



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA DE RESIDENTADO MÉDICO Y ESPECIALIZACIÓN

Rendimiento del índice neutrófilo/linfocito, neutrófilo/linfocito derivado, plaqueta/linfocito y linfocito/monocito como marcadores pronósticos de severidad en pacientes hospitalizados con covid-19 en el Hospital de Apoyo Santa Rosa III-1 de abril a junio del 2020

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Para optar el Título de Especialista en Patología Clínica

AUTOR

Loli Torres, Ricardo Alonso

(ORCID: 0000-0001-5562-5209)

ASESOR

Campos Carpio, Isabel Lucía

(ORCID: 0000-0001-8936-4836)

Lima, Perú

[2020]

Metadatos Complementarios

Datos de autor

Loli Torres, Ricardo Alonso

Tipo de documento de identidad del AUTOR: DNI

Número de documento de identidad del AUTOR: 44866994

Datos de asesor

Campos Carpio, Isabel Lucía

Tipo de documento de identidad del ASESOR: DNI

Número de documento de identidad del ASESOR: 29529281

Datos del Comité de la Especialidad

PRESIDENTE: Chunga Chunga, Ausberto

DNI: 08491003

Orcid: 0000-0003-1259-3299

SECRETARIO: Cruzado Villanueva, Magda Yuliana

DNI: 00514914

Orcid:

VOCAL: Barbieri Grieve, Rosanna Mirella

DNI: 07210839

Orcid: 0000-0002-8358-6654

Datos de la investigación

Campo del conocimiento OCDE: 3.00.00

Código del Programa: 912829

ÍNDICE

CAPITULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACION.....	4
1.1 Descripción de la realidad problemática	4
1.2 Formulación del problema	5
1.3 Objetivos de la investigación	5
1.4 Justificación	6
CAPITULO II: MARCO TEORICO	7
2.1 Antecedentes de investigación	7
2.2 Bases Teóricas	8
2.3 Definiciones conceptuales	11
2.4 Hipótesis	13
CAPITULO III: Metodología.....	13
3.1 Diseño	13
3.2 Población y muestra.....	13
3.3 Técnicas de recolección de datos	14
3.4 Técnicas para el procesamiento de la información	15
3.5 Aspectos éticos	15
CAPITULO IV: RECURSOS Y CRONOGRAMA	15
4.1 Cronograma	15
4.2 Presupuesto.....	16
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	17
ANEXOS.....	22

CAPITULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACION

1.1 Descripción de la realidad problemática

Después de anunciada como pandemia la enfermedad por el nuevo coronavirus (COVID-19) por parte de la Organización Mundial de la Salud el 11 de marzo del 2020,¹ el Estado Peruano decreta el estado de emergencia el 15 de marzo y posterior cuarentena con el objetivo de salvaguardar la salud de la población.² Hasta la fecha la enfermedad por COVID-19 continúa siendo un problema de salud pública.

Uno de los retos diarios al que se enfrenta el personal de salud que trata a los pacientes con esta enfermedad es la necesidad de tener marcadores predictivos de severidad accesibles y confiables para optimizar las estrategias terapéuticas.

El rol del laboratorio clínico en esta pandemia es de mucha importancia en la lucha contra esta enfermedad.³ El desorden inmunitario el cual contribuye en el pronóstico desfavorable de los pacientes con COVID-19 ha venido siendo evaluado desde el inicio de la pandemia con el seguimiento de marcadores inflamatorios que pueden obtenerse del laboratorio clínico,⁴ es así que el ministerio de salud del Perú con el objetivo de identificar tempranamente el estado de “hiperinflamación” ha considerado la evaluación de la linfopenia, proteína C reactiva, ferritina, dímero D y deshidrogenasa láctica como marcadores para tal fin.⁵ Sin embargo, algunos de éstos son de difícil acceso para los médicos y costosos para los pacientes, habiendo evidencia científica aún escasa pero prometedora de otros marcadores que pueden predecir la severidad del COVID-19 con mejor eficacia y menor costo como los índices neutrófilo/linfocito, neutrófilo/linfocito derivado, plaqueta/linfocito y linfocito/monocito obtenidos de un hemograma.^{6,7}

1.2 Formulación del problema

¿Cuál es el rendimiento de los índices neutrófilo/linfocito, neutrófilo/linfocito derivado, plaqueta/linfocito y linfocito/monocito como marcadores pronósticos de severidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 del Hospital de Apoyo Santa Rosa III-1 de abril a junio del 2020?

1.3 Objetivos de la investigación

Objetivo General

Determinar el rendimiento de los índices neutrófilo/linfocito, neutrófilo/linfocito derivado, plaqueta/linfocito y linfocito/monocito como marcadores pronósticos de severidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 del Hospital de Apoyo Santa Rosa III-1 de abril a junio del 2020.

Objetivos Específicos

Calcular los índices neutrófilo/linfocito, neutrófilo/linfocito derivado, linfocito/monocito y plaqueta/linfocito en pacientes con COVID-19 severo y COVID-19 leve/moderado en los días 1, 4, 7 y 14 de hospitalización.

Determinar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, cociente de verosimilitud positivo, cociente de verosimilitud negativo, curva ROC y área bajo la curva de los índices neutrófilo/linfocito, neutrófilo/linfocito derivado, linfocito/monocito y plaqueta/linfocito para predecir severidad del COVID-19.

Analizar la asociación del índice neutrófilo/linfocito ≥ 3 con el desarrollo de COVID-19 severo.

Comparar los índices neutrófilo/linfocito, neutrófilo/linfocito derivado, linfocito/monocito y plaqueta/linfocito contra otros marcadores de inflamación en COVID-19 como leucopenia, proteína C Reactiva, ferritina, dímero D y

deshidrogenasa láctica.

1.4 Justificación

La pandemia por el COVID-19 sigue golpeando el sistema de salud peruano actualmente, con constantes números de pacientes hospitalizados y que por su severidad requieren apoyo de ventilación mecánica como refleja la sala situacional COVID-19 Perú diariamente.⁸

Un meta-análisis realizado hace poco tiempo, ha demostrado la utilidad del índice neutrófilo/linfocito como marcador inflamatorio que evalúa la severidad de la infección por el SARS-CoV-2, sin embargo, éste meta-análisis incluyó pocos estudios primarios debido a la aún escasa evidencia publicada de ellos,⁹ por lo que el presente estudio apoyará a la creación de evidencia científica confiable para ser incluido en futuros meta-análisis.

La mayoría de los estudios publicados a nivel internacional hasta ahora sobre la utilidad pronóstica de los índices neutrófilo/linfocito, neutrófilo/linfocito derivado, linfocito/monocito y plaqueta/linfocito son estudios retrospectivos, ante ello propongo realizar el estudio de forma prospectiva, siendo también el primer estudio peruano a publicarse para obtener los objetivos ya señalados.

Al concluir la investigación y de acuerdo a los resultados podríamos contar con otros marcadores inflamatorios que apoyen al médico a evaluar el grado de severidad del COVID-19 y siendo estos unos índices que se pueden obtener de un hemograma podrían cobrar mucha importancia en establecimientos de salud donde los recursos económicos sean escasos frente a otros marcadores que son más costosos, por ello se enfatiza la importancia y utilidad de este estudio.

CAPITULO II: MARCO TEORICO

2.1 Antecedentes de investigación

Luis Basbus et al en su estudio “Índice neutrófilo-linfocito como factor pronóstico de COVID-19” en una corte retrospectiva de 131 pacientes halló un INL ≥ 3 en 53 casos (40%), 21 enfermos graves de los cuales 9 fueron tratados con asistencia ventilatoria mecánica. Describió la sensibilidad del INL para predecir gravedad del 81%, especificidad 67%, VPN 95% y VPP 32%.¹⁰

Tahir Belice et al en su estudio “Role of neutrophil-lymphocyte-ratio in the mortality of males diagnosed with COVID-19” comparó el INL entre hombres y mujeres, describió que a mayor edad de los pacientes el INL incrementa significativamente, que los pacientes ≥ 65 años tienen un mayor INL que los $<$ de 65 años ($p < 0.05$) y el INL es $>$ en hombres que en mujeres en todas las edades ($p < 0.05$).¹¹

Jianhong Fu et al en su estudio “The clinical implication of dynamic neutrophil to lymphocyte ratio and D dimer in COVID-19: A retrospective study in Suzhou China” al analizar los linfocitos, INL, dímero D, fibrinógeno y su evolución en diferentes días de hospitalización de los pacientes enrolados determinó que los linfocitos y fibrinógeno discriminaban la severidad sólo al momento de la hospitalización, mientras que el INL y dímero D obtuvieron mejor desempeño no solo al momento de la hospitalización sino también en los subsiguientes días de hospitalización.¹²

Ai-Ping Yang et al en su estudio “The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients” a través de un análisis logístico binario identificó un INL elevado de 2.46 como factor independiente de pobre resultado clínico, el análisis del área bajo la curva del INL fue 0.841, INLd 0.815, ILM 0.784 y IPL 0.265, siendo éste último no recomendado para ser usado como un biomarcador diagnóstico potencial porque su área bajo la curva fue menor a 0.50.⁷

2.2 Bases Teóricas

Generalidades de la infección por SARS-CoV-2

El Grupo de Estudio de Coronavirus del Comité Internacional de Taxonomía de Virus propuso que el nuevo virus respiratorio sea designado como el síndrome Respiratorio Agudo Severo por el Coronavirus 2 (SARS-Cov-2).¹³ Un virus RNA causante de la Enfermedad del Coronavirus 2019 (COVID-19).

Después de un periodo de incubación aproximado de 14 días luego de la exposición al virus,¹⁴ los pacientes sintomáticos pueden presentar tos, fiebre (>38°C o subjetivo), dificultad respiratoria, mialgias, dolor de cabeza, dolor de garganta, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea y pérdida del olfato y gusto.¹⁵

Importancia del laboratorio clínico en la infección por SARS-CoV-2

El diagnóstico confirmatorio de la infección por SARS-CoV 2 se realiza a través de técnicas que detecten los ácidos nucleicos del virus como la Reacción en Cadena de la Polimerasa de Transcripción Reversa en Tiempo Real (RT-PCR, por sus siglas en inglés) o Secuenciación de Nueva Generación (NGS, por sus siglas en inglés).¹⁶

Se han descrito alteraciones laboratoriales en los pacientes con COVID-19:¹⁷

- Aumento del recuento de glóbulos blancos.
- Aumento del recuento de neutrófilos.
- Disminución del recuento de linfocitos.
- Disminución de la albúmina.
- Aumento de la deshidrogenasa láctica (DHL).
- Aumento de alanina aminotransferasa (ALT).
- Aumento del aspartato aminotransferasa (AST).
- Aumento de la bilirrubina total.
- Aumento de creatinina.
- Aumento de la troponina cardíaca.

- Aumento del dímero D.
- Aumento del tiempo de protrombina (TP).
- Aumento de procalcitonina.
- Aumento de la proteína C reactiva (PCR)

Biomarcadores inflamatorios en la infección por SARS-CoV-2

El apoyo del laboratorio clínico en la infección por el SARS-CoV-2 además de las pruebas diagnósticas serológicas y moleculares es la utilidad de los marcadores inflamatorios, los cuales son utilizados para la monitorización, evaluación de la severidad y posibles escenarios clínicos que ayudarán al médico en la toma de decisiones terapéuticas.

El ministerio de salud del Perú describe los marcadores inflamatorios para evaluación de la severidad en pacientes con infección por SARS-CoV-2:⁵

- Linfopenia < 800 células/ μ L.
- Proteína C reactiva > 100 mg/dL.
- Ferritina > 700 ng/mL.
- Dímero D > 1000 μ g/mL.
- Deshidrogenasa láctica (HDL) > 350 U/L.

Índice neutrófilo/linfocito (INL)

El índice neutrófilo/linfocito es un parámetro simple que evalúa el estado inflamatorio de una persona, este marcador ha estado siendo estudiado en los últimos años como predictor de severidad en enfermedades neoplásicas, infecciosas, cardíacas, emergencias quirúrgicas, entre otras aún en investigación.^{18,19,20,21} Se calcula dividiendo el conteo absoluto de neutrófilos entre el conteo absoluto de linfocitos.

Los valores normales del INL han sido estudiados en poblaciones japonesas, iraníes, belgas, sin embargo, no hay estudios peruanos que hayan establecido los valores para nuestra población,^{22,23,24} con los cuales podríamos empezar a

establecer puntos de corte para determinar personas saludables y enfermas. Los valores del INL deben ser interpretados de acuerdo a la enfermedad que se estudia, habiendo muchas investigaciones con diferentes puntos de corte para diferentes escenarios clínicos. Se encuentra en curso un ensayo clínico controlado aleatorizado para evaluar la eficacia y seguridad de plasma convaleciente de pacientes con SARS-CoV-2 en ESSALUD,²⁵ en el cual hace uso del INL para criterios de inclusión.

En nuestro estudio utilizaremos el punto de corte de 3 como valor discriminatorio de severidad para pacientes con COVID-19 como lo hizo Luis Basbus et al.¹⁰

Índice neutrófilo/linfocito derivado (INLd)

Al igual que el INL ha sido investigado como factor pronóstico en muchas enfermedades oncológicas,²⁶ destacando sus investigaciones en el cáncer de mama,^{27,28} estando aún en estudios en enfermedades infecciosas. Se ha demostrado que tiene similar valor pronóstico que el INL clásico.

Se calcula dividiendo el conteo absoluto de neutrófilos entre la diferencia del conteo absoluto de leucocitos y el conteo absoluto de neutrófilos.

Sus valores normales aún se encuentran poco estudiados.

Índice linfocito/monocito (ILM)

El índice linfocito/monocito es un marcador que principalmente ha sido estudiado en enfermedades oncológicas como predictor de pobre pronóstico y agresividad de la enfermedad si el índice está disminuido.^{29,30} Paolo Lissoni et al. describió que en pacientes con COVID-19 el ILM está disminuido en relación a la población saludable.⁶ Los valores normales aún se encuentran en investigación.

Se calcula dividiendo el conteo absoluto de linfocitos entre el conteo absoluto de monocitos.

Índice plaqueta/linfocito (IPL)

El índice plaqueta/linfocito es un marcador inflamatorio utilizado para evaluar el pronóstico en enfermedades cardiovasculares,^{31,32} neoplasias sólidas,³³ enfermedad renal crónica,³⁴ enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico,³⁵ en otros.

Se calcula dividiendo el conteo absoluto de plaquetas entre el conteo absoluto de linfocitos.

2.3 Definiciones conceptuales

Cálculo de los Índices

Índice neutrófilo/linfocito (INL)

Cociente del recuento absoluto de neutrófilos sobre el recuento absoluto de linfocitos del hemograma.

$$\text{INL} = \text{Neutrófilos (cél/}\mu\text{L)} / \text{Linfocitos (cél/}\mu\text{L)}$$

Índice neutrófilo/linfocito derivado (INLd)

Cociente del recuento absoluto de neutrófilos sobre el recuento absoluto de leucocitos menos el recuento absoluto de linfocitos del hemograma.

$$\text{INLd} = \text{Neutrófilos (cél/}\mu\text{L)} / \text{Leucocitos (cél/}\mu\text{L)} - \text{Neutrófilos (cél/}\mu\text{L)}$$

Índice linfocito/monocito (ILM)

Cociente del recuento absoluto de linfocitos sobre el recuento absoluto de monocitos del hemograma.

$$\text{ILM} = \text{Linfocitos (cél/}\mu\text{L)} / \text{Monocitos (cél/}\mu\text{L)}$$

Índice plaqueta/linfocito (IPL)

Cociente del recuento absoluto de plaquetas sobre el recuento absoluto de linfocitos del hemograma.

$$\text{IPL} = \text{Plaquetas (cél/}\mu\text{L)} / \text{Linfocitos (cél/}\mu\text{L)}$$

La clasificación de la severidad

Será realizada en base al documento Técnico: Prevención, diagnóstico y tratamiento de personas afectadas por COVID-19 en el Perú, emitida en la Resolución Ministerial N° 193-2020-MINSA que describe los casos de la siguiente forma:

Caso Leve

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

- Tos.
- Malestar general.
- Dolor de garganta.
- Fiebre.
- Congestión nasal.

Se describe otros síntomas, como alteración del gusto, alteraciones en el olfato y exantema. El caso leve no requiere hospitalización.

Caso moderado

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

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

En caso moderado requiere hospitalización.

Caso severo

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

- Frecuencia respiratoria > 22 respiraciones por minuto o PaCO₂ < 32 mmHg.
- Alteración del nivel de conciencia.
- Presión arterial sistólica menor a 100 mmHg o PAM < 65 mmHg.
- PaCO₂ < 60 mmHg o PaFi < 300.
- Signos clínicos de fatiga muscular: aleteo nasal, uso de músculos accesorios, desbalance toraco-abdominal.
- Lactato sérico > 2 mosm/L.

El caso severo requiere hospitalización y manejo en área de cuidados críticos.

2.4 Hipótesis

Hipótesis Nula

Los índices neutrófilo/linfocito, neutrófilo/linfocito derivado, plaqueta/linfocito y linfocito/monocito son predictores de severidad en pacientes hospitalizados con COVID-19.

Hipótesis Alternativa

Los índices neutrófilo/linfocito, neutrófilo/linfocito derivado, plaqueta/linfocito y linfocito/monocito no son predictores de severidad en pacientes hospitalizados con COVID-19.

CAPITULO III: Metodología

3.1 Diseño

Estudio observacional, analítico, transversal, prospectivo y de prueba diagnóstica.

3.2 Población y muestra

Población:

Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de COVID-19 confirmado por RT-PCR, hospitalizados en el Hospital Santa Rosa desde el 1 abril al 30 de junio del 2020 que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión

- Paciente hospitalizado ≥ 18 años.
- Consentimiento informado firmado.
- Hemograma completo al día 1, 4, 7 y 14 de la hospitalización.
- Diagnóstico confirmatorio de infección por SARS-CoV2 mediante RT-PCR de hisopado nasofaríngeo.

Criterios de Exclusión

Pacientes que no cumplan con los criterios de inclusión

Muestra

Este estudio será de prueba diagnóstica, por lo que se utilizará la fórmula para una proporción con una población infinita. Con una precisión del 10%, un nivel de confianza del 95% y una frecuencia anticipada del 50% (recomendada cuando no se conoce) se encontró que se requieren 97 pacientes. Se asume un 10% de pérdidas o datos incompletos siendo el tamaño muestra final requerido de 108 pacientes.

El cálculo del tamaño muestral es realizado a través del software libre OpenEpi.

3.3 Técnicas de recolección de datos

Técnicas

Documentación de información. Será recolectada de la historia clínica e

información electrónica del laboratorio de los pacientes con COVID-19. Otro investigador recolectará los datos de la prueba RT-PCR de forma independiente.

Instrumento

Ficha de datos elaborada en base a los objetivos.

3.4 Técnicas para el procesamiento de la información

Terminado la recolección de datos se procederá con el ingreso de los datos en una hoja de cálculo del programa SPSS vs 23 en español. Luego se procederá a realizar el control de calidad de los datos (consistencia interna y depuración de los datos) todo esto en base a la operacionalización de las variables y objetivos del estudio.

3.5 Aspectos éticos

Se solicitará a la Universidad Ricardo Palma y al hospital Santa Rosa la aprobación del proyecto de investigación y luego solicitarán las facilidades para aplicar el instrumento de recolección de datos.

Se conseguirá el consentimiento informado del uso de los datos clínicos y laboratoriales a los pacientes con fines de investigación.

Este estudio que involucra la participación de personas y estará bajo estándares éticos de la declaración de Helsinki de 1964.

CAPITULO IV: RECURSOS Y CRONOGRAMA

4.1 Cronograma

Actividad	Fecha
Presentación del proyecto de investigación	Marzo 2020
Aprobación del proyecto de investigación	Marzo 2020
Inicio del trabajo de investigación	Abril-Junio 2020
Conclusión del trabajo de investigación	Junio 2020
Presentación del trabajo de investigación	Junio 2021

4.2 Presupuesto

Todos los gastos los cubrirá el investigador.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen>.
2. <https://busquedas.elperuano.pe/normaslegales/decreto-de-urgencia-que-establece-diversas-medidas-excepcion-decreto-de-urgencia-n-026-2020-1864948-1/>.
3. Lippi, G. & Plebani, M. The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID-19) and other viral outbreaks. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* **58**, 1063–1069 (2020).
4. Zhou, F. *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet* **395**, 1054–1062 (2020).
5. https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/668361/RM_240-2020-MINSA.PDF.
6. Lissoni, P. *et al.* Evidence of Abnormally Low Lymphocyte-To-Monocyte Ratio In Covid-19-Induced Severe Acute Respiratory Syndrome. **1**, 6 (2020).
7. Yang, A.-P., Liu, J., Tao, W. & Li, H. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *International Immunopharmacology* **84**, 106504 (2020).
8. https://covid19.minsa.gob.pe/sala_situacional.asp.
9. Lagunas-Rangel, F. A. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Journal of Medical Virology* **n/a**,.
10. Basbus, L., Lapidus, M. I., Martingano, I., Puga, M. C. & Pollán, J. ÍNDICE NEUTRÓFILO-LINFOCITO COMO FACTOR PRONÓSTICO DE COVID-19. 6

(2020).

11. Belice, T., Demir, I. & Yüksel, A. Role of neutrophil-lymphocyte-ratio in the mortality of males diagnosed with COVID-19. *IJM* (2020) doi:10.18502/ijm.v12i3.3235.
12. Fu, J. *et al.* The clinical implication of dynamic neutrophil to lymphocyte ratio and D-dimer in COVID-19: A retrospective study in Suzhou China. *Thrombosis Research* **192**, 3–8 (2020).
13. Gorbalenya, A. E. *et al.* Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus : *The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group.* <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.02.07.937862> (2020) doi:10.1101/2020.02.07.937862.
14. Li, Q. *et al.* Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *New England Journal of Medicine* **382**, 1199–1207 (2020).
15. Stokes, E. K. *et al.* Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance — United States, January 22–May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* **69**, 759–765 (2020).
16. Dhama, K. *et al.* Coronavirus Disease 2019–COVID-19. *Clinical Microbiology Reviews* **33**, 48 (2020).
17. Lippi, G. & Plebani, M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* **58**, 1131–1134 (2020).
18. Guthrie, G. J. K. *et al.* The systemic inflammation-based neutrophil–lymphocyte ratio: Experience in patients with cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* **88**, 218–230 (2013).

19. Russell, C. D. *et al.* The utility of peripheral blood leucocyte ratios as biomarkers in infectious diseases: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection* **78**, 339–348 (2019).
20. Hajibandeh, S., Hajibandeh, S., Hobbs, N. & Mansour, M. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts acute appendicitis and distinguishes between complicated and uncomplicated appendicitis: A systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Surgery* **219**, 154–163 (2020).
21. Wang, L. *et al.* Relationship between Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Systemic Lupus Erythematosus: A Meta-analysis. *Clinics* **75**, (2020).
22. Moosazadeh, M. *et al.* Normal values of neutrophil-to-lymphocyte ratio, lymphocyte-to-monocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio among Iranian population: Results of Tabari cohort. *Caspian J Intern Med* **10**, 320–325 (2019).
23. Lee, J. S., Kim, N. Y., Na, S. H., Youn, Y. H. & Shin, C. S. Reference values of neutrophil-lymphocyte ratio, lymphocyte-monocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio, and mean platelet volume in healthy adults in South Korea. *Medicine (Baltimore)* **97**, (2018).
24. Forget, P. *et al.* What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Res Notes* **10**, 12 (2017).
25. ENSAYOS CLINICOS - INSTITUTO NACIONAL DE SALUD. <https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevo.asp?numEC=013-20&val=&NroPag=1&flg=0>.
26. Proctor, M. J. *et al.* A derived neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival in patients with cancer. *British Journal of Cancer* **107**, 695–699 (2012).
27. Krenn-Pilko, S. *et al.* The elevated preoperative derived neutrophil-to-

- lymphocyte ratio predicts poor clinical outcome in breast cancer patients. *Tumor Biol.* **37**, 361–368 (2016).
28. Dirican, A. *et al.* Do the derived neutrophil to lymphocyte ratio and the neutrophil to lymphocyte ratio predict prognosis in breast cancer? *Int J Clin Oncol* **20**, 70–81 (2015).
29. Gu, L. *et al.* Prognostic role of lymphocyte to monocyte ratio for patients with cancer: evidence from a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* **7**, 31926–31942 (2016).
30. Nishijima, T. F., Muss, H. B., Shachar, S. S., Tamura, K. & Takamatsu, Y. Prognostic value of lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with solid tumors: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treatment Reviews* **41**, 971–978 (2015).
31. Durmus, E. *et al.* Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio are Predictors of Heart Failure. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* **105**, 606–613 (2015).
32. Yildiz, A. *et al.* The Utility of the Platelet–Lymphocyte Ratio for Predicting No Reflow in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Clin Appl Thromb Hemost* **21**, 223–228 (2015).
33. Templeton, A. J. *et al.* Prognostic Role of Platelet to Lymphocyte Ratio in Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **23**, 1204–1212 (2014).
34. Turkmen, K. *et al.* Platelet-to-lymphocyte ratio better predicts inflammation than neutrophil-to-lymphocyte ratio in end-stage renal disease patients. *Hemodialysis International* **17**, 391–396 (2013).
35. Qin, B. *et al.* Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet to lymphocyte

ratio (PLR) were useful markers in assessment of inflammatory response and disease activity in SLE patients. *Modern Rheumatology* **26**, 372–376 (2016).

ANEXOS

Operacionalización de variables

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE RELACION Y NATURALEZA	CATEGORÍA O UNIDAD
Edad	Número de años del paciente al momento de su hospitalización.	Número de años indicado en la historia clínica.	Razón Discreta	Independiente Cuantitativa	Años cumplidos
Sexo	Genero orgánico.	Género señalado en la orden médica	Nominal dicotómica	Independiente Cualitativa	0: Masculino 1: Femenino
Hipertensión arterial	Trastorno que acompaña a los pacientes con COVID-19.	Consignado en la historia clínica	Nominal dicotómica	Independiente Cualitativa	0: No 1: Si
Enfermedad cardiovascular	Trastorno que acompaña a los pacientes con COVID-19.	Consignado en la historia clínica	Nominal dicotómica	Independiente Cualitativa	0: No 1: Si
Diabetes mellitus tipo 2	Trastorno que acompaña a los pacientes con COVID-19.	Consignado en la historia clínica	Nominal dicotómica	Independiente Cualitativa	0: No 1: Si
Obesidad	Trastorno que acompaña a los pacientes con COVID-19.	Consignado en la historia clínica	Nominal dicotómica	Independiente Cualitativa	0: No 1: Si
Asma	Trastorno que acompaña a los pacientes con COVID-19.	Consignado en la historia clínica	Nominal dicotómica	Independiente Cualitativa	0: No 1: Si
Enfermedad pulmonar crónica	Trastorno que acompaña a los pacientes con COVID-19.	Consignado en la historia clínica	Nominal dicotómica	Independiente Cualitativa	0: No 1: Si
Enfermedad o tratamiento inmunosupresor	Trastorno que acompaña a los pacientes con COVID-19.	Consignado en la historia clínica	Nominal dicotómica	Independiente Cualitativa	0: No 1: Si
Neoplasia maligna	Trastorno que acompaña a los pacientes con COVID-19.	Consignado en la historia clínica	Nominal dicotómica	Independiente Cualitativa	0: No 1: Si
Leucocitos (cél/μL)	Número de glóbulos blancos en sangre por μL.	Leucocitos en sangre por μL consignados en la historia clínica.	Razón Continua	Independiente Cuantitativa	Leucocitos/μL
G. inmaduros (cél/μL)	Número de granulocitos inmaduros en sangre por μL.	Granulocitos inmaduros en sangre por μL consignados en la historia clínica.	Razón Continua	Independiente Cuantitativa	Granulocitos inmaduros/μL

Neutrófilos (cél/μL)	Número de neutrófilos en sangre por μL.	Neutrófilos en sangre por μL consignados en la historia clínica.	Razón Continua	Independiente Cuantitativa	Neutrófilos/μL
Linfocitos (cél/μL)	Número de linfocitos en sangre por μL.	Linfocitos en sangre por μL consignados en la historia clínica.	Razón Continua	Independiente Cuantitativa	Linfocitos/μL
Monocitos (cél/μL)	Número de monocitos en sangre por μL.	Monocitos en sangre por μL consignados en la historia clínica.	Razón Continua	Independiente Cuantitativa	Monocitos/μL
Eosinófilos (cél/μL)	Número de eosinófilos en sangre por μL.	Eosinófilos en sangre por μL consignados en la historia clínica.	Razón Continua	Independiente Cuantitativa	Eosinófilos/μL
Basófilos (cél/μL)	Número de basófilos en sangre por μL.	Basófilos en sangre por μL consignados en la historia clínica.	Razón Continua	Independiente Cuantitativa	Basófilos/μL
Plaquetas (cél/μL)	Número de plaquetas en sangre por μL.	Plaquetas en sangre por μL consignados en la historia clínica.	Razón Continua	Independiente Cuantitativa	Plaquetas/μL
Severidad	Grado de condición patológica de una enfermedad	Grado señalado en la historia clínica	Nominal dicotómica	Independiente Cualitativa	0= leve/moderado 1= severo
Índice neutrófilo/linfocito (INL)	Marcador inflamatorio	Calculado del cociente de Neutrófilos (cél/μL)/Linfocitos (cél/μL)	Razón Continua	Independiente Cuantitativa	Cociente calculado
Índice neutrófilo/linfocito (INL)	Marcador inflamatorio	Calculado del cociente de Neutrófilos (cél/μL)/Linfocitos (cél/μL)	Razón Continua	Independiente Cualitativa	0= < 3 1= ≥ 3
Índice neutrófilo/linfocito derivado (INLd)	Marcador inflamatorio	Calculado del cociente de Neutrófilos (cél/μL)/ Leucocitos (cél/μL) - Neutrófilos (cél/μL)	Razón Continua	Independiente Cuantitativa	Cociente calculado
Índice linfocito/monocito (ILM)	Marcador inflamatorio	Calculado del cociente de Linfocitos (cél/μL)/Monocitos (cél/μL)	Razón Continua	Independiente Cuantitativa	Cociente calculado
Índice plaqueta/linfocito (IPL)	Marcador inflamatorio	Calculado del cociente de Plaquetas (cél/μL)/Linfocitos (cél/μL)	Razón Continua	Independiente Cuantitativa	Cociente calculado
Dímero D (μg/mL)	Formado a través de la acción	Dímero D en μg/mL	Razón	Independiente Cuantitativa	Dímero D

	proteolítica de la plasmina sobre la fibrina polimerizada que ha sido reticulada por el factor XIII.		Continua		µg/mL
Fibrinógeno (g/L)	Molécula heterodimérica, con cada mitad de la molécula compuesto por tres cadenas de polipéptidos.	Fibrinógeno en g/L	Razón Continua	Independiente Cuantitativa	Fibrinógeno g/L
Proteína C Reactiva (PCR) (mg/dL)	Proteína plasmática de fase aguda.	Proteína C Reactiva (PCR) en mg/dL.	Razón Continua	Independiente Cuantitativa	Proteína C Reactiva mg/dL
Ferritina (ng/mL)	Cubierta proteica constituida de varias subunidades, es la forma de almacenamiento principal del hierro.	Ferritina en ng/mL consignado en la historia clínica.	Razón Continua	Independiente Cuantitativa	Ferritina ng/mL
Deshidrogenasa Láctica (HDL) (U/L)	Enzima de transferencia de hidrógeno que cataliza la oxidación de L-lactato a piruvato con la mediación de NAD + como un aceptor de hidrógeno.	Deshidrogenasa Láctica (HDL) en U/L consignado en la historia clínica.	Razón Continua	Independiente Cuantitativa	Deshidrogenasa Láctica (HDL) U/L
Condición al alta	Condición del paciente al alta hospitalaria.	Condición que figura en la historia clínica	Nominal Politémica	Dependiente Cualitativa	0= Falleció 1= Vivió

Rendimiento pronóstico de los índices neutrófilo/linfocito, neutrófilo/linfocito derivado, plaqueta/linfocito y linfocito/monocito en pacientes hospitalizados con COVID-19 del Hospital Santa Rosa de abril a junio del 2020

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nº de Historia Clínica: _____ Fecha de hospitalización: _____

Edad (años): _____ **Sexo:** () Masculino, () Femenino

Comorbilidades:

- () Hipertensión arterial.
- () Enfermedad cardiovascular.
- () Diabetes mellitus tipo 2.
- () Obesidad.
- () Asma.
- () Enfermedad pulmonar crónica.
- () Enfermedad o tratamiento inmunosupresor.
- () Neoplasia maligna.
- () Ninguna comorbilidad.
- () Otras comorbilidades _____

Condición de egreso de la hospitalización: () Vivió, () Falleció

	Día 1	Día 4	Día 7	Día 14
Severidad	() leve/moderado () severo	() leve/moderado () severo	() leve/moderado () severo	() leve/moderado () severo
Leucocitos (cél/μL)				
G. inmaduros (cél/μL)				
Neutrófilos (cél/μL)				
Linfocitos (cél/μL)				
Monocitos (cél/μL)				
Eosinófilos (cél/μL)				
Basófilos (cél/μL)				
Plaquetas (cél/μL)				
Índice neutrófilo/linfocito				
Índice neutrófilo/linfocito derivado				
Índice linfocito/monocito				
Índice plaqueta/linfocito				
Dímero D (μg/mL)				
Fibrinógeno (g/L)				
Proteína C Reactiva (PCR) (mg/dL)				
Índice Linfocito/PCR				
Ferritina (ng/mL)				
Deshidrogenasa Láctica (HDL) (U/L)				



Recibo digital

Este recibo confirma que su trabajo ha sido recibido por Turnitin. A continuación podrá ver la información del recibo con respecto a su entrega.

La primera página de tus entregas se muestra abajo.

Autor de la entrega: Ricardo Alonso Loli Torres
Título del ejercicio: Proyectos de investigación Residentado
Título de la entrega: Rendimiento del índice neutrófilo/linfocito, neutrófilo/linfocit...
Nombre del archivo: LOLI_TORRES_-_PROYECTO_-_PATOLOGIA_CLINICA.docx
Tamaño del archivo: 144.93K
Total páginas: 25
Total de palabras: 4,458
Total de caracteres: 27,493
Fecha de entrega: 25-sept.-2022 12:37p. m. (UTC-0500)
Identificador de la entre... 1908403991



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA DE RESIDENTADO MÉDICO Y ESPECIALIZACIÓN

Rendimiento del índice neutrofilo/linfocito, neutrófilo/linfocito derivado de plaqueta/linfocito y linfocito/neutrófilo como marcadores predictivos de mortalidad en pacientes hospitalizados con covid-19 en el Hospital de Ayape Santa Rosa II-1 de abril a junio del 2020

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Para optar el Título de Especialista en Patología Clínica

AUTOR

Loli Torres, Ricardo Alonso

(ORCID: 0000-0001-5562-5206)

ASESOR

Carpes Carpio, Isabel Lucía

(ORCID: 0000-0001-8035-4834)

Lima, Perú

03001

Rendimiento del índice neutrófilo/linfocito, neutrófilo/linfocito derivado, plaqueta/linfocito y linfocito/monocito como marcadores pronósticos de severidad en pacientes hospitalizados con covid-19 en

INFORME DE ORIGINALIDAD

19%	21%	8%	13%
INDICE DE SIMILITUD	FUENTES DE INTERNET	PUBLICACIONES	TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	repositorio.unsa.edu.pe Fuente de Internet	5%
2	repositorio.urp.edu.pe Fuente de Internet	3%
3	repositorio.upao.edu.pe Fuente de Internet	2%
4	portal.ips.gov.py Fuente de Internet	2%
5	appefc.com Fuente de Internet	2%
6	www.scielo.org.mx Fuente de Internet	1%
7	Submitted to Universidad Santiago de Cali Trabajo del estudiante	1%
8	bdigital.dgse.uaa.mx:8080 Fuente de Internet	1%

9	busquedas.elperuano.pe Fuente de Internet	1%
10	medicoenproceso.com Fuente de Internet	1%
11	www.medicinabuenosaires.com Fuente de Internet	1%

Excluir citas Activo

Excluir bibliografía Activo

Excluir coincidencias < 20 words