórico

- SARS-CoV-2

Coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo, abreviado SARS-CoV-2, es un patógeno Betacoronavirus ARN monocatenario que surgió en Wuhan, China en diciembre de 2019 (35). Este microorganismo se diseminó de manera exacerbada por todo el mundo lo que llevó a la OMS a declararla una pandemia el 11 de marzo de 2020 (36).

➤ Morfología viral

Recibe el nombre de coronavirus por la corona de puntas que se aprecia alrededor del virus en imágenes tomadas gracias a la microscopía electrónica. Esta corona corresponde a las glicoproteínas espiga (S), distribuidas en toda la superficie del virus, esta es la principal responsable de que se produzca la fusión entre el virus y la membrana celular dentro del ser humano (37).

➤ Replicación y transcripción

Tras la entrada del virus en la célula huésped, la infección puede producir diversos síntomas debido a la fuerte atracción del virus por el receptor ECA2. Este receptor es esencial para que el virus entre en la célula y se encuentra en diversos tejidos humanos (38). El ARN vírico de estas zonas funciona como ARN mensajero (ARNm), lo que permite la transcripción directa del gen de la replicasa vírica mediante la célula huésped (37).

➤ Ensamblaje y liberación

Luego de que el virus ingrese a la célula humana, se libera su ARN en el citoplasma. Se produce el proceso de liberación dando paso a nuevos viriones mediante exocitosis (39)

● COVID-19

Enfermedad infecciosa ocasionada por el virus SARS-CoV-2. Las personas infectadas regularmente experimentan una enfermedad respiratoria de leve a moderada (40). Las personas mayores y las que padecen de comorbilidades, corren mayor riesgo de desarrollar enfermedad grave (41)

➤ Epidemiología

El nuevo coronavirus (COVID-19) se detectó por primera vez en diciembre de 2019 en Wuhan, provincia china de Hubei.

Inicialmente, parecía un brote de neumonía. Esta bacteria se diseminó rápidamente por múltiples países, lo que llevó a la OMS a clasificarla como emergencia de salud pública. Para controlar y gestionar esta enfermedad se aplicaron diversas medidas, como la puesta en marcha de protocolos de aislamiento y el avance de las técnicas de diagnóstico (42).

➤ Hiperinflamación

Actualmente, pasado ya un tiempo desde que se dio el primer caso positivo de COVID 19 en el mundo, se tiene conocimiento del comportamiento de esta enfermedad. Ahora se conoce que existe una relación directa entre la enfermedad y la presentación de un síndrome inflamatorio multisistémico. Respuesta del organismo hacia la infección por el virus que debería ser controlada y estable, de lo contrario se produciría una respuesta exagerada, que se traduce en una hiperreactividad inmunológica que desencadena una tormenta de mediadores o como muchas veces prefieren llamarlo una tormenta de citoquinas (43)

➤ Manifestación clínica

Las manifestaciones clínicas de esta nueva enfermedad comprenden síntomas similares a la gripe, como la fiebre, tos, disnea, mialgia y fatiga. Se conoce que existe un período de incubación comprendido entre los 5 hasta 14 días. Se puede cursar con pérdida parcial o total del olfato y el gusto. Las características clínicas en pacientes graves comprenden de síntomas como neumonía, sepsis y shock séptico, a quienes se les atribuye las causas de muerte (44).

➤ Diagnóstico de laboratorio

En la actualidad gracias a los avances tecnológicos se desarrollaron rápidamente métodos diagnósticos para el Covid 19 (45). En nuestra realidad estos métodos están divididos principalmente en dos:

- Pruebas rápidas antigénicas

Estas pruebas inmunocromatográficas tienen un mayor uso por su accesibilidad en coste. A su vez este tipo de pruebas no requiere del empleo de equipos anexos para la obtención del resultado (45).

- Prueba RT-PCR en tiempo real.

Prueba molecular muy sensible y específica, para su correcto desempeño se requiere de equipos auxiliares para el procedimiento y análisis (45).

- Monocitos

Los glóbulos blancos de mayor tamaño, vitales para el buen funcionamiento del sistema inmunitario, son los principales responsables de la defensa del organismo contra los agentes patógenos, incluidos los virus y las bacterias. Tienen la capacidad única de moverse en reacción a señales químicas (46).

- Valor diagnóstico

Según la investigación, los monocitos tienen un valor diagnóstico, especialmente cuando se utilizan junto con la anchura de distribución, que demostró una clara eficacia en términos de sensibilidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 (47).

- Monocitos como marcador de inflamación

Un grupo de células inmunitarias innatas conocidas como monocitos reconocen y reaccionan ante los peligros segregando sustancias químicas inflamatorias que destruyen las infecciones. Los

monocitos son un signo crítico en el proceso y la reacción debido a la relación directa entre los numerosos procesos inflamatorios que pueden manifestarse en el paciente y la investigación realizada durante la pandemia (48,49).

- Linfocitos

Leucocito involucrado directamente en el correcto funcionamiento del sistema inmune. Se divide en células T y células B, resaltando estas últimas por que producen anticuerpos que combaten microorganismos (46).

- Valor diagnóstico

Los estudios demuestran la importancia de conocer el recuento absoluto de linfocitos en sangre porque es un signo de la actividad del sistema inmunitario. Por ejemplo, se han observado recuentos reducidos en pacientes con COVID-19 (50). Asimismo, se ha demostrado su valor pronóstico de gravedad por COVID-19 sobre otros biomarcadores empleados.

- Linfocitos como marcador de inflamación

Ahora se entiende que el proceso inflamatorio es crucial para el desarrollo de la enfermedad del SARS-CoV-2. Aunque existen indicadores adicionales, el paciente no suele tener acceso a ellos. Numerosos estudios han demostrado que en los pacientes con COVID-19, los recuentos de linfocitos en sangre y los índices inflamatorios están estrechamente correlacionados (51).

- Lactato deshidrogenasa

Estudio Bioquímico que se emplea para identificar el daño tisular siendo este considerado un biomarcador de destrucción celular sensible. Este puede ser hallado en los diversos tejidos del cuerpo, crucial en enfermedades relacionadas a trastornos hematológicos (52).

- Concentración plasmática

Los niveles considerados normales para este análisis están en el rango de 80 a 285 U/L. Sin embargo, estos valores considerados referenciales deben ser establecidos por cada laboratorio (53).

➤ **Medición bioquímica**

La medición de este analito se realiza mediante el método cinético UV, donde se mide la velocidad de la reacción mediante la constante medición de la absorbancia y esto es relacionado a los niveles de concentración. Es una medición continua (53).

➤ **Valor diagnóstico**

Se tiene conocimiento gracias a los estudios realizados que conocer los valores de LDH es necesario para llevar de manera correcta la orientación hacia el diagnóstico. Este análisis presenta un alto valor diagnóstico.

➤ **Lactato deshidrogenasa como marcador de inflamación**

Investigaciones realizadas durante el transcurso de la pandemia señalan que existen ciertos análisis de laboratorio clínico que pueden servir como marcadores de inflamación en el caso de pacientes que estén cursando con COVID 19 (54). Un incremento en los valores de LDH son indicativo de un inicio de un proceso inflamatorio. Con esto se busca optimizar y racionalizar los recursos en situación de crisis (5).

● **Índice monocito, linfocito y lactato deshidrogenasa (MLLR)**

Es la fórmula matemática que integra los recuentos periféricos absolutos de monocitos, linfocitos y la concentración sérica de deshidrogenasa láctica, mediante el producto de dos razones matemáticas, donde en una de ellas se considera el valor normal de referencia en su extremo superior de la deshidrogenasa láctica, considerando que existe variabilidad en esta.

Esta proporción matemática permite evidenciar el grado de respuesta inmunitaria en la inflamación (28). Se calcula de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\text{MLLR} = \frac{\text{recuento absoluto de monocitos}}{\text{recuento absoluto de linfocitos}} \times \frac{\text{LDH (paciente COVID-19)}}{\text{valor normal superior de LDH}}$$

➤ Valor diagnóstico

El cociente matemático MLLR ha demostrado un valor diagnóstico significativo en la predicción de la progresión y la gravedad de la COVID-19. Presenta una eficacia muy satisfactoria para distinguir a los pacientes con pronóstico de gravedad de los que no están afectados por la COVID-19, en particular los que presentan valores elevados de este cociente (28).

El índice MLLR, también conocido como ratio, se considera un indicador de inflamación y se ha revelado como una herramienta destacada con fines pronósticos en afecciones caracterizadas por procesos inflamatorios exacerbados (hiperinflamación). Este biomarcador ha llamado la atención por su importancia pronóstica objetiva y no invasiva en la enfermedad por SARS-CoV-2 (28).

➤ MLLR como marcador de inflamación.

El recuento de monocitos ha mostrado un buen grado de correlación con respecto a la gravedad por COVID-19, asimismo se ha determinado con el recuento de linfocitos, por otro lado, la concentración de LDH ha mostrado correlación positiva y moderada con respecto a la gravedad por COVID-19, asociadas a hiperinflamación (28).

Integrar estos analitos de laboratorio clínico, nos permite obtener una herramienta de buena potencia cuando buscamos pronosticar gravedad por COVID-19, el cual está asociado a estado de

hiperinflamación. Asimismo, resultaría en una herramienta que evalúa la efectividad del tratamiento con inmunomoduladores.

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

3.1. Formulación de hipótesis

H1: El rendimiento del índice monocitos, linfocitos y lactato deshidrogenasa (MLLR) en el pronóstico de mortalidad por COVID-19, en pacientes del Hospital III DAC de Essalud – Tacna, julio – septiembre del 2020, está por encima del 80%.

H0: El rendimiento del índice monocitos, linfocitos y lactato deshidrogenasa (MLLR) en el pronóstico de mortalidad por COVID-19, en pacientes del Hospital III DAC de Essalud – Tacna, julio – septiembre del 2020, no está por encima del 80%.

3.2. Operacionalización de variables

VARIABLES	INDICADOR	CATEGORÍA	ESCALA
Índice de gravedad por COVID-19	Razón matemática de linfocito / monocito x LDH paciente/LDH normal	<ul style="list-style-type: none"> ● MLLR 	Razón
Mortalidad por COVID-19	Historia clínica	<ul style="list-style-type: none"> ● Fallecido ● Sobreviviente 	Nominal
Características	Intubación	<ul style="list-style-type: none"> ● Sí ● No 	Nominal
	Estado inflamatorio	<ul style="list-style-type: none"> ● Sí (PCR > 10 mg/dL) ● No (PCR < 10 mg/dL) 	Nominal

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

4.1. Diseño de la investigación

Epidemiológico

4.2. Enfoque de la investigación

Cuantitativo

4.3. Nivel de investigación

Relacional

4.4. Tipo de investigación

- Observacional.
- Transversal.
- Retrospectivo.
- Analítico.

4.5. Ámbito de estudio

La investigación se realizó en el Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud Tacna. Los datos se obtuvieron del departamento de patología clínica y anatomía patológica, específicamente para el periodo de julio a septiembre de 2020. Debido a la pandemia de COVID-19, se establecieron áreas de atención adicionales para atender específicamente las necesidades de los pacientes con COVID-19. Estas áreas incluyen la emergencia COVID-19, la hospitalización COVID-19 y la UCI COVID-19.

4.6. Población y muestra.

4.6.1. Población

492 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de COVID-19, que fueron atendidos en el servicio de emergencia COVID-19 y con exámenes de laboratorio atendidos en el servicio de Patología Clínica del Hospital III DAC de Essalud – Tacna, entre los meses de julio a septiembre del año 2020.

4.6.2. Muestra

No aplica.

4.6.3. Criterios de inclusión

394 historias clínicas digitales de los pacientes con diagnóstico de COVID-19 (prueba molecular o antigénica asociada a criterio clínico), con resultados de recuento sanguíneo de monocitos, linfocitos y concentración sérica de LDH al ingreso por el servicio de emergencia COVID-19, entre los meses de julio a septiembre del año 2020.

4.6.4. Criterios de exclusión

- 53 historias clínicas de pacientes con COVID-19, con antecedentes de enfermedades que alteren el recuento de linfocitos (cáncer, hepatitis A, B y C, VIH, hipotiroidismo.).
- 31 historias clínicas de pacientes con COVID-19, con antecedentes de enfermedades que alteren el recuento de monocitos (enfermedades autoinmunes, TBC, leucemias.).
- 14 historias clínicas de pacientes con COVID-19, con antecedentes de enfermedades que alteren el nivel sérico de lactato deshidrogenasa (enfermedades hepáticas, pancreatitis, anemia.).

4.7. Técnicas e instrumentos de recolección de datos

4.7.1. Técnica de recolección de datos

Documentación; se refiere al proceso de recopilación de información mediante estudios retrospectivos cuando es el único método accesible. La investigación realizada mediante el análisis documental no incluye el uso de instrumentos de medición. Sin embargo, sí utiliza un formulario de recogida de datos en el que podemos registrar la información pertinente.

4.7.2. Instrumento de recolección de datos

El procedimiento de recogida de datos consistió en la utilización de una hoja de cálculo electrónica (Excel) para introducir las variables del estudio y crear una base de datos a partir del registro de Hematología y Bioquímica Clínica del servicio de Patología Clínica. Del mismo modo, las características clínicas se recogieron utilizando el mismo formulario de recogida de datos (véase el anexo 01).

CAPÍTULO V: PROCEDIMIENTOS DE ANÁLISIS DE DATOS

5.1. Plan de procesamiento y análisis de datos

5.1.1. Colecta de datos.

Los datos (recuento sanguíneo de monocitos, linfocitos y la concentración sérica de lactato deshidrogenasa) se colectaron entre los meses de julio a septiembre del año 2020, desde el servicio de Patología clínica del Hospital III DAC Essalud – Tacna.

Para acceder a dichos datos se necesitó de la aprobación del jurado dictaminador designado por la Universidad Privada de Tacna (UPT), posteriormente, la UPT emitió una nota de aprobación del presente trabajo de investigación por parte del Comité de ética e investigación de la Facultad de Ciencias de la Salud de la UPT, seguidamente, la Facultad de Ciencia de la salud de la UPT emite una resolución que considera que el presente estudio cumple con los estándares y normativa institucional por tanto aprueba la continuidad del presente. Finalmente, el comité de ética e investigación del Hospital III DAC de Essalud en Tacna autoriza el levantamiento de los datos que permitan alcanzar los objetivos del presente estudio.

A continuación, se detalla la forma como se midieron cada uno de los datos: Recuento de monocitos y linfocitos, El analizador detecta la fluorescencia lateral y la dispersión hacia delante en el canal WNR mediante citometría de flujo de fluorescencia.

El contenido de ácido nucleico se mide por fluorescencia lateral. La dispersión frontal evalúa el tamaño de las células, que se clasifican y notifican en números relativos y absolutos mediante los algoritmos de identificación del equipo de hematología automatizado.

Concentración de deshidrogenasa láctica, El piruvato es reducido por el NADH con la ayuda de la LDH, dando lugar a lactato y NAD⁺. El aumento de la absorbancia a 340 nm se utiliza para calcular la tasa de producción de NADH, que es directamente proporcional a la actividad catalítica de la

LDH. Las dosis de la prueba se ajustan de acuerdo con los protocolos estándar de la Federación Internacional de Química Clínica para medir la actividad catalítica de las enzimas a 37°C.

Índice monocito, linfocito y deshidrogenasa láctica (MLLR), indicador que integra los recuentos periféricos de monocitos, linfocitos y la concentración sérica de deshidrogenasa láctica (28). Se calculó al ingreso por el servicio de emergencia, de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\text{MLLR} = \frac{\text{recuento absoluto de monocitos}}{\text{recuento absoluto de linfocitos}} \times \frac{\text{LDH (paciente COVID-19)}}{\text{valor normal superior de LDH}}$$

Estado inflamatorio

En la revisión sistemática de Malik, P. et al., el metaanálisis de 20 estudios que incluyeron 4843 pacientes con COVID-19, que informaron el impacto de la PCR elevada (>10 mg/L) en los resultados, mostró que existe un riesgo casi cuatro veces mayor de malos resultados en pacientes con COVID-19 con PCR elevada (OR combinado): 3,97; IC 95%: 2,89-5,45; p<0,00001) (6).

5.1.2. Procesamiento de datos

Los datos que se consideraron se procesaron en el siguiente orden:

1. Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el software estadístico IBM SPSS Statistics V25.0, de donde se procedió de la siguiente forma:
 - Se aplicó la prueba de Kolmogorov-Smirnov, para determinar la distribución normal de los datos numéricos.
 - Se obtuvieron los estadísticos descriptivos: para datos categóricos (frecuencia y porcentaje) y para datos numéricos (media, error estándar de la media y límite inferior como superior con un intervalo de confianza de 95 %).

- El rendimiento diagnóstico del MLLR, se evaluó con el análisis de curva ROC (Receiver Operating Characteristic, o Característica Operativa del Receptor), a través del AUC (Área under curve o área bajo la curva), con un intervalo de confianza al 95%.
- Para determinar la correlación y la fuerza de la correlación se utilizó el test estadístico de Correlación por rangos de Spearman.
- El cálculo del punto de corte se realizó en un plano cartesiano: 1-especificidad versus sensibilidad.
- Para determinar la diferencia del recuento sanguíneo de monocitos, linfocitos, concentración sérica de LDH y MLLR según las características de la población estudiada, se utilizó La prueba U de Mann-Whitney.
- Los parámetros de validación diagnóstica (pruebas diagnósticas) se estimaron en tablas tetracóricas y se obtuvieron valores para la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo (VPP y VPN), CPP+ y CPN- y correctamente clasificados.

2. La fuerza de la correlación se interpretó de acuerdo la siguiente escala (55):

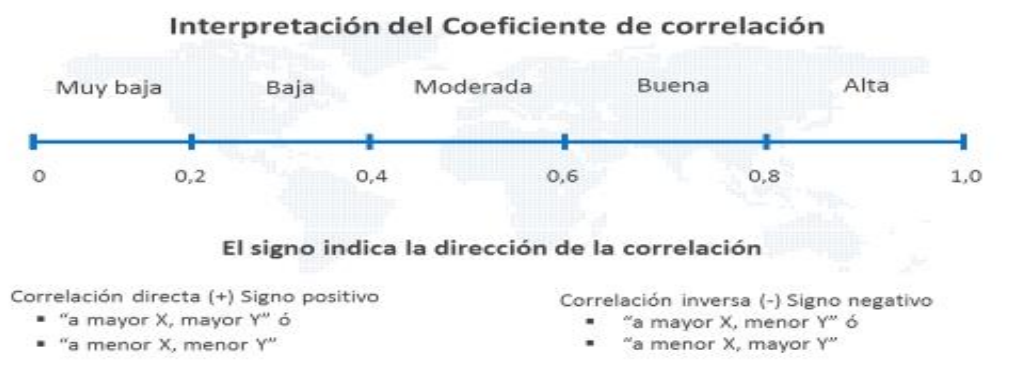


Figura 1. Escala de interpretación de la fuerza o grado de correlación según el coeficiente de correlación estimado por el Test estadístico de Pearson y/o Spearman (55).

5.2. Aspectos éticos

5.2.1. Compromiso

Basado en los principios de integridad, beneficencia y justicia, me comprometo a mantener la confiabilidad, veracidad y confidencialidad de los resultados relativos al recuento sanguíneo de monocitos, linfocitos, concentración sérica de lactato deshidrogenasa, índice MLLR, mortalidad y características clínicas (intubación y estado inflamatorio) de los pacientes diagnosticados con COVID-19. Además, afirmo que poseo la autoridad necesaria para recabar datos para la presente investigación, la cual fue otorgada el 26 de abril de 2023 por el Comité de Ética e Investigación del Hospital III DAC de Essalud en Tacna (ver al Anexo 02).

5.2.2. Permisos o autorización institucional

Para la realización del estudio: “Rendimiento del índice monocitos, linfocitos y lactato deshidrogenasa (MLLR) como predictor de mortalidad por COVID-19, en pacientes del Hospital III DAC de Essalud – Tacna, julio – septiembre del 2020”, se necesitó del consentimiento del jurado dictaminador designado por la Universidad Privada de Tacna (UPT). Posteriormente, la UPT emitió una resolución de la Facultad de Ciencias de la Salud (FACSA) con fecha 27 de marzo del año 2023 autorizando la ejecución del presente trabajo de investigación (Ver anexo 03).

El estudio utilizó datos preexistentes del sistema de registro de resultados del Hospital III DAC de Essalud – Tacna previa autorización de la Gerencia de la Red Asistencial de Essalud en Tacna. De esta manera se obtuvo la resolución necesaria autorizando el acceso y utilización de los registros con el fin de lograr los objetivos de esta investigación.

CAPÍTULO VI: RESULTADOS

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

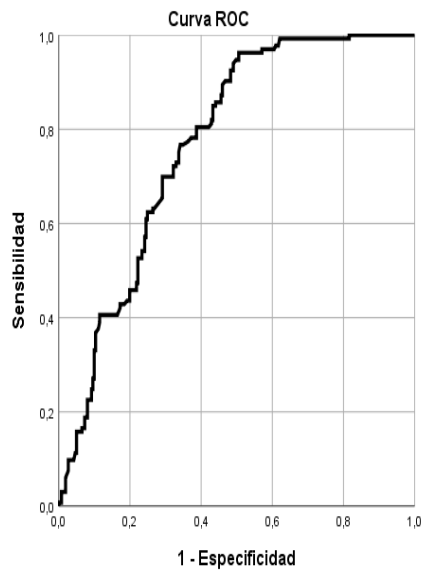
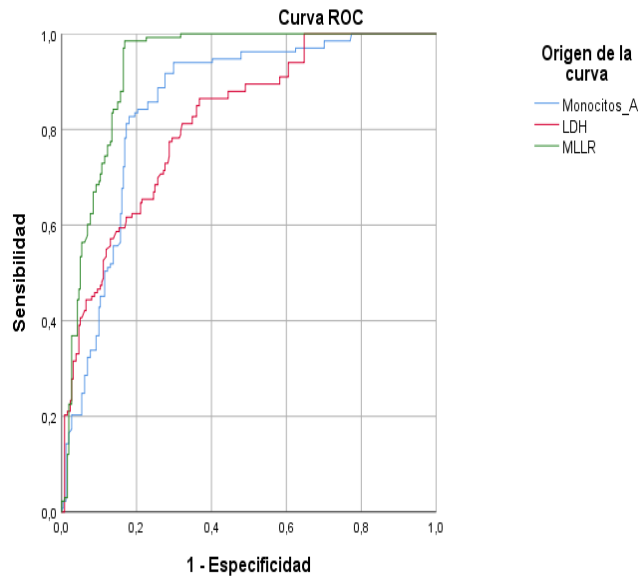
Características	N = 394 (%)
Sexo	Femenino 103 (26.1)
	Masculino 291 (73.9)
Mortalidad	No 261 (66.2)
	SÍ 133 (33.8)
Estado inflamatorio	Sin inflamación 271 (68.8)
	Con inflamación 123 (31.2)
Intubado	No 348 (88.3)
	SÍ 46 (11.7)
Edad (años)	60.7 [53.0 - 70.0] †
Leucocitos (cel. / mm ³)	12 355 [9 640– 14 450] †
Eosinófilos (cel. / mm ³)	69 [34 – 91] †
Basófilos (cel. / mm ³)	31 [27 – 33] †
Monocitos (cel. / mm ³)	990 [515 – 1 424] †
Linfocitos (cel. / mm ³)	1 609 [1 118 – 1 986] †
Neutrófilos (cel. / mm ³)	9 656 [7 242 – 11 595] †
Plaquetas (cel. / mm ³)	290 028 [227 000 – 318 000] †
Proteína C reactiva (mg / L)	11.1 [5.4 - 16.6] †
LDH (U / L)	795 [609- 975] †
MLLR	3.0 [0.8 – 4.5] †

† Mediana (p25-p75)

El presente estudio consideró las historias clínicas de 394 pacientes con COVID-19 durante el “golpe” de la primera ola de pandemia el cual se registró en los meses de julio, agosto y septiembre del año 2020. Se evidenció que el género masculino representó el 73.9%, los pacientes COVID-19 intubados (ventilación mecánica) el

11.7%, estado inflamatorio el 31.2% y los fallecidos por COVID-19 representaron el 33.8%. Asimismo, las características numéricas mostraron que la mediana de edad de la población de estudio fue de 60.7 años, con leucocitosis (12 355 cel./mm³), eosinofilia (69 cel./mm³), basofilia (31 cel./mm³), monocitosis (990 cel./mm³), neutrofilia (9 656 cel./mm³) y linfopenia (1 609 cel /mm³), mientras que la mediana del recuento de plaquetas en sangre se observó dentro de los valores de referencia (290 028 cel./mm³). Por otro lado, la mediana de la concentración sérica de la proteína C reactiva y LDH se observó elevado (11.1 mg/L y 795 U/L respectivamente). Por último, el MLLR también se observó elevado con una mediana de 3.0.

Gráfico N° 1. Rendimiento diagnóstico del MLLR en el pronóstico de mortalidad por COVID-19.



(A)

(B)

La MLLR, en relación con la mortalidad COVID-19, permite observar el punto de intersección con la línea convexa de la curva ROC, a fin de extrapolar líneas de discriminación paralelas. Esto permite definir valores en el eje X iguales a 0,149 (1

- Especificidad) así como en el eje Y iguales a 0,857 (Sensibilidad). Ambos valores son necesarios para calcular el punto de corte.

Tabla N° 2. Área bajo la curva del índice MLLR y rendimiento pronóstico de mortalidad por COVID-19

Área bajo la curva					
Variables de resultado de prueba: Linfocitos, Monocitos, LDH y MLLR					
Biomarcador	Área	Desviación estándar ^a	p- valor	95% de intervalo de confianza	
				Límite inferior	Límite superior
Linfocitos	0,768	0,023	< 0.0001	0,723	0,813
Monocitos	0,854	0,020	< 0.0001	0,815	0,892
LDH	0,817	0,022	< 0.0001	0,775	0,859
MLLR	0.928	0.013	< 0.0001	0.902	0.953

a. Bajo el supuesto no paramétrico

Valor de área bajo la curva de 0.928, el cual expresa que el rendimiento pronóstico del MLLR con respecto a mortalidad por COVID-19 en la población de pacientes del Hospital III DAC de Essalud en Tacna, es de 92.8%. Asimismo, el recuento de monocitos mostró un rendimiento diagnóstico de 85.4%, LDH de 81.7% y linfocitos de 76.8%.

Tabla N° 3. Relación del índice MLLR y mortalidad en pacientes COVID-19

Biomarcador	Mortalidad por COVID-19		p-valor	Rho
	Sobreviviente	Fallecido		
Leucocitos (cel./mm ³)	11 230 [9 090 – 13 560]´	14 190 [11 200 – 16 880]´	< 0.0001	0.36
Neutrófilos (cel./mm ³)	8 263 [6 848 – 10 478]´	11 567 [9 217 – 13 448]´	< 0.0001	0.43
Monocitos (cel./mm ³)	643 [464 – 928]´	1 444 [1 120 – 1 717]´	< 0.0001	0.58
Linfocito (cel./mm ³)	1 812 [1 302 – 2 372]´	1 230 [950 – 1 435]´	< 0.0001	- 0.44
Eosinófilos (cel./mm ³)	81 [49 – 108]´	36 [31 – 45]´	< 0.0001	- 0.49
Plaquetas (cel./mm ³)	294 000 [254 000 – 363 000]´	236 000 [218 000 – 263 000]´	< 0.0001	- 0.43
Proteína C reactiva (mg/L)	7.1 [2.8 – 12.4]´	16.8 [11.7 – 19.0]´	< 0.0001	0.55
LDH (U/L)	680 [445 – 817]´	981 [784 – 1 205]´	< 0.0001	0.52
MLLR	1.1 [0.6 – 1.6]´	5.1 [3.6 – 6.9]´	< 0.0001	0.70

´ Mediana (p25-p75)

p-valor: < 0.05

Rho: Grado de correlación con el Test de Spearman

La prueba de correlación de Spearman, utilizada para datos no paramétricos, reveló una correlación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) entre los recuentos sanguíneos absolutos de leucocitos, monocitos, neutrófilos, linfocitos, eosinófilos y plaquetas, así como la concentración sérica de proteína C reactiva, LDH y MLLR con la mortalidad por COVID-19. La correlación observada en los leucocitos, neutrófilos, monocitos, linfocitos y eosinófilos fue directa y de grado moderado. La correlación observada en los neutrófilos, los monocitos, la proteína C reactiva y lactato deshidrogenasa resultó ser directa y de grado moderado. En el caso del índice MLLR, la correlación fue directa y de buen grado. Por otro lado, la correlación en los leucocitos fue directa, pero de grado bajo, mientras que en los linfocitos, eosinófilos y plaquetas fue inversa y de grado moderado. Los pacientes que fallecieron por COVID-19 presentaban en la sangre mayores niveles de leucocitos, neutrófilos, monocitos, proteína C reactiva, LDH y MLLR. Por el contrario, disminuyeron sus recuentos sanguíneos de linfocitos, eosinófilos y plaquetas.

Tabla 4. Recuento de monocitos, linfocitos, LDH y MLLR, según estado inflamatorio e intubación en pacientes COVID-19.

Biomarcador	Estado inflamatorio		p-valor
	No	Sí	
Leucocitos (cel./mm ³)	11 230 [9 140 – 13 725]´	13 810 [11 625 – 16 280]´	< 0.0001
Neutrófilos (cel./mm ³)	8 512 [6 879 – 10 627]´	10 894 [9 519 – 13 045]´	< 0.0001
Monocitos (cel./mm ³)	675 [476 – 985]´	1 349 [1 086 – 1 649]´	< 0.0001
Linfocito (cel./mm ³)	1 590 [1 194 – 2 175]´	1 267 [1 011 – 1 691]´	< 0.0001
Eosinófilos (cel./mm ³)	72 [40 – 100]´	38 [32 – 51]´	< 0.0001
Plaquetas (cel./mm ³)	282 000 [236 000 – 355 000]´	250 000 [223 500 – 289 000]´	< 0.0001
Proteína C reactiva (mg/L)	7.2 [3.1 – 10.9]´	18.5 [16.9 – 20.4]´	< 0.0001
LDH (U/L)	703 [448 – 934]´	813 [701 – 1 086]´	< 0.0001
MLLR	1.2 [0.7 – 3.1]´	4.1 [2.7 – 5.8]´	< 0.0001

Biomarcador	Intubación		p-valor
	No intubado	Intubado	
Leucocitos (cel./mm ³)	11 630 [9 510 – 14 030]´	16 640 [12 430 – 18 210]´	< 0.0001
Neutrófilos (cel./mm ³)	9 217 [7 086 – 11 055]´	13 156 [10 225 – 14 750]´	< 0.0001
Monocitos (cel./mm ³)	761 [496 – 1 296]´	1 593 [932 – 2 025]´	< 0.0001
Linfocito (cel./mm ³)	1 498 [1 131 – 2 050]´	1 256 [816 – 1 890]´	0.01
Eosinófilos (cel./mm ³)	56 [35 – 95]´	36 [31 – 50]´	< 0.0001
Plaquetas (cel./mm ³)	272 000 [231 500 – 335 000]´	239 000 [210 000 – 279 000]´	< 0.0001
Proteína C reactiva (mg/L)	9.7 [4.7 – 16.5]´	14.4 [11.0 – 16.8]´	< 0.0001
LDH (U/L)	710 [496 – 907]´	1 082 [856 – 1 225]´	< 0.0001
MLLR	1.5 [0.7 – 3.8]´	5.5 [4.1 – 8.7]´	< 0.0001

´ Mediana (p25-p75)

p-valor: < 0.05

Al examinar los recuentos sanguíneos absolutos medios de diversos componentes como leucocitos, neutrófilos, monocitos, linfocitos, eosinófilos, basófilos, plaquetas, proteína C reactiva (PCR), deshidrogenasa láctica (LDH) e índice MLLR en los pacientes con COVID-19, se observó que los pacientes con inflamación tenían recuentos más elevados de leucocitos, neutrófilos, monocitos, PCR, LDH e índice MLLR. Por el contrario, los pacientes con inflamación tenían recuentos más bajos de linfocitos, eosinófilos y plaquetas. Esto se observó en los pacientes con

inflamación sistémica (PCR > 15 mg/L) y en los que precisaron ventilación mecánica, en comparación con los pacientes sin inflamación sistémica y los que no precisaron ventilación mecánica, respectivamente.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los resultados evaluados cuando se analizó el recuento sanguíneo absoluto de basófilos.

Tabla N° 5. Punto de corte del MLLR que discrimina mortalidad (sobrevivientes de fallecidos) por COVID-19

Positivo si es mayor o igual que ^a	Coordenadas de la curva		Positivo si es mayor o igual que ^a	Coordenadas de la curva	
	Sensibilidad	1 - Especificidad		Sensibilidad	1 - Especificidad
0.943	1.000	0.567	1.781	0.992	0.234
0.961	1.000	0.563	1.814	0.992	0.226
0.975	1.000	0.559	1.850	0.985	0.226
0.989	1.000	0.552	1.926	0.985	0.222
1.010	1.000	0.548	2.008	0.985	0.218
1.022	1.000	0.533	2.050	0.985	0.215
1.040	1.000	0.525	2.101	0.985	0.199
1.053	1.000	0.521	2.137	0.985	0.195
1.061	1.000	0.506	2.149	0.985	0.192
1.072	1.000	0.498	2.155	0.985	0.184
1.079	1.000	0.483	2.173	0.985	0.176
1.087	1.000	0.475	2.203	0.985	0.172
1.122	1.000	0.460	2.224	0.985	0.169
1.159	1.000	0.456	2.306	0.970	0.169
1.163	1.000	0.452	2.411	0.970	0.165
1.171	1.000	0.444	2.491	0.955	0.165
1.178	1.000	0.437	2.608	0.925	0.165
1.180	1.000	0.433	2.687	0.895	0.165
1.181	1.000	0.425	2.731	0.880	0.165
1.194	1.000	0.421	2.767	0.880	0.161
1.215	1.000	0.414	2.819	0.880	0.157
1.228	1.000	0.406	2.897	0.872	0.157
1.241	1.000	0.402	2.927	0.857	0.157
1.263	1.000	0.395	2.968	0.857	0.149
1.287	1.000	0.387	3.039	0.842	0.149
1.311	1.000	0.372	3.080	0.842	0.142
1.340	1.000	0.364	3.132	0.842	0.138
1.358	1.000	0.349	3.183	0.835	0.138
1.375	1.000	0.341	3.192	0.835	0.134
1.395	1.000	0.337	3.224	0.827	0.134
1.413	1.000	0.333	3.292	0.820	0.134
1.453	1.000	0.330	3.355	0.805	0.134
1.486	1.000	0.322	3.381	0.789	0.134
1.498	1.000	0.318	3.431	0.782	0.134
1.511	0.992	0.318	3.486	0.774	0.134
1.530	0.992	0.314	3.499	0.774	0.130
1.551	0.992	0.310	3.532	0.767	0.130
1.570	0.992	0.303	3.577	0.767	0.123
1.585	0.992	0.295	3.619	0.759	0.123
1.614	0.992	0.280	3.643	0.744	0.123
1.642	0.992	0.276	3.690	0.744	0.119
1.645	0.992	0.261	3.737	0.744	0.115
1.646	0.992	0.257	3.751	0.729	0.115
1.666	0.992	0.249	3.769	0.729	0.107
1.698	0.992	0.241	3.787	0.714	0.107
1.740	0.992	0.238	3.808	0.707	0.107

Al extrapolar las coordenadas más cercanas obtenidas de la Curva ROC (sensibilidad = 0.857y 1 – especificidad = 0.149), alcanzamos un punto de corte de 2.97 para el índice MLLR, lo cual permitirá discriminar mortalidad (fallecidos vs sobrevivientes) por COVID-19.

Tabla N° 6. Parámetros de validación diagnóstica del MLLR en la detección de fallecidos por COVID-19

Índice MLLR	Mortalidad por COVID-19		Total
	Fallecido	Sobreviviente	
Fallecido (MLLR > 2.97)	114	39	153
Sobreviviente (MLLR < 2.97)	19	222	241
Total	133	261	394

Pruebas diagnósticas	Valor	95 % I.C.	
		Límite inferior	Límite superior
Prevalencia de la enfermedad	33.8%	29.1%	38.7%
Pacientes correctamente diagnosticados	85.3%	81.3%	88.6%
Sensibilidad	85.7%	78.3%	91.0%
Especificidad	85.1%	80.0%	89.0%
Valor predictivo positivo	74.5%	66.7%	81.0%
Valor predictivo negativo	92.1%	87.8%	95.1%
Cociente de probabilidades positivo	5.74	4.26	7.73
Cociente de probabilidades negativo	0.17	0.11	0.26

Las pruebas de diagnóstico del índice MLLR demuestran la capacidad de diferenciar con precisión la mortalidad por COVID-19. Estas pruebas presentan un índice de exactitud diagnóstica del 85,3% en la identificación correcta de los pacientes. En cuanto a la exactitud diagnóstica, la sensibilidad medida fue del 85,7% y la especificidad del 85,1%. La eficacia diagnóstica, representada por el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN), fue del 74,5% y el 92,1% respectivamente. La potencia diagnóstica, medida por los cocientes de probabilidad positivo y negativo, fue de 5,74 y 0,17 respectivamente.

DISCUSIÓN

La pandemia por COVID-19 representó un gran reto al sistema de salud en el mundo, pero sobre todo en nuestro país, donde su gestión no venía solucionando los problemas de salud de la población. La gravedad clínica por COVID-19 constituía casi indefectiblemente en muerte, en este escenario se hacía necesario conocer herramientas de diagnóstico clínico que permita identificar y pronosticar mortalidad por COVID-19 con el objetivo de dar inicio a la terapia farmacológica de manera oportuna.

El recuento de linfocitos y monocitos, así como la concentración sérica de lactato deshidrogenasa (LDH) han mostrado cierta valía como biomarcadores de mortalidad por COVID-19, aunque con variabilidad con respecto a su potencia diagnóstica. En ese sentido es que postulamos el índice monocitos, linfocitos y lactato deshidrogenasa (MLLR) el cual integra en su fórmula matemática al linfocito, monocito y el lactato deshidrogenasa, buscando alcanzar una herramienta estadística de buen valor diagnóstico. El presente trabajo de investigación consideró a 394 pacientes con COVID-19, en este se observó que la edad promedio fue de 60.7 años donde el género masculino representó al 73.9% de la población estudiada, los intubados representaron el 11.75, estado inflamatorio el 31.2% y los fallecidos el 33.8%.

Objetivo general: nuestro estudio muestra que el índice MLLR tiene un valor de curva ROC de 0.928 el cual expresa un rendimiento diagnóstico de 92.8% en su objetivo de discriminar mortalidad por COVID-19. Asimismo, el recuento de monocitos mostró un rendimiento diagnóstico de 85.4%, LDH de 81.7% y linfocitos de 76.8%. Por otro lado, el estudio de Xu, W. et al. muestra en la proporción de linfocitos-monocitos un rendimiento diagnóstico de 83%, este estudio es mencionado debido a que el índice evaluado contempla dos biomarcadores (linfocitos y monocitos) que forman parte del índice MLLR. El estudio de Nalbant, A. et al. muestra que SII tiene un rendimiento diagnóstico de

68.9%. el estudio de Hu, J. et al. muestra que la LDH sérica obtiene un área bajo la curva (AUC) de 79.9%.

El novedoso índice MLLR propuesto en el estudio de Hammadi, A. et al. el año 2021 aun no ha sido replicado, nuestro estudio es el primero a nivel mundial quien lo replica, por ello no encontramos valores de rendimiento diagnóstico que nos permita hacer la comparación y validación de los excelentes resultados obtenidos por nuestro estudio, incluso bastante lejano del valor diagnóstico del índice linfocito/monocito (92.8% vs 83%) y muy similar al valor de rendimiento diagnóstico de LDH (81.7% vs 79.9%).

Primer objetivo específico: en el presente trabajo de investigación encontramos correlación estadísticamente significativa entre los biomarcadores analizados con mortalidad por COVID-19; asimismo la dirección y el grado de correlación observado en neutrófilos, monocitos, proteína C reactiva y lactato deshidrogenasa fue directa y moderada; en índice MLLR fue directa y buena; en leucocitos fue directa y baja; en linfocitos, eosinófilos y plaquetas fue inversa y moderada. Asimismo, los estudios como de Hammadi, A. et al. encuentra correlación moderada y significativa entre el índice de pronóstico (MLLR) y el estadio de la enfermedad que va de leve a crítico; Ramos-Rincon, J. et al. encuentra asociación entre linfocitos, monocitos y LDH con la mortalidad hospitalaria, siendo esta directa con respecto a LDH e inversa en linfocitos y monocitos; Wang, X. et al. encuentra correlación inversa con respecto a recuento de linfocitos.

Observamos una seria discrepancia con el estudio de Ramos-Rincon, J. et al. pues a diferencia nuestra que encontramos relación directa en monocitos, dicho investigador encuentra correlación inversa, cabe resaltar que el estudio de Ramos-Rincon, J. et al. trabajó con más de dos mil pacientes con COVID-19.

Segundo objetivo específico: nuestro estudio encuentra que el recuento de monocitos, concentración sérica de LDH y el índice MLLR es mayor mientras el recuento de linfocitos es menor en los pacientes con COVID-19 asociado a inflamación sistémica, ventilación mecánica y los fallecidos, mientras que el

estudio de Hammadi, A. et al. solo encuentra diferencia en el recuento de monocitos y LDH con respecto a estado de gravedad clínica por COVID-19; el estudio de Xu, W. et al., el estudio de Tzouvelekis, A. et al., el estudio de Rashedi, S. et al. y el estudio de Hu, J. et al. encuentran diferencia en la concentración de LDH en estado grave y mortalidad por COVID-19; el estudio de Krysko, O. et al. encuentra diferencia en el número de monocitos en enfermedad grave, en el estudio de Nalbant, A. et al. y el estudio de Rokni, M. et al. encuentra diferencia en el recuento de linfocitos con respecto a gravedad por COVID-19, en el estudio de Ramos-Rincon, J. et al. Se encontró que la muerte por COVID-19 se asoció a $LDH \geq 500$ U/L, linfocitos $< 0,8 \times 10^3/\mu L$, y monocitos $< 0,5 \times 10^3/\mu L$, el estudio de Doghish, A. et al. no encuentra relación de recuento de monocitos con gravedad por COVID-19 mientras que si lo encuentra con linfocitos y LDH, en el estudio de Wang, X. et al. encuentra asociación de gravedad por COVID-19 con el recuento de linfocitos pero no así con el recuento de monocitos, el estudio de Akdogan, D. et al. también encuentra asociación con LDH, el estudio de Mustafić, S. et al. y el estudio de Dubey, D. et al. encuentra asociación con LDH y recuento de linfocitos con mortalidad.

Como se observa existe casi unanimidad con respecto a la asociación de linfocitos y LDH con la mortalidad por COVID-19, nuestro estudio es uno de los pocos estudios donde se encuentra asociación entre el recuento de monocitos y la mortalidad por COVID-19, siendo congruente con estudios de mayor población y estudios de revisión sistemática sometidos a metaanálisis. Asimismo, podemos observar diferencia con significancia estadística con respecto a estado de ventilación mecánica y estado inflamatorio.

Tercer y cuarto objetivo específico: donde hallamos punto de corte para el índice MLLR con valor de 2.97 con capacidad de discriminar pacientes fallecidos de sobrevivientes por COVID-19, con parámetros de validación diagnóstica por encima del 70%. Todavía no existen estudios que se hayan planteado objetivos de este tipo, motivo por el cual no hay forma de evaluar resultados, quedando pendiente una próxima evaluación.

Limitaciones del estudio.

El presente trabajo de investigación se ideó bajo el contexto de los meses de julio a septiembre del año 2022, cuando aún estábamos en la pandemia por COVID-19. En la actualidad (marzo del 2024) podría considerarse descontextualizado entendiéndose que la vacuna contra Sars-Cov-2 ha sido de gran ayuda, disminuyendo el número de pacientes hospitalizados y muertes por COVID-19. Por lo mencionado se considera limitación del presente estudio a su naturaleza retrospectiva lo cual se expresa en la falta de estudios previos sobre el índice MLLR lo cual no permite un adecuado contraste de resultados. Otra limitación es haber considerado pacientes con COVID-19 pre vacuna puesto que en el presente estudio podríamos estar evaluando respuestas inmunológicas diferentes a los que el contexto actual nos presenta. Finalmente, también es una limitación no haber considerado la infección por las diferentes variantes circulantes de SARS-CoV-2, los cuales no fueron considerados como variable de estudio y que podrían generar alteraciones fisiopatológicas con respuestas inmunológicas disímiles.

CONCLUSIONES

- El índice monocitos, linfocitos y lactato deshidrogenasa (MLLR) muestra capacidad predictiva de 92.8% con respecto a mortalidad por COVID-19.
- El índice monocitos, linfocitos y lactato deshidrogenasa (MLLR) se correlaciona con el estado de gravedad clínica de COVID-19, siendo esta directa y buena, lo cual se manifiesta con un aumento del índice MLLR en los pacientes fallecidos por COVID-19.
- El recuento sanguíneo absoluto de monocitos, concentración sérica de lactato deshidrogenasa e índice MLLR es mayor, mientras el recuento sanguíneo de linfocitos, es menor en los pacientes con COVID-19 asociado a inflamación sistémica y ventilación mecánica.
- El punto de corte del índice MLLR que permite discriminar pacientes en sobrevivientes y fallecidos por COVID-19 es de 2.97.
- El índice MLLR con capacidad de discriminar el estado grave de COVID-19, con una prevalencia de 33.8%, muestra una sensibilidad de 85.7%, especificidad de 85.1%, VPP de 74.5%, VPN de 92.1% y los cocientes de probabilidades positivo y negativo de 5.74 y 0.17 respectivamente.

RECOMENDACIÓN

- Con rendimiento diagnóstico y parámetros de validación diagnóstica por encima del 90%, y considerando que es necesario confirmar los resultados toda vez que aún no existen estudios que hayan planteado los objetivos de investigación de nuestro estudio, se hace necesario considerar ampliar la población de estudio en tiempo y/o número.
- El índice monocitos, linfocitos y lactato deshidrogenasa (MLLR) mostró un rendimiento diagnóstico de 92.8% en su capacidad de pronosticar pacientes fallecidos por COVID-19, con valor de pruebas de validación diagnóstica muy alto, en ese contexto se hace necesario considerar estudios de nivel predictivo (determinación de la probabilidad de ocurrencia OR) y aplicativo bajo esta línea de investigación a fin de consolidar los resultados obtenidos en este trabajo de investigación.
- El presente estudio se realizó con población no vacunada y con variantes de Sars-Cov-2 no circulantes en la actualidad, considerando las diferentes respuestas fisiopatológicas e inmunológicas por COVID-19, se recomienda realizar estudios bajo esta línea de investigación que considere el índice MLLR en población vacunada expuesta a las variantes circulantes actuales de SARS-CoV-2.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. France24. France 24. 2020 [citado 13 de marzo de 2024]. 5 minutos con... - Alfredo Celis: «Antes de la pandemia el sistema de salud peruano ya era precario». Disponible en: <https://www.france24.com/es/20200915-5-minutos-con-alfredo-celis-pandemia-sistema-de-salud-peru>
2. Fowks J. El País. 2021 [citado 13 de marzo de 2024]. Perú registra la mayor tasa de mortalidad del mundo por la covid. Disponible en: <https://elpais.com/internacional/2021-06-01/peru-eleva-de-68000-a-180000-los-muertos-por-la-pandemia-de-la-covid-19.html>
3. Akdogan D, Guzel M, Tosun D, Akpinar O. Diagnostic and early prognostic value of serum CRP and LDH levels in patients with possible COVID-19 at the first admission. *J Infect Dev Ctries*. 30 de junio de 2021;15(6):766-72.
4. Doghish AS, Elkhatib WF, Hassan EA, Elkhateeb AF, Mahmoud EE, Ahmed MI, et al. Correction: Clinical characteristics of Egyptian male patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *PLoS ONE*. 27 de octubre de 2021;16(10):e0259432.
5. Ipanaqué C, Hilario K, Huamán L, Jiménez Y, Julián-Guevara K, Isla F, et al. Biomarcadores asociados al pronóstico de formas severas y críticas de COVID-19. *Rev Médica Trujillo* [Internet]. 9 de marzo de 2021 [citado 12 de marzo de 2024];16(1). Disponible en: <https://www.revistas.unitru.edu.pe/index.php/RMT/article/view/3333>
6. Malik P, Patel U, Mehta D, Patel N, Kelkar R, Akrmah M, et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. *BMJ Evid-Based Med*. junio de 2021;26(3):107-8.
7. Ramos Rojas MC, Cuaresma Cuadros EA, Cayo Castillo JJ, Monasterio Benique DA. Association of biomarkers and severity of COVID-19: A crosssectional study. *Medwave*. 6 de julio de 2022;22(6):e002548.
8. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet Lond Engl*. 2020;395(10224):565-74.
9. OPS/OMS. Brote de enfermedad por el Coronavirus (COVID-19) - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. [citado 12 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/coronavirus/brote-enfermedad-por-coronavirus-covid-19>
10. DatosRTVE. RTVE.es. 2023 [citado 12 de marzo de 2024]. Mapa del coronavirus en el mundo: casos, muertes y los últimos datos de su evolución.

Disponible en: <https://www.rtve.es/noticias/20230313/mapa-mundial-del-coronavirus/1998143.shtml>

11. MINSA. Covid 19 en el Perú - Ministerio del Salud [Internet]. [citado 12 de marzo de 2024]. Disponible en: https://covid19.minsa.gob.pe/sala_situacional.asp
12. Ramos-Rincon JM, Buonaiuto V, Ricci M, Martín-Carmona J, Paredes-Ruiz D, Calderón-Moreno M, et al. Clinical Characteristics and Risk Factors for Mortality in Very Old Patients Hospitalized With COVID-19 in Spain. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 26 de octubre de 2020;glaa243.
13. Gustine JN, Jones D. Immunopathology of Hyperinflammation in COVID-19. *Am J Pathol*. enero de 2021;191(1):4-17.
14. George MR. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management. *J Blood Med*. 12 de junio de 2014;5:69-86.
15. Tzouvelekis A, Akinosoglou K, Karampitsakos T, Panou V, Tomos I, Tsoukalas G, et al. Epidemiological Characteristics and Outcomes from 187 Patients with COVID-19 Admitted to 6 Reference Centers in Greece: An Observational Study during the First Wave of the COVID-19 Pandemic. *Adv Respir Med*. septiembre de 2021;89(4):378-85.
16. Wang X, Che Q, Ji X, Meng X, Zhang L, Jia R, et al. Correlation between lung infection severity and clinical laboratory indicators in patients with COVID-19: a cross-sectional study based on machine learning. *BMC Infect Dis*. 18 de febrero de 2021;21(1):192.
17. Rokni M, Ahmadikia K, Asghari S, Mashaei S, Hassanali F. Comparison of clinical, para-clinical and laboratory findings in survived and deceased patients with COVID-19: diagnostic role of inflammatory indications in determining the severity of illness. *BMC Infect Dis*. 23 de noviembre de 2020;20(1):869.
18. Nakanishi H, Suzuki M, Maeda H, Nakamura Y, Ikegami Y, Takenaka Y, et al. Differential Diagnosis of COVID-19: Importance of Measuring Blood Lymphocytes, Serum Electrolytes, and Olfactory and Taste Functions. *Tohoku J Exp Med*. 2020;252(2):109-19.
19. Dubey DB, Mishra S, Reddy HD, Rizvi A, Ali W. Hematological and serum biochemistry parameters as a prognostic indicator of severally ill versus mild Covid-19 patients: A study from tertiary hospital in North India. *Clin Epidemiol Glob Health*. 2021;12:100806.
20. Nooh HA, Abdellateif MS, Refaat L, Kandeel EZ, Bayoumi A, Samra M, et al. The role of inflammatory indices in the outcome of COVID-19 cancer patients. *Med Oncol Northwood Lond Engl*. 2022;39(1):6.

21. Kawamoto R, Ninomiya D, Kikuchi A, Akase T, Kasai Y, Kusunoki T, et al. Association of neutrophil-to-lymphocyte ratio with early renal dysfunction and albuminuria among diabetic patients. *Int Urol Nephrol*. 1 de marzo de 2019;51(3):483-90.
22. Hu J, Zhou J, Dong F, Tan J, Wang S, Li Z, et al. Combination of serum lactate dehydrogenase and sex is predictive of severe disease in patients with COVID-19. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 10 de octubre de 2020 [citado 12 de marzo de 2024];99(42). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7571917/>
23. Song L, Liang EY, Wang HM, Shen Y, Kang CM, Xiong YJ, et al. Differential diagnosis and prospective grading of COVID-19 at the early stage with simple hematological and biochemical variables. *Diagn Microbiol Infect Dis*. febrero de 2021;99(2):115169.
24. Zhang P, Du W, Yang T, Zhao L, Xiong R, Li Y, et al. Lymphocyte subsets as a predictor of severity and prognosis in COVID-19 patients. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 7 de octubre de 2021;35:20587384211048567.
25. Lei R, Mohan C. Immunological Biomarkers of COVID-19. *Crit Rev Immunol*. 2020;40(6):497-512.
26. Erdogan A, Can FE, Gönüllü H. Evaluation of the prognostic role of NLR, LMR, PLR, and LCR ratio in COVID-19 patients. *J Med Virol*. septiembre de 2021;93(9):5555-9.
27. Felsenstein S, Herbert JA, McNamara PS, Hedrich CM. COVID-19: Immunology and treatment options. *Clin Immunol Orlando Fla*. junio de 2020;215:108448.
28. Hammadi AA, Jubouri AMA, Ahmed G, Hayyawi AH, Kareem K, Gorial FI, et al. A New Hematological Prognostic Index For Covid-19 Severity [Internet]. medRxiv; 2021 [citado 12 de marzo de 2024]. p. 2021.02.11.21251285. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.11.21251285v2>
29. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses*. 27 de marzo de 2020;12(4):372.
30. Xu W, Huang C, Fei L, Li W, Xie X, Li Q, et al. A Novel Prediction Model of COVID-19 Progression: A Retrospective Cohort Study. *Infect Dis Ther*. septiembre de 2021;10(3):1491.
31. Krysko O, Kondakova E, Vershinina O, Galova E, Blagonravova A, Gorshkova E, et al. Artificial Intelligence Predicts Severity of COVID-19 Based on

Correlation of Exaggerated Monocyte Activation, Excessive Organ Damage and Hyperinflammatory Syndrome: A Prospective Clinical Study. *Front Immunol.* 27 de agosto de 2021;12:715072.

32. Nalbant A, Demirci T, Kaya T, Aydın A, Altındış M, Güçlü E. Can prognostic nutritional index and systemic immune-inflammatory index predict disease severity in COVID-19? *Int J Clin Pract.* octubre de 2021;75(10):e14544.
33. Rashedi S, Keykhaei M, Pazoki M, Ashraf H, Najafi A, Kafan S, et al. Clinical significance of prognostic nutrition index in hospitalized patients with COVID-19: Results from single-center experience with systematic review and meta-analysis. *Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr.* octubre de 2021;36(5):970-83.
34. Mustafić S, Jusufović E, Hukić F, Trnačević E, Divković A, Trnačević A. Early predictors of severity and mortality in COVID-19 hospitalized patients. *Med Glas Off Publ Med Assoc Zenica-Doboj Cant Bosnia Herzeg.* 1 de agosto de 2021;18(2):384-93.
35. Aguilar-Gamboa FR, Vega-Fernández JA, Suclupe-Campos DO, Aguilar-Gamboa FR, Vega-Fernández JA, Suclupe-Campos DO. SARS-CoV-2: mucho más que un virus respiratorio. *Rev Arch Méd Camagüey [Internet].* abril de 2021 [citado 12 de marzo de 2024];25(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1025-02552021000200014&lng=es&nrm=iso&tlng=es
36. Reina J. El SARS-CoV-2, una nueva zoonosis pandémica que amenaza al mundo. *Vacunas.* 1 de enero de 2020;21(1):17-22.
37. Lam-Cabanillas E, León-Risco A, León-Risco K, Llamó-Hoyos G, López-Zavaleta R, Luzuriaga-Tirado E, et al. Bases moleculares de la patogénesis de Covid-19 y estudios in silico de posibles tratamientos farmacológicos. *Rev Fac Med Humana.* abril de 2021;21(2):417-32.
38. Abuabara-Franco E, Bohórquez-Rivero J, Restom-Arrieta J, Uparella-Gulfo I, Sáenz-López J, Restom-Tinoco J, et al. Infección por SARS-CoV-2 y enfermedad COVID-19: revisión literaria. *Rev Salud Uninorte.* abril de 2020;36(1):196-230.
39. Arandia-Guzmán J, Antezana-Llaveta G. SARS-CoV-2: estructura, replicación y mecanismos fisiopatológicos relacionados con COVID-19. *Gac Médica Boliv.* diciembre de 2020;43(2):170-8.
40. Wu YC, Chen CS, Chan YJ. The outbreak of COVID-19: An overview. *J Chin Med Assoc JCMSA.* marzo de 2020;83(3):217-20.

41. OMS. Nuevo coronavirus 2019 [Internet]. [citado 12 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019>
42. Amagua Troya CG. Característica clínicas de pacientes diabéticos que se relacionan con el desarrollo del pie diabético [Internet]. Universidad de Guayaquil. Facultad de Ciencias Médicas. Escuela de Medicina; 2018 [citado 12 de marzo de 2024]. Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/30544>
43. Ulloa Gutierrez R. Síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19 en niños y adolescentes: un llamado al diagnóstico. *Rev Chil Infectol.* junio de 2020;37(3):199-201.
44. Parra-Avila I. COVID-19: Manifestaciones clínicas y diagnóstico. *Rev Mex Traspl.* 28 de agosto de 2020;9(S2):160-6.
45. Aguilar Ramírez P, Enriquez Valencia Y, Quiroz Carrillo C, Valencia Ayala E, de León Delgado J, Pareja Cruz A, et al. Pruebas diagnósticas para la COVID-19: la importancia del antes y el después. *Horiz Méd Lima* [Internet]. abril de 2020 [citado 12 de marzo de 2024];20(2). Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1727-558X2020000200014&lng=es&nrm=iso&tlng=es
46. Rodak BF. Hematología. Fundamentos y Aplicaciones Clínicas. [Internet]. 2da ed. Ed. Médica Panamericana; 2005. 862 p. Disponible en: <https://books.google.es/books?id=rFqhpKnWX8C&printsec=frontcover&hl=es#v=onepage&q&f=false>
47. Riva G, Castellano S, Nasillo V, Ottomano AM, Bergonzini G, Paolini A, et al. Monocyte Distribution Width (MDW) as novel inflammatory marker with prognostic significance in COVID-19 patients. *Sci Rep.* 16 de junio de 2021;11(1):12716.
48. Rajamanickam A, Kumar NP, Pandiarajan AN, Selvaraj N, Munisankar S, Renji RM, et al. Dynamic alterations in monocyte numbers, subset frequencies and activation markers in acute and convalescent COVID-19 individuals. *Sci Rep.* 12 de octubre de 2021;11(1):20254.
49. Riva G, Nasillo V, Luppi M, Tagliafico E, Trenti T. Linking COVID-19, monocyte activation and sepsis: MDW, a novel biomarker from cytometry. *EBioMedicine.* enero de 2022;75:103754.
50. Villa Palacio MI, López Henao E. Alteraciones hematológicas en COVID-19. *Nova.* diciembre de 2020;18(spe35):75-9.

51. Carpio-Orantes LD, García-Méndez S, Hernández-Hernández SN. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio and systemic immune-inflammation index in patients with COVID-19-associated pneumonia. *Gac Med Mex.* 2020;156(6):527-31.
52. Puentes NL. Niveles de actividad enzimática de lactato deshidrogenasa en pacientes con cáncer bucal. *Rev Cienc Médicas Pinar Río.* 29 de diciembre de 2016;20(6):683-9.
53. Murray R, Bender D, Botham KM, Kennelly PJ, Rodwell V, Weil PA. *HARPER BIOQUIMICA ILUSTRADA.* 29a ed. 2013. 832 p.
54. Marta-Enguita J, Corroza-Laviñeta J, Ostolaza A. Factores de riesgo y predictores de gravedad en pacientes hospitalizados por COVID-19: análisis de 52 casos. *Med Clin (Barc).* 23 de octubre de 2020;155(8):360-1.
55. Supo DJ, Zacarías MH. *METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA: Para las Ciencias de la Salud y las Ciencias Sociales.* 2020. 352 p.

Anexo 02

"AÑO DE LA UNIDAD, LA PAZ Y EL DESARROLLO"

NOTA N° ¹³-CEI-GRATA-EsSalud-2023

Tacna, 26 de Abril del 2023

Dr.
Aldo Escalante Flores
Jefe de Departamento de Ayuda al Diagnóstico y Tratamiento
Red Asistencial Tacna

Asunto: **"RENDIMIENTO DEL ÍNDICE MLLR EN LA DETECCIÓN DE GRAVEDAD DE COVID-19, EN PACIENTES DEL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRIÓN DE ESSALUD"**

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

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

En tal sentido, solicito a usted brindarle las facilidades a la investigadora Elmer Romani Egoavil, estudiante de la Universidad Privada de Tacna, a fin de que cumpla con el acopio de información del área correspondiente a dicha labor, así como garantice el envío de las conclusiones de dicha investigación a este Comité.

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

Sin otro particular, agradezco la atención a la presente.

Atentamente,

MH2/avr.
c.c. archivo
adj. lo indicado

7898-2023-14


MIGUEL HUÉDA CANALES
MÉDICO - INFECCIONÓLOGO
HOSP DANIEL ALCIDES CARRIÓN
CRO-83878 RNE: 22576