



UNIVERSIDAD NACIONAL DEL ALTIPLANO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



**ÍNDICE NEUTRÓFILO/LINFOCITO COMO PREDICTOR DE
MORTALIDAD EN PACIENTES CON NEUMONÍA COVID-19
ATENDIDOS A GRAN ALTITUD EN EL HOSPITAL REGIONAL
MANUEL NÚÑEZ BUTRON DE PUNO, 2020-2022.**

TESIS

PRESENTADA POR:

Bach. MIGUEL RAUL CONDORI QUISPE

PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE:

MÉDICO - CIRUJANO

PUNO - PERÚ

2024



Reporte de similitud

NOMBRE DEL TRABAJO

ÍNDICE NEUTRÓFILO_LINFOCITO COMO
PREDICTOR DE MORTALIDAD EN PACIE
NTES CON NEUMONÍA COVID-19 ATEND
IDO

AUTOR

MIGUEL RAÚL CONDORI QUISPE

RECuento DE PALABRAS

23851 Words

RECuento DE CARACTERES

131853 Characters

RECuento DE PÁGINAS

117 Pages

TAMAÑO DEL ARCHIVO

2.3MB

FECHA DE ENTREGA

Jan 4, 2024 10:21 AM GMT-5

FECHA DEL INFORME

Jan 4, 2024 10:23 AM GMT-5

● 8% de similitud general

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para cada base de datos

- 6% Base de datos de Internet
- Base de datos de Crossref
- 5% Base de datos de trabajos entregados
- 1% Base de datos de publicaciones
- Base de datos de contenido publicado de Crossref

● Excluir del Reporte de Similitud

- Material bibliográfico
- Material citado
- Material citado
- Coincidencia baja (menos de 10 palabras)



DR. LUIS D. AYALA SULLCA
MÉDICO FORENSE
C.M.P. 21300 PUNO 11798
HOSP. REG. "M.N.B." - PUNO



Mtro. Alfredo Tumi Figueroa
DIRECTOR (e)
UNIDAD DE INVESTIGACIÓN
MH - UNA

[Resumen](#)



DEDICATORIA

Dedico la presente investigación en primer lugar a Dios y mis padres; a quienes admiro con exaltación por siempre ser mi motivo de superación.

A mi padre Rubén Condori, quien siempre fue motivo de admiración por sus enormes ganas de superarse a sí mismo.

A mi madre Fermina Quispe, por siempre tener la enorme paciencia con mi persona y siempre apoyarme incondicionalmente en cada decisión que he tomado.

A mis hermanos Jherry Condori, por creer en mi durante cada paso que he dado para concluir mi profesión.

Miguel Raul Condori Quispe



AGRADECIMIENTOS

A mi centro de formación profesional, Universidad Nacional del Altiplano, así como a la Facultad de Medicina que fue mi ente formador, además agradezco a los doctores de la facultad que impartieron sus conocimientos para lograr una formación profesional óptima

A mi asesor, el Dr. Luis Deciderio Apaza Sullca, por su compromiso a la hora de iniciar este proyecto, y siempre respaldarme en cada avance de la investigación presente.

A los miembros del jurado Dr. Edy Mercado Portal, Dr. Luis Alberto Villalta Rojas y Dr. Giovanni Abilio Dueñas Melo, por todas sus contribuciones para que esta investigación se desarrolle con la mayor calidad posible.

Miguel Raul Condori Quispe



ÍNDICE GENERAL

	Pág.
DEDICATORIA	
AGRADECIMIENTOS	
ÍNDICE GENERAL	
ÍNDICE DE TABLAS	
ÍNDICE DE FIGURAS	
ÍNDICE DE ANEXOS	
ÍNDICE DE ACRÓNIMOS	
RESUMEN	14
ABSTRACT.....	15
CAPÍTULO I	
INTRODUCCIÓN	
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	16
1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	18
1.2.1. Problema general.....	18
1.2.2. Problemas específicos	18
1.3. HIPÓTESIS DE LA INVESTIGACIÓN	18
1.3.1. Hipótesis alternativa (Ha)	18
1.3.2. Hipótesis nula (H0)	19
1.4. JUSTIFICACIÓN	19
1.5. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.....	21
1.5.1. Objetivo general	21
1.5.2. Objetivos específicos	21



CAPÍTULO II

REVISIÓN DE LITERATURA

2.1.	ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN	22
2.1.1.	A nivel internacional	22
2.1.2.	A nivel nacional	26
2.1.3.	A nivel regional.....	28
2.2.	MARCO TEÓRICO	29
2.2.1.	Virus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo SARS-CoV-2	29
2.2.1.1.	Características generales de la infección por SARS-CoV-2	29
2.2.1.2.	Estructura genética y proteínas codificadas del SARS-CoV-2	30
2.2.2.	Neumonía COVID-19	33
2.2.2.1.	Epidemiología.....	33
2.2.2.2.	Factores de Riesgo.....	35
2.2.2.3.	Factores de Protectores	37
2.2.2.4.	Transmisión del SARS-CoV-2	37
2.2.2.5.	Ingreso de SARS-CoV-2 en la Célula Huésped	38
2.2.2.6.	Respuesta Inmune frente al SARS-CoV-2	40
2.2.2.7.	Fisiopatología del COVID-19	49
2.2.2.8.	Manifestaciones clínicas.....	52
2.2.2.9.	Pruebas Diagnósticas de Detección del SARS-CoV-2.....	57
2.2.2.10.	Alteraciones laboratoriales	66
2.2.3.	Marco Conceptual	69

CAPÍTULO III

MATERIALES Y MÉTODOS

3.1.	METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN	73
-------------	--	-----------



3.2. POBLACIÓN Y MUESTRA.....	74
3.2.1. Población.....	74
3.2.2. Muestra.....	74
3.2.3. Muestreo.....	75
3.2.4. Criterios de Inclusión	76
3.2.5. Criterios de Exclusión	76
3.3. TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	77
3.3.1. Procedimiento de recolección	77
3.3.2. Técnica de recolección	77
3.3.3. Instrumento de recolección de datos	77
3.3.4. Procesamiento y análisis de datos	78
3.4. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	78
CAPÍTULO IV	
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	
4.1. ANÁLISIS DE RESULTADOS	80
4.2. DISCUSIÓN	91
V. CONCLUSIONES.....	96
VI. RECOMENDACIONES	97
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	98
ANEXOS.....	111

ÁREA: Ciencias Biomédicas

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN: Ciencias Médicas Clínicas

FECHA DE SUSTENTACIÓN: 09 de enero del 2024



ÍNDICE DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Resultados de la IgG, IgM o ambos; según momento de infección y estado de inmunidad	62
Tabla 2. Escenario clínico de las pruebas diagnósticas que detectan el SARS-CoV-2 en pacientes con COVID-19 o síntomas similares, así como sus ventajas y desventajas	63
Tabla 3. Valores normales del índice neutrófilo/linfocito en población adulta; según edad y sexo.....	68
Tabla 4. Fórmulas que determinan sensibilidad, especificidad, VPP y VPN	70
Tabla 5. Variables de estudio y su operacionalización	79
Tabla 6. Características generales en pacientes con Neumonía COVID-19, en el Hospital Regional “Manuel Núñez Butrón”	80
Tabla 7. Análisis bivariado y riesgo relativo de las características epidemiológicas y comorbilidades relacionado a la evolución de los pacientes con Neumonía COVID-19, en el Hospital Regional “Manuel Núñez Butrón”	81
Tabla 8. Recuperados y fallecidos para un valor del Índice Neutrófilo/Linfocito de 3	83
Tabla 9. Determinación del punto de corte del INL como predictor de mortalidad en los pacientes con neumonía COVID-19, en el “Hospital Regional Manuel Núñez Butrón”	84
Tabla 10. Recuperados y fallecidos según Índice Neutrófilo/Linfocito	87
Tabla 11. Comparación de desenlace según nivel de INL, y riesgo relativo como predictor de mortalidad en pacientes con neumonía COVID-19, en el Hospital Regional “Manuel Núñez Butrón”	87



Tabla 12. Estimación de riesgo relativo del INL como predictor de mortalidad.....	88
Tabla 13. Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN del INL como predictor de mortalidad en pacientes con neumonía COVID-19, en el Hospital Regional “Manuel Núñez Butrón”	88
Tabla 14. Análisis de frecuencias, características clínicas en pacientes con neumonía COVID-19, en el Hospital Regional “Manuel Núñez Butrón”	89
Tabla 15. Análisis bivariado entre características clínicas y evolución de los pacientes con Neumonía COVID-19, en el Hospital Regional “Manuel Núñez Butrón”	90



ÍNDICE DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Estructura genómica del SARS-CoV-2	31
Figura 2. Mecanismo de entrada, replicación, y liberación de la célula infectada del SARS CoV-2.....	40
Figura 3. Representación de la dinámica viral en un paciente sintomático infectado por SARS-CoV-2, además se visualiza el periodo óptimo para implementar los distintos tipos de prueba.....	59
Figura 4. Algoritmo diagnóstico en pacientes con sospecha de COVID-19 o síntomas similares, siempre que la prueba molecular sea disponible de manera inmediata.....	64
Figura 5. Algoritmo diagnóstico en pacientes con sospecha de COVID-19 o síntomas similares, siempre que la prueba molecular no esté disponible de manera inmediata o el diagnóstico sea necesario confirmarlo inmediatamente.....	65
Figura 6. Algoritmo diagnóstico en individuos asintomáticos, que tuvieron contacto con pacientes con sospecha de COVID-19 o síntomas similares	66
Figura 7. Gráfico que representa la curva ROC de dos test diagnósticos hipotéticos (A y B).....	72
Figura 8. Distribución de los valores de INL, según evolución de fallecidos y recuperados por Neumonía COVID-19, en el Hospital Regional “Manuel Núñez Butrón”	82
Figura 9. Curva ROC y AUC para el INL como predictor de mortalidad en pacientes con neumonía COVID-19, en el Hospital Regional “Manuel Núñez Butrón”	85



Figura 10. Curva ROC de distintos parámetros laboratoriales, como predictores de mortalidad en pacientes con neumonía COVID-19 86



ÍNDICE DE ANEXOS

	Pág.
Anexo 1. Operacionalización de variables.....	111
Anexo 2. Ficha de recolección de datos.....	112
Anexo 3. Validación de instrumento de Investigación por juicio de expertos.....	113
Anexo 4. Autorización del HRMNB para ejecutar investigación.....	116
Anexo 5. Declaración jurada de autenticidad de tesis.....	117
Anexo 6. Autorización para el depósito de tesis en el repositorio institucional.	118



ÍNDICE DE ACRÓNIMOS

AUC:	“Área Bajo la Curva”
COVID-19:	“Enfermedad por Coronavirus de 2019”
ECA2:	“Enzima Convertidora de Angiotensina 2”
HRMNB:	“Hospital Regional “Manuel Núñez Butron”
IC:	“Intervalo de confianza”
IFN:	“Interferón”
IL:	“Interleucina”
INL:	“Índice Neutrófilo/Linfocito”
LDH:	“Lactato Deshidrogenasa”
MERS-CoV:	“Coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio”
NF-κB:	“Factor Nuclear kappa β ”
Nsps:	“Proteínas no estructurales”
ORF:	“Open Reading Frame (marco de lectura abierto)”
OMS:	“Organización Mundial de la Salud”
PCR:	“Proteína C reactiva”
PRRs:	“Receptores de Reconocimiento de Patrones”
ROC:	“Característica Operativa del Receptor”
RR:	“Riesgo Relativo”
RTC:	“Complejo Replicasa Transcriptasa”
RT-PCR:	“Reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa”
SARS-CoV-1:	“Coronavirus 1 del Síndrome respiratorio agudo severo”
SARS-CoV-2:	“Coronavirus 2 del Síndrome respiratorio agudo severo”
TLR:	“Receptores Tipo Toll”
VPN:	“Valor Predictivo Negativo”



RESUMEN

Actualmente, la COVID-19 es aún considerado un gran problema de salud pública, que puede ir como un cuadro de infección asintomática, a una neumonía viral grave que eventualmente conduce a la muerte; aunque estas tienen una tendencia a la baja, el tener un biomarcador inflamatorio útil para predecirla resultaría útil. Objetivo: “Determinar la eficacia del índice neutrófilo/linfocito como predictor de mortalidad en pacientes con neumonía COVID-19”. Materiales y métodos: El análisis es de tipo observacional, retrospectivo, de diseño no experimental y corte transversal; el estudio incluyó 303 historias clínicas de pacientes diagnosticados de neumonía COVID-19 e internados en el Hospital Regional “Manuel Núñez Butron”, en el periodo 2020-2022; la técnica de recopilación de datos se dio mediante un análisis observacional del historial clínico, y como método de recolección se elaboró una ficha de recolección de datos, el cual fue validado por expertos. Resultados: Para un punto de corte del índice neutrófilo/linfocito ≥ 8.63 , se asoció a mortalidad con un RR de 3.72 (IC 95% 2.42 – 5.71), ($p = 0.000$) en pacientes con neumonía COVID-19; con un Área Bajo la Curva de 0.744 (IC 95%, 0.686 – 0.803), cuyo valor estuvo presente en el 74.4% de los pacientes fallecidos; para dicho punto de corte se encontró una sensibilidad del 68.2%, una especificidad de 74.42%, un valor predictivo positivo de 87.06% y valor predictivo negativo de 48.12%; sobre las características clínicas en los pacientes hospitalizados con neumonía COVID-19 en el Hospital Regional “Manuel Núñez Butron” un 79.5% presentaron dificultad respiratoria, 79.2% malestar general, 73.6% tos, 61.7% sensación de alza termina, 22.4% cefalea, 18.5% dolor de tórax, 10.2% dolor de garganta y 6.6% diarrea. Conclusión: Existe una asociación eficaz del índice neutrófilo/linfocito como predictor de mortalidad en pacientes hospitalizados con neumonía COVID-19.

Palabras clave: Neumonía, Índice neutrófilo/linfocito, COVID-19, Mortalidad.



ABSTRACT

Currently, COVID-19 is still considered a major public health problem, which can range from an asymptomatic infection to a severe viral pneumonia that eventually leads to death; Although these have a downward trend, having a useful inflammatory biomarker to predict it would be useful. Objective: “To determine the effectiveness of the neutrophil/lymphocyte ratio as a predictor of mortality in patients with COVID-19 pneumonia.” Materials and methods: The analysis is observational, retrospective, non-experimental and cross-sectional in design; The study included 303 medical records of patients diagnosed with COVID-19 pneumonia and admitted to the “Manuel Núñez Butron” Regional Hospital, in the period 2020-2022; The data collection technique was through an observational analysis of the clinical history, and as a collection method, a data collection sheet was prepared, which was validated by experts. Results: For a cut-off point of the neutrophil/lymphocyte ratio ≥ 8.63 , it was associated with mortality with a RR of 3.72 (95% CI 2.42 – 5.71), ($p = 0.000$) in patients with COVID-19 pneumonia; with an Area Under the Curve of 0.744 (95% CI, 0.686 – 0.803), whose value was present in 74.4% of the deceased patients; For this cut-off point, a sensitivity of 68.2%, a specificity of 74.42%, a positive predictive value of 87.06% and a negative predictive value of 48.12% were found; Regarding the clinical characteristics in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia at the “Manuel Núñez Butron” Regional Hospital, 79.5% presented respiratory difficulty, 79.2% general malaise, 73.6% cough, 61.7% a feeling of high fever, 22.4% headache, 18.5 % chest pain, 10.2% sore throat and 6.6% diarrhea. Conclusion: There is an effective association of the neutrophil/lymphocyte ratio as a predictor of mortality in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia.

Keywords: Pneumonia, Neutrophil/lymphocyte index, COVID-19, Mortality.



CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La actual pandemia por la COVID-19 va entrando en su cuarto año, quien dio inicio en diciembre del 2019, al descubrir pacientes infectados por una neumonía desconocida en Wuhan, China; por otra parte, uno de los primeros casos reportados en el Perú ocurrió un 6 de marzo del 2020; y en Puno el 7 de abril de 2020.(1–3)

La infección por SARS-CoV-2 causante de neumonía COVID-19, tiene un aspecto clínico que puede permanecer asintomática las primeras etapas; formas leves podrían progresar a cuadros moderado o pulmonar y finalmente llegar a causar una neumonía grave con falla multiorgánica; que requieren un manejo hospitalario, teniendo mayor riesgo de fallecer.(4,5)

La neumonía por COVID-19, es una infección pulmonar grave, que puede llegar a desarrollar complicaciones respiratorias como diestres respiratorio severo y complicaciones sistémicas como eventos trombóticos, tromboembolismo venoso o coagulación intravascular diseminada, que causan la muerte del individuo; lo cual ha sido motivo de preocupación para los médicos y científicos, y encontrar una forma de pronosticar el riesgo de severidad y mortalidad en los infectados, sería conveniente para mejorar su manejo; para lo cual existen múltiples predictores para determinarla, sin embargo, uno que ha llamado la atención es el índice neutrófilo/linfocito. (6,7)

El índice neutrófilo/linfocito resulta se obtiene mediante un análisis de sangre rutinario; y cuyo resultado se da al dividir el recuento absoluto de neutrófilos sobre los linfocitos; índices alto nos indicarian una respuesta inflamatoria excesiva, típicamente



asociada con enfermedades graves, por consiguiente, a un mayor riesgo de mortalidad.

(8)

Nuestro país es uno de los que presenta mayor porcentaje de muerte por COVID-19 llegando hasta un 4.9%, el cual es el más alto que el promedio mundial que representa el 3%; y en Puno hasta el 18 de setiembre del 2023 se reportaron 78,874 casos positivos, de los cuales 4,877 fueron defunciones, teniendo una letalidad del 6.18%. (1)



1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.2.1. Problema general

¿Es el índice neutrófilo/linfocito eficaz como predictor de mortalidad en pacientes con neumonía COVID-19 atendidos a gran altitud en el Hospital Regional Manuel Núñez Butron de Puno, 2020-2022?

1.2.2. Problemas específicos

- ¿Cuál es el mejor punto de corte del índice neutrófilo/linfocito como predictor de mortalidad en pacientes con neumonía COVID-19?
- ¿Cuál es la sensibilidad y la especificidad del índice neutrófilo/linfocito como predictor de mortalidad en pacientes con neumonía COVID-19?
- ¿Cuál es el valor predictivo del índice neutrófilo/linfocito como marcador pronóstico de mortalidad en pacientes con neumonía COVID-19?
- ¿Cuáles son las características clínicas de los pacientes con neumonía COVID-19 atendidos a gran altitud en el Hospital Regional Manuel Núñez Butron de Puno, 2020-2022?

1.3. HIPÓTESIS DE LA INVESTIGACIÓN

1.3.1. Hipótesis alternativa (Ha)

El índice neutrófilo/linfocito es un predictor útil de mortalidad en pacientes con neumonía COVID-19 atendidos a gran altitud en el Hospital Regional Manuel Núñez Butron de Puno, 2020-2022.



1.3.2. Hipótesis nula (H0)

El índice neutrófilo/linfocito no es un predictor útil de mortalidad en pacientes con neumonía COVID-19 atendidos a gran altitud en el Hospital Regional Manuel Núñez Butron de Puno, 2020-2022.

1.4. JUSTIFICACIÓN

La neumonía por COVID-19, hasta el momento es considerado todavía problema de salud pública mundial, aun con disminución de las hospitalizaciones y de la mortalidad, sigue siendo a nivel nacional un desafío para el servicio sanitario, aun teniendo un impacto económico, social y político; y peor en aquellos cuadros severos que pueden causar el deceso del paciente; por esta razón la importancia de identificarlos de forma temprana resultaría útil al momento de decidir el tratamiento adecuado, así como el acceso más rápido a la unidad de cuidados intensivos (UCI) cuando fuera necesario, sin incrementar la probabilidad de deceso. Varios países han estudiado la eficacia de biomarcadores con el objetivo de predecir la gravedad de la infección; sin embargo, muchos de estos son costosos y de difícil acceso para poder ser asumidos en algunos centros prestadores de servicios de salud en nuestro país; por lo que se ha planteado la manera de poder buscar otros biomarcadores de fácil acceso y de bajo costo que podrían ser útiles a la hora de predecir la mortalidad así como la gravedad de la enfermedad; de esta manera al monitorizar estos biomarcadores inflamatorios podrían tener un rol importante a fin de reducir la mortalidad.

Entre estos biomarcadores novedosos de estudio se puede plantear uno en el cual pueda ser obtenido mediante el hemograma; así tenemos al índice neutrófilo/linfocito (INL) que resulta al dividir el recuento absoluto de neutrófilos sobre el de linfocitos; el cual nos daría información sobre el estado de inflamación sistémica desde el inicio de la



enfermedad. Por lo que conocer esta información podría ser utilizada como una estrategia favorable al momento de clasificar al paciente para decidir donde podrían ser tratados; en domicilio, hospitalizados, o incluso tomar la decisión de internación en la UCI; otro beneficio de evaluar este parámetro sería al momento de la toma de medidas terapéuticas.

El propósito de la siguiente investigación permitirá determinar la eficacia del índice neutrófilo/linfocito como predictor de mortalidad en personas infectadas con neumonía COVID-19 atendidos a gran altitud, además de determinar un probable punto de corte el cual permitirá valorar a estos pacientes con el fin de definir la probabilidad de mortalidad; este parámetro ya desde muchos años ha sido empleado en diversas enfermedades tales como el cáncer gástrico, sepsis abdominal, así como complicaciones cardiovasculares donde resulto ser útil al momento de relacionar su evolución clínica con la posibilidad de muerte; esto gracias a que el biomarcador proporcionaría una vista rápida de la extensión del proceso inflamatorio de manera subclínica y así poder plantear una herramienta de fácil acceso y útil que permitiría valorar que tan grave puede ser la infección; además de establecer el pronóstico de mortalidad en las personas infectadas por neumonía COVID-19.

Debido a que no contamos con suficientes estudios sobre el tema en nuestra población que vive a gran altitud, el presente trabajo es conveniente para afianzar un mayor conocimiento sobre este parámetro como predictor de mortalidad en las personas infectadas por neumonía COVID-19 atendidos a gran altitud y muy provechosa para los sectores económicamente bajos, al ser un recurso fácil de obtener y que no generaría un costo adicional en la atención del paciente.

Por consiguiente, los resultados del presente estudio contribuirán a ampliar los métodos de diagnóstico con el fin de predecir la mortalidad y además ser de referencia



científica en la práctica médica; y tener una utilidad metodológica para futuros estudios que puedan utilizar metodologías compatibles.

La investigación resulta viable, debido a que se disponen de los recursos necesarios con el fin de llevarla a cabo.

1.5. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

1.5.1. Objetivo general

Determinar la eficacia del índice neutrófilo/linfocito como predictor de mortalidad en pacientes con neumonía COVID-19 atendidos a gran altitud en el Hospital Regional Manuel Núñez Butron de Puno, 2020-2022.

1.5.2. Objetivos específicos

- Determinar el mejor punto de corte del índice neutrófilo/linfocito como predictor de mortalidad en pacientes con neumonía COVID-19.
- Determinar la sensibilidad y la especificidad del índice neutrófilo/linfocito como predictor de mortalidad en pacientes con neumonía COVID-19.
- Establecer el valor predictivo positivo y negativo del índice neutrófilo/linfocito como marcador pronóstico de mortalidad en pacientes con neumonía COVID-19.
- Determinar las características clínicas de los pacientes con neumonía COVID-19 atendidos a gran altitud en el Hospital Regional Manuel Núñez Butron de Puno, 2020-2022.



CAPÍTULO II

REVISIÓN DE LITERATURA

2.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

2.1.1. A nivel internacional

Yuan Liu y colaboradores, cuyo estudio realizado en el año 2020, con el objetivo de indagar que factor predictivo resulta ser más útil para la valoración del COVID-19 como enfermedad crítica; estudio realizado en el Hospital Datan de Beijing, en el país de China. La base metodológica del estudio fue prospectiva, cuya población estuvo conformada por 61 pacientes infectados por COVID-19 durante el 13 al 31 de enero de 2020 y como cohorte de validación por 54 pacientes atendidos durante el 1 al 24 de febrero de 2020. Los resultados mostraron que la incidencia fue del 9,1 % para la enfermedad crítica para pacientes con un INL menor de 3,13 y con edad ≥ 50 años en comparación de aquellos pacientes que presentaron un valor $\geq 3,13$ con edad ≥ 50 años en quienes predijo una enfermedad crítica del 50%. Concluyendo que el INL resulta útil como valor predictivo para el desarrollo de enfermedad crítica en etapa temprana de paciente COVID-19. La implementación temprana del INL resultara beneficiosa para la clasificación de pacientes con neumonía por COVID-19. (9)

Haghjooy S. y colaboradores, en su estudio realizado en 2020, con el fin de determinar el INL como un biomarcador de gravedad en personas infectados con COVID-19, en Irán. En su estudio se incluyeron 508 pacientes; como resultados obtuvieron que del total de pacientes 9.7% se encontraron con un cuadro severo y el 39% de pacientes tenían una condición subyacente que



agravaba su enfermedad; además demostró que según edad y sexo que un valor INL mayor a 6.5 aumentaba la posibilidad de gravedad hasta en 4 veces, y hasta en 1.8 veces la probabilidad de muerte. El estudio concluye que el INL resulta ser una prueba útil al momento de estratificar a pacientes, además de ser una herramienta fácil de obtener y eficaz. El INL aumentara el rendimiento al momento de estratificar la gravedad de personas infectados por COVID-19. (10)

Rosa Rodezno, en su trabajo realizado en el año 2022, con el fin de estudiar los parámetros hematológicos como el INL, linfocitos, trombocitos como predictores de letalidad en pacientes con COVID-19, cuyo estudio se dio en el área COVID-19 del Hospital General de Medicina Familiar, México. La base metodológica de la investigación fue retrospectivo, longitudinal, observacional, analítico. Cuya población consto de 127 pacientes atendidos entre el 1 de abril al 30 de setiembre del 2020. Sus resultados mostraron de los 127 pacientes evaluados, los que presentaron linfopenia $\leq 950/\mu$, trombocitopenia $\leq 100,000$, $INL \geq 14$ fueron 102 (80.3%), 4 (3.1%), 78 (61.4%) respectivamente; de los cuales 51 pacientes fallecieron y 51 tuvieron linfopenia $\leq 950\text{cels}/\mu\text{L}$, 3 de ellos trombocitopenia $\leq 100,000$ y 46 de ellos presentaron un valor $INL \geq 14$. Concluyendo que la linfopenia $\leq 950/\mu$, trombocitopenia $\leq 100,000$, $INL \geq 14$, se asociaron a un riesgo mayor de letalidad en personas infectadas con diagnóstico de COVID-19, y resultan ser un parámetro de laboratorio que deberían ser considerados para la derivación a Unidad de Cuidados Intensivos. Implementación de estos parámetros al momento de la derivación a UCI resultaría útil con el fin de disminuir la letalidad. (11)

Matías Carreras y colaboradores, en su estudio realizado el 2021, con la finalidad de establecer la asociación entre la mortalidad y el $INL > 3$ en personas



infectados con COVID-19 hospitalizados; el estudio se dio en el Hospital General Agudos Juan Fernández, Buenos Aires – Argentina. Metodología: estudio de tipo analítico, retrospectivo; la investigación tuvo como población a 711 pacientes que ingresaron a la sala de internación con el diagnóstico de COVID-19 en el año 2020 entre los meses del 13 de marzo al 21 de agosto. Cuyos resultados mostraron una cantidad mayor de muertes en personas infectadas que tuvieron el INL mayor de 3 con respecto a valores inferiores a este para un OR de 3,8; IC del 95% (1,05 a 13,7); p 0,04. Concluyendo que el INL este asociado a mortalidad en personas infectadas por COVID-19, siendo este parámetro accesible para evaluación inicial. Tomar en cuenta los valores del INL como medida de evaluación inicial resultaría útil con el fin de disminuir la mortalidad. (12)

Alejandra Cabrera, en su trabajo realizado en el año 2021, cuyo objetivo fue indagar si es útil el INL como marcador de mortalidad; estudio realizado en el hospital general de Jilotepec en el país de México, del primero de julio del 2020 al 31 de octubre del 2020. La base metodológica para la investigación fue tipo analítico, prospectivo, observacional y transversal. Cuya población estudiada consto de 66 pacientes mayores de 18 años (hombres y mujeres) quienes entraron al servicio de urgencias con COVID-19 confirmado a través de la prueba rt-PCR. Los resultados indicaron que para un valor de INL mayor de 9.667 se relacionaba con alto riesgo de mortalidad. El estudio concluye que el INL resulto ser uno de los factores de riesgo importante de mortalidad para personas infectadas diagnosticados con COVID-19. Implementar el cálculo del INL resultara útil al momento de estratificar el riesgo de complicaciones, así como la mortalidad en personas infectados por SARS-CoV-2. (13)



Andrés Meraz, trabajo realizado el 2021, con el fin de establecer la fuerza de asociación entre pronóstico de letalidad y el resultado de INL elevado en personas con enfermedad de COVID-19, estudio realizado en el servicio de urgencias del Hospital General Carlos MacGregor Sánchez Navarro” de México. Como base metodológica utilizada fue de tipo cohorte no experimental. Cuya población estudiada consto de 666 pacientes con prueba de rt-PCR + para SARS-CoV-2. Cuyos resultados mostraron que aquellos pacientes con un INL mayor de 5 tienen un riesgo de 2.5 veces más de fallecer comparados con aquellos que presentaron un INL menor de 5 (RR 3.51, IC 95% 2.5-4.9); ($p < 0.0001$). El estudio concluye que la relación INL resulta ser un predictor independiente de letalidad para personas infectadas con diagnóstico de COVID-19. El uso de la proporción INL y dependiendo de sus valores, en el triaje de personas infectadas con neumonía por SARS-CoV2 indicaría un mayor riesgo de enfermedad grave o muerte. (14)

Pastor y colaboradores, en su estudio realizado el 2021, con el fin de determinar el marcador bioquímico INL como factor pronóstico de desarrollo de COVID-19 grave; estudio realizado en el Hospital Comunitario Generalista Evita, Argentina. Metodología: en el estudio tuvo como diseño retrospectivo, longitudinal, cohorte transversal, observacional; se tuvo como población estudiada a 571 pacientes con prueba positiva a la prueba antigénica o positivo a la rt-PCR para SARS-CoV2, del 15 de abril al 15 de junio 2021. Los resultados mostraron para un valor de $INL \geq 3,1$ se asoció a eventos de internación 4,405 veces mayor y una mortalidad de 4,982 veces mayor en comparación de aquellos pacientes que presentaron un valor inferior; con una especificidad del 42%, sensibilidad del 92%, VPP de 7% y VPN de 99%. Concluyendo que el parámetro



INL resulta ser un marcador pronostico bueno para identificar pacientes con COVID-19 grave, además de ser un biomarcador accesible. Resulta ser útil determinar el parámetro INL como marcador pronóstico de enfermedad grave por COVID-19. (15)

Alejandra Albarrán, cuyo estudio fue realizado en 2020, cuyo fin fue evaluar las diferencias entre los biomarcadores inflamatorios INL (índices neutrófilo/linfocito) y ILR (linfocito/proteína C reactiva), del mismo modo determinar un punto de corte propicio como predictor de mortalidad en personas infectadas con COVID-19; investigación realizada en el área de Medicina Interna del Centro Médico Nacional, México. Cuya metodología usada en la investigación fue tipo transversal y analítico; su población estudiada estuvo conformo por 242 personas infectadas con COVID-19 grave. Cuyos resultados demostraron que para un punto de corte mayor de 12 del INL y ILR menor de 0.03, con una especificidad de 69.39% y 89.13%, sensibilidad de 70.27% y 51.7%, VPP de 63.41% y 75 %, VPN de 75.56% y 74.55%; respectivamente, como predictores de mortalidad. Concluyendo que tanto el INL y ILR son útiles biomarcadores inflamatorios para predecir la mortalidad en las personas mexicanas infectados con COVID-19 grave. La implementación del cálculo del INL y ILR en la práctica clínica cotidiana resultan ser biomarcadores de gran utilidad al momento de predecir la mortalidad en personas infectados con COVID-19 grave. (16)

2.1.2. A nivel nacional

Camila Rojo, en su trabajo realizado el 2022, cuyo objetivo fue establecer la relación del índice neutrófilo/linfocito (INL), volumen plaquetario medio y la índice plaqueta/linfocito como predictores de mortalidad en una cohorte de



personas infectados por SARSCoV-2; cuya investigación se llevó a cabo en Hospital Nacional Cayetano Heredia, Perú. La metodología de investigación, era de cohorte, prospectivo, observacional, analítico; cuya población estuvo conformada por 100 personas infectadas con pruebas positivas para COVID-19 que se internaron entre octubre del 2020 a enero del 2021. Los resultados mostraron sobre los resultados de amplitud de distribución eritrocitaria, neutrófilos y INL del grupo de fallecidos aumentaron más que el grupo de los sobrevivientes; de los cuales el biomarcador INL obtuvo el mejor AUC para un punto de corte 8.91, cuya sensibilidad fue al 100%, especificidad del 76.82%. Concluyendo que el INL es un potente predictor de mortalidad en personas infectadas con COVID-19. Implementar la ratio neutrófilo/linfocito en personas infectadas con neumonía por SARS-CoV2, será útil al momento de predecir la mortalidad. (17)

Euler Cubas y Julio Carrasco, en su trabajo realizado el 2022, con el fin de indagar la eficacia del INL asociado a la mortalidad por COVID-19 como un biomarcador pronóstico; investigación realizada en el Hospital General de Jaén, Perú. Cuya base metodológica fue de tipo retrospectivo, no experimental, observacional; la población estudiada se conformó por 280 pacientes hospitalizados en el año 2020 de junio a diciembre. Cuyos resultados demostraron un mayor riesgo de mortalidad por COVID-19 en aquellas personas infectadas que tenían un valor INL mayor de 3,98 (OR: 17,49; IC: 6,57-46,3), con una especificidad de 76%, sensibilidad de 91%, VPP del 90% y VPN del 76%. Concluyendo que la relación INL resulta ser un biomarcador útil como valor pronóstico de mortalidad en pacientes infectados por COVID-19. Considerando



un valor del INL según el punto corte obtenido en la investigación resultara útil al momento de clasificar a los pacientes con y sin riesgo de mortalidad. (18)

José Ramírez, en su trabajo realizado el 2022, con el fin de establecer la relación entre la mortalidad en pacientes infectadas por SARS-CoV-2 con prueba antigénica rápida reactiva, con la PCR cualitativa, INL, y lactato deshidrogenasa (LDH); estudio realizado en la U.E. 410 del Hospital de Quillabamba, Perú. La investigación tuvo como diseño de cohorte transversal, y cuyo estadio se incluyeron 118 pacientes con prueba antigénica reactiva a SARSCoV-2 que fueron hospitalizados durante el periodo entre abril y mayo del 2021. Los resultados mostraron de los pacientes fallecidos un 94.6% presentaron valores de INL mayor a 3.1 y de LDH mayor 351 U/L, un 98.2% presentaron resultado de PCR entre (++) y (+++); además sobre las variables sexo, edad PCR, LDH y INL; el análisis multivariado mostro que el LDH y la edad fueron estadísticamente significativos en la mortalidad. Concluyendo que tanto el INL y la concentración de LDH resultan tener capacidad pronostica de mortalidad, mientras que los valores de PCR altos representan un riesgo en pacientes infectados por COVID-19. Tomar en cuenta los biomarcadores inflamatorios como el INL, LDH y PCR resultaran de utilidad para estratificar en las personas infectadas con COVID-19. (19)

2.1.3. A nivel regional

Lucero Alvarez, en su trabajo realizado el 2020, con el fin de evaluar el INL como valor predictivo de mortalidad en personas infectadas por COVID-19; estudio realizado en el Hospital EsSalud-Puno, Perú. Cuya base metodológica fue de tipo aplicado, no experimental, correlacional, descriptivo y transversal, cuya



población de estudio se llevó a cabo con 385 pacientes hospitalizados con el diagnóstico de COVID-19 durante marzo a diciembre del 2020. Cuyos resultados obtenidos indicaron que 96.3% de los pacientes que fallecieron mostraron un valor de $INL \geq 3.38$, con una especificidad del 98% y sensibilidad del 96,3%. Concluyendo que el INL resulta ser un parámetro predictivo de valoración de mortalidad en pacientes con COVID-19. Calcular el INL y considerar el resultado de su valor, tendría un impacto importante al valorar la mortalidad en pacientes infectadas con COVID-19. (20)

2.2. MARCO TEÓRICO

2.2.1. Virus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo SARS-CoV-2

2.2.1.1. Características generales de la infección por SARS-CoV-2

El SARS-CoV-2 pertenece al grupo de virus envueltos, compuesto por ARN monocatenario positivo de tamaño muy significativo que asciende hasta los 29,99 kb; de forma esférica y diámetro medio de 78 nm presenta distintivas espigas de tamaño entre 9 nm a 12 nm, mostrando al virión la forma de corona solar (21). Pertenece a la orden de los Nidovirales, familia Coronaviridae, subfamilia Coronavirinae, género Betacoronavirus (22,23). Junto al SARS-CoV-1, el MERS-CoV que pertenecen al mismo género tienen características en común como replicarse a nivel del tracto respiratorio inferior y así causar cuadros mortales de neumonía. El virus SARS-CoV-2 resulta ser menos letal, pero se transmite mucho más rápido y fácil, en comparación del MERS-CoV o el SARS-CoV-1. (24)



El virus SARS-CoV-2 tiene como tiempo de incubación de 3 a 14 días; el período medio de infectividad, así como el riesgo de transmisión de persona a persona podría restringirse a un tiempo comprendido entre 2 a 3 días antes y hasta 8 días posteriores del inicio de síntomas; lo cual fue demostrado a través de cultivos virales que demostraron que a partir del día 9 después de aparición de los síntomas, resultaban negativos, lo que implicaría ausencia de virus vivos. (25)

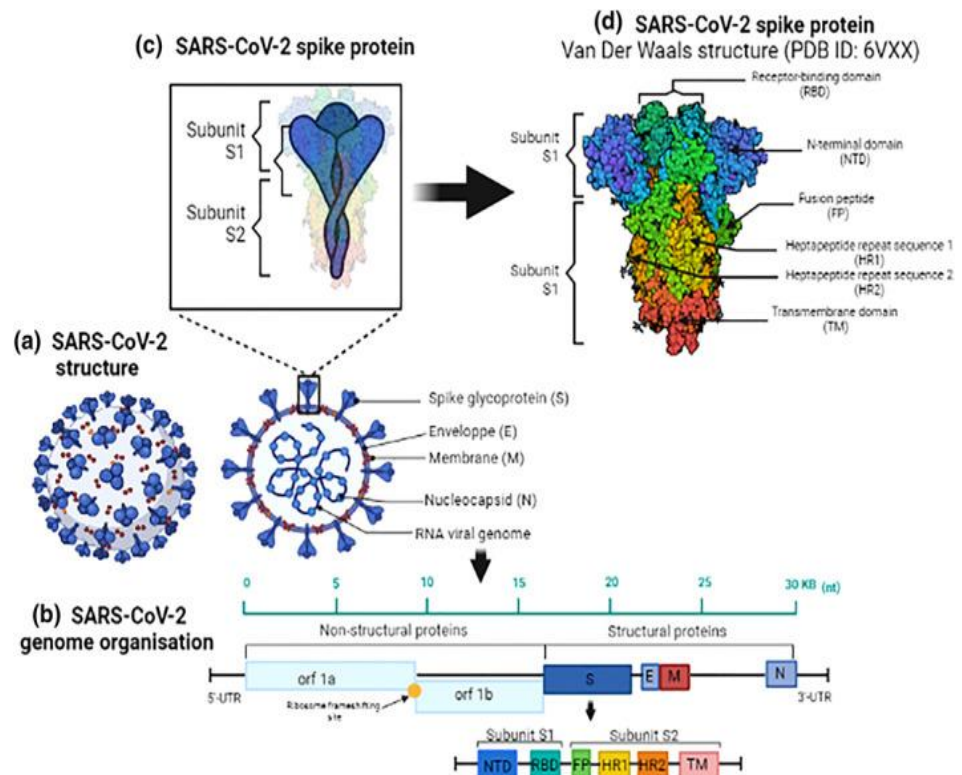
2.2.1.2. Estructura genética y proteínas codificadas del SARS-CoV-2

El genoma viral del SARS-CoV-2 está conformado por un ARN monocatenario con carga + (ARN⁺) con 30000 pares de bases aproximadamente; lo que le da una similitud parecida al ARN mensajero (ARN^m) de una célula hospedadora (26).

El genoma del virión se divide en 3 tercios; 2/3 partes son proximales al extremo 5' y codifican dos marcos de lectura abiertos (ORF) tipo 1a y 1b, quienes codifican un total de 16 proteínas no estructurales encargadas de la transcripción del ARN^m subgenómico (ARN^{sg}) y la replicación del genoma viral; mientras que el otro tercio proximal al extremo 3' codifica múltiples ORF; entre ellos cuatro son responsables de la codificación de proteínas de la estructura del coronavirus, las cuales son la nucleocápside (proteína N), glicoproteína pico (proteína S), membrana (proteína M), envoltura (proteína E), quienes forman parte de la membrana del virión; (Ver figura 1). (27)

Figura 1.

Estructura genómica del SARS-CoV-2.



Fuente: “Vacunas COVID-19 y variantes preocupantes: una revisión”, por Ikbel Hadj Hassine. (6)

En la figura 1, (a) Muestra la representación esquemática de la estructura del virus, (b) Muestra la representación esquemática de la organización del genoma del SARS-CoV-2, (c) Muestra una representación de la proteína pico del SARS-CoV-2 esquematizada, (d) Muestra la representación cristalográfica de la proteína pico del virus.

Proteínas estructurales:

Proteína S: Responsable fundamental de la fusión de membranas y unión del receptor del huésped, esta proteína sobresale de la superficie viral; es quien reconoce la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) del organismo infectado, mediando así el ingreso del coronavirus hacia las células huésped (28,29). La proteína “S” es subdividida en 2 subunidades,



la subunidad S1 quien interacciona con el receptor ECA2, la subunidad S2 quien interviene uniendo el virión con la membrana de la célula del organismo infectado (30,31). Las variantes de la SARS-CoV-2 derivan al modificarse la proteína S, de las cuales 5 son de importancia y reconocidas mundialmente, las que son la Alpha (presenta mayor transmisibilidad y gravedad de la enfermedad), Beta, Delta, Omicron (presenta mayor tasa de infección y de reinfección así como mayor capacidad de escape inmunológico) y Gamma, y también otras variantes que interesan como Epsilon, Zeta, Eta, Iota, Theta, Kappa, Lambda y Mu; implicadas directamente sobre la virulencia del virus (transmisibilidad, infectividad, reinfección, gravedad de la enfermedad, resistencia a los anticuerpos al ser neutralizados). Viendo la importancia de esta proteína se desarrollaron variedades de agentes antivirales, vacunas y los anticuerpos que bloquearían la fusión del virus con la membrana de huésped al inhibir de manera competitiva esta interacción. (28)

Proteína N: Participa en el empacamiento, unión del genoma ARN, ensamblaje y replicación viral, así como también cumple un papel importante al interferir con la vía del interferón del huésped. Esta proteína tiene menor probabilidad de sufrir mutaciones lo que significaría una respuesta inmune más fuerte y duradera; siendo además un potencial objetivo para el diagnóstico. (28, 33)

Proteína E: Promueve la virulencia, el ensamblaje del virus y la gemación; así como inducir la acción del inflammasoma de la proteína 3 del huésped. Algunos medicamentos que se estudian están dirigidos contra esta proteína, así como la vacuna Bacillus Calmette-Guérin (BCG); que



fue una alternativa en el tratamiento de COVID-19 ya que provocaría en el huésped inmunidad específica contra la proteína E, esto se fundamenta debido a que un fragmento de esta proteína presenta una alta identidad de secuencia con proteínas similares a la tuberculina. (32,33)

Proteína M: Proteína que más abunda en el coronavirus, siendo un componente esencial de la envoltura viral, quien da la forma y tamaño del virión. Facilita el ensamblado viral y liberación de partículas virales. (32,33)

Proteínas no estructurales:

Se refiere a aquellas proteínas participantes en la creación del complejo de transcripción y replicación viral, reproducción, transporte endosomal, además de interferir en la respuesta inmune al bloquear al factor nuclear kappa β (NF- $\kappa\beta$) e interferón β del huésped. (28)

2.2.2. Neumonía COVID-19

2.2.2.1. Epidemiología

Para fines de diciembre en el año 2019, algunos hospitales informaron casos de pacientes con neumonía con origen desconocido epidemiológicamente, vinculados al mercado de animales y mariscos frescos de Wuhan, provincia Hubei, China. El 31 de diciembre del 2019, en China el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) informó que organismo causó el nuevo grupo de neumonía y lo denominó como un nuevo coronavirus. (34)



Al mismo tiempo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) empezó a llamar a este virus “virus responsable de la COVID-19” o “virus COVID-19”. (35)

Para el 13 de enero del año 2020, un caso de COVID-19 fue reportado por primera vez en exteriores de China, precisamente en Tailandia; posteriormente se registraron más casos de pacientes con un antecedente en común de tener un nexo con el mercado de mariscos de Wuhan. Con el empeoramiento de la situación y el reporte de nuevos casos, la OMS declaró este nuevo brote como una emergencia sanitaria de importancia internacional o pandemia. (36)

Hasta la fecha 2 de agosto del año 2023; desde que comenzó la pandemia, notificaron un acumulado de 768.983.095 casos de COVID-19, de las cuales 6.953.743 terminaron en muertes, en las seis regiones de la OMS; en las Américas se han reportado 193.209.590 casos confirmados con 2.958.859 muertes. (37)

En nuestro país, uno de los primeros casos reportados ocurrió un 6 de marzo del 2020; y en el departamento de Puno el 7 de abril de 2020. (1–3)

Hasta el 18 de setiembre del 2023 en el Perú se registraron un total de 4,521,788 de casos confirmados de los cuales 221,599 fueron defunciones confirmadas por COVID-19, lo que implica un porcentaje de muerte del 4.9%; el cual es el más alto que el promedio mundial que representa el 3%. Del total de casos positivos en el departamento de Puno



se registraron 78,874, de los cuales 4,877 fueron defunciones, teniendo una letalidad del 6.18%. (1)

2.2.2.2. Factores de Riesgo

La evolución de la pandemia causante por la COVID-19; vario a nivel mundial; por lo que se generaron preguntas sobre aquellos factores intervinientes que favorecían la enfermedad, así como aquellos que daban cierto grado de protección a la infección; por lo que conocerlos sería de gran utilidad al momento de prevenir la infecciones y su progresión. (38)

Entre los factores de riesgo, que aumentarían la probabilidad de enfermar, tenemos:

- Edad avanzada: Se demostró que personas mayores de 70 años tienen hasta un 65% más de riesgo de contraer la infección (39). Este riesgo asociado a la edad se postula debido que con la edad los pacientes suelen tener mayor número de comorbilidades, la inmunidad contra enfermedades infecciosas se hace más débil, además de tener niveles más altos de citocinas proinflamatoria desencadenamos por una infección, lo cual favorecería a un estado de hiperrespuesta inflamatoria. (40,41)
- Sexo masculino: Un estudio de metaanálisis mostró que el varón tiene un mayor riesgo de infección, gravedad de enfermedad y muerte en comparación a las mujeres (39). Esto se explicaría debido a que en el endotelio de los vasos pulmonares se encuentran niveles más altos de receptores ECA2, así como menor producción de anticuerpos; lo que



predispondría a un retraso en la eliminación del ARN viral y por lo tanto un mayor tiempo y gravedad de enfermedad. (40)

- Comorbilidades preexistentes: Entre las más frecuentes son la hipertensión arterial, diabetes, obesidad debió a la expresión de los receptores ECA2 es más expresado en el tejido adiposo, enfermedades cardiovasculares, y entre las menos comunes tenemos a la enfermedad renal crónica, enfermedad obstructiva crónica (EPOC) y cáncer hematológico (mayor riesgo que las neoplasias malignas sólidas) (42,43). Estas comorbilidades hacen que los pacientes sean más susceptibles a las infecciones debido a su estado inmunológico más débil, mayor expresión de receptores celulares a los que se une el SARS-CoV-2, mayor riesgo de tormenta de citocinas; como también la presencia de un daño de órgano previo favorecería la progresión de la infección. (40,44)
- Etnia: Las poblaciones hispanas y afroamericanas tuvieron tasas altas de contagio, mortalidad asociada a la COVID-19; a comparación de poblaciones no hispanas, asiáticas. (45)
- Tratamiento crónico con corticoides: Se demostró que pacientes con tratamiento de corticoides previas al ingreso hospitalaria, tuvieron mayor número de complicaciones, como Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo, Síndrome de Disfunción Multiorgánica, sepsis, shock séptico e insuficiencia renal aguda; así como mayor mortalidad. (46)
- Trabajadores de la salud: En la pandemia causada por la COVID-19, los trabajadores sanitarios fueron el grupo con mayor riesgo de



infección; esto por la exposición diaria a una mayor carga viral, mayor tiempo de exposición, así como el uso inadecuado y reutilización de EPP al momento de atender pacientes con COVID-19. (47)

2.2.2.3. Factores de Protectores

- Dieta y nutrición: Una dieta saludable rica en micronutrientes como vitamina C que por su efecto inmunomodulador ayudaría a reducir la carga de citocinas proinflamatorias, la vitamina D que ayudaría a reducir las tasas de replicación viral y proteger el epitelio respiratorio de la invasión por el SARS-CoV-2. (38,48)
- Vacunas: Principalmente por la creación de anticuerpos neutralizantes contra el SARS-CoV-2, así como por un sistema inmunológico innato más entrenado y estabilizado. (38,49)
- Condiciones de atopia: Definida por la presencia de rinitis alérgica, eccema o alergia alimentaria; en este grupo se demostró una menor expresión de receptores ECA2, lo cual predispondrían a un menor tiempo de hospitalización y menor mortalidad. (38,50)

2.2.2.4. Transmisión del SARS-CoV-2

El virus es transmitido por dos formas: directamente, por gotículas respiratorias emanadas de la boca o nariz de una persona contagiada tras toser, estornudar o hablar; e indirectamente a través de partículas de aerosol suspendidas en el aire, que ocurre en sujetos que se exponen a altas concentraciones y permanecen en espacios cerrados con poca o nula ventilación durante al menos 15 minutos; la transmisión por contacto con superficies contaminadas se produce cuando alcanzan tejidos que expresan



receptores de ECA2, como la mucosa nasal, la mucosa oral y la conjuntiva. (51–53)

La transmisión viral entre persona y persona también podía ocurrir durante la etapa asintomática hasta 12 horas antes del inicio de las manifestaciones clínicas; los cuales eran responsables del 9,1% al 62% de los casos positivos, porque las personas infectadas no solo podían eliminar partículas virales al estornudar o toser, también lo harían al momento de hablar, comer e incluso exhalar; o incluso estudios demostraron la posibilidad de contagio después de resolverse los síntomas. (2,54)

2.2.2.5. Ingreso de SARS-CoV-2 en la Célula Huésped

Para ingresar el virus este se da por la unión al receptor en la superficie celular, a través de la combinación de la subunidad S1 de la proteína Spike (S) del virus y el receptor ECA2. Los receptores ECA2 están expresado principalmente en los neumocitos tipo II en el epitelio pulmonar, por lo que la afectación de estos resultan ser los causantes de los síntomas pulmonares, además de expresarse en el intestino delgado, colon, corazón, riñón; dando a los síntomas extrapulmonares. (2,27,55)

En el proceso de entrada viral, la fusión de la proteína S del virus a los receptores ECA2, está implicada varias etapas (2,27); ver figura 2:

- Adjunto: La proteína S del SARS-CoV-2, a través de la subunidad S1 se adhiere a los receptores de membrana ECA2 de la célula huésped. (2,27)
- Cebado: Para que el virus ingrese completamente a las células, la proteína S debe ser escindida por la enzima proteasa TMPRSS2 del

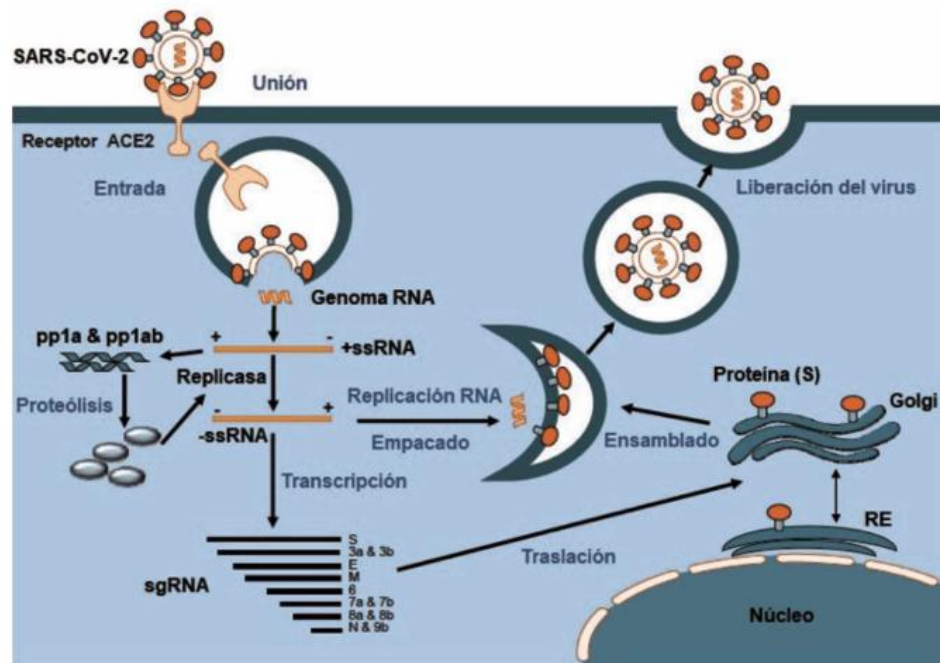


huésped, que facilita la captación viral y la entrada del SARS-CoV-2 por medio de endocitosis, al exponer el péptido de fusión de la proteína S a la membrana de la célula huésped. (2,27)

- Fusión: Mediada por subunidad S2 de la proteína Spike quien establece la unión de la membrana del virus a la célula huésped. Durante esta etapa la nucleocápside del virión es liberada, permitiendo la liberación del ARN+ss. (2,27)
- Replicación: Una vez que el ARN viral es liberado, termina actuando como un ARNm, transcribiendo de manera directa el gen de la replicasa viral, convirtiéndolas en poliproteína pp1a y pp1b, quienes son proteolizadas por enzimas proteasas, de tal manera generando las 16 proteínas no estructurales (nsps) quienes forman el complejo replicasa transcriptasa (RTC) responsable del ensamblado. (2,27)
- Ensamblaje y liberación: Gracias a la actividad enzimática del complejo RTC, se desarrolla una nueva copia del genoma ARN+ss original del virus, que está relacionado con las proteínas estructurales (S, M y E) elaboradas en la membrana del retículo endoplasmático (RE); luego transportadas al aparato de Golgi, lugar de ensamblaje de nuevas partículas de virus, después del cual son liberados a la membrana plasmática celular en vesículas, causando la descarga viral y una mayor carga de viral. (2,27)

Figura 2.

Mecanismo de entrada, replicación, y liberación de la célula infectada del SARS CoV-2.



Fuente: “Bases genéticas y moleculares del COVID-19 (SARS-CoV-2)”, adaptado de Pastrian SG. (27). (6)

2.2.2.6. Respuesta Inmune frente al SARS-CoV-2

Entrado el virus en la célula, el huésped genera una respuesta inmune inmediata innata mediada por citoquinas e interferones antivirales y posteriormente inicia una respuesta inmune adaptativa. (27)

Respuesta Inmune Innata frente al SARS-CoV-2: Se da in situ en el epitelio respiratorio donde el virus tiene primer contacto con el tejido (56). El sistema inmunitario innato es responsable del reclutamiento de células inmunitarias al lugar de la infección como los macrófagos alveolares, neutrófilos y células Natural Killer (NK); quienes montan una respuesta antiviral inmediata e inespecífica al identificar el ARN viral identificada por los receptores de reconocimiento de patrones (PRRs) tipo



toll (TLR), tipo 3, 7, 8 y 9 como patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP); con lo que da inicio secreción de citocinas que actúan inhibiendo la replicación viral, entre estas citocinas la más importante es el interferones tipo I, además de estas se secretan otras citocinas inflamatorias como TNF- α , IL-1, IL-6 e IL-18. (2,27,52)

Las **citocinas** son proteínas mediadoras del sistema inmune que promueven la comunicación de célula a célula pudiendo modificar sus funciones; tienen funciones locales o sistémicos, debido a que envían señales de alarma para atraer a más células del sistema inmunitario adaptativo para así luchar de manera conjunta el agente invasor. Las células del sistema inmune innato secretan diversas citocinas de tipo inflamatorio: IL-1, IL-2, IL- 6, IL8, TNF- α e IFN. (2,27,52,57)

- **Interferón (IFN):** Considerado el principal elemento de defensa antiviral en la inmunidad innata; cuya función principal es el control y limitación de la dispersión de la infección de célula a célula; su función se basa al inhibir la replicación viral al bloquear la síntesis de proteica, también presenta mecanismos que conlleva a la apoptosis de la célula infectada; además el IFN se libera al exterior y activan a las células natural killer (NK) con el fin de trabajar conjuntamente potenciando su capacidad citotóxica; en pacientes con una evolución clínica desfavorable se han encontrado concentraciones bajas de INF. (2,27,52,57)
- **IL-1:** Cuya función es la participación en la inflamación, así controlar la infección, esta función se realiza a través de la estimulación de la



síntesis de IL-6, además de síntesis de otras proteínas que actúan en la fase aguda y fiebre. (57)

- **IL-2:** Así como la IL-1, tiene como función estimular a las células a liberar IL-6, aumenta el crecimiento de los linfocitos tipo T y B.
- **IL-6:** Citocina pluripotencial con actividad antiinflamatoria acción mediada por el frenado en la activación proinflamatoria de los macrófagos; y con actividad proinflamatoria debido a que estimula la producción de proteínas de fase aguda (proteína C reactiva, ferritina), así como la producción de inmunoglobulinas a través de las células B, también participan en la activación de la cascada del complemento, inhiben la secreción de TNF- α e IL-1; entre otras acciones que cumple esta esta interleucina es la participación en la activación, diferenciación, y proliferación de los linfocitos, monocitos-macrófagos, células endoteliales, fibroblastos y queratinocitos que se asocian a procesos de reparación y cicatrización; sin embargo su incremento desregulado contribuye a un estado hiperinflamatorio y coagulopatía de consumo así contribuyendo al desarrollo de un cuadro grave incluso la muerte del paciente. (2,27,52,57)
- **IL-8:** Citocina con función quimiotáctica, activa a los neutrófilos, el cual es su principal blanco; además de estimular la fagocitosis, como también promover la angiogénesis. (57)
- **IL-10:** Induce inmunosupresión, se eleva en pacientes graves, por lo que es considerado un predictor de gravedad. (57)
- **IL-13:** Elemento importante para la activación del síndrome de activación de macrófagos. (57)



- **IL-18:** Estimula síntesis del IFN, activación de neutrófilos, células endoteliales y angiogénesis. (57)
- **TNF- α :** Proteína transmembranal liberada al detectar un proceso infeccioso; juega un papel fundamental en la homeostasis inmunológica así como modular la función celular; además alerta al sistema inmune mediante la activación de células inmunitarias, aumentando la liberación de citocinas, quimiocinas, eicosanoides y promover la muerte celular tanto de las células epiteliales alveolares del pulmón como de las células endoteliales lo que compromete la integridad del lecho microvascular pulmonar y de la barrera entre las células alveolares y los capilares provocando fugas vasculares y edema alveolar; sin embargo, niveles elevados de esta citocina conducen a un daño pulmonar local, disminuir la respuesta celular a la insulina causando defectos en las rutas glucometabólicas en el organismo y así contribuir a la falla multiorgánica. (24)

Los **macrófagos alveolares** participan en la defensa inmunológica en los pulmones como primera línea, su activación conduce a la liberación de citocinas proinflamatorias que inician una respuesta inflamatoria, entre las citocinas secretadas tenemos a la IL-1 β , IL-6, TNF- α , IFN- γ cuya acción es la limitación de la dispersión de la infección viral, inhibiendo la replicación del SARS-CoV-2; además estimula la respuesta inmunológica adaptativa; también secretan quimiocinas como IL-8, proteína quimioatrayente de monocitos 1, cuya acción es el aumentar la permeabilidad vascular, extravasación de los monocitos para transformarlos en macrófagos, extravasación de neutrófilos y células



dendríticas encargados del control de la replicación y diseminación del virus en etapas tempranas y amplificación de la inflamación; además de esta respuesta otra de las funciones de los macrófagos alveolares es la de promover la solución de la respuesta defensiva y la reparación de los tejidos a través de la producción de citocinas antiinflamatorias como el TGF- β e IL-10; investigaciones señalan que los macrófagos alveolares que expresen en su membrana receptores ECA2, están asociados a una mayor secreción de IL-6 y su liberación en los órganos linfoides secundarios podrían señalar apoptosis en linfocitos adyacentes, así provocar en parte linfopenia vista en las personas infectadas con COVID-19. (2,27,52,57)

Los **Neutrófilos**, son las células que se presentan en primer lugar frente a una respuesta inflamatoria; su capacidad fagocítica inicia tras liberar cantidades grandes de trampas extracelulares de neutrófilos (NET) y especies reactivas de oxígeno; los NET incitan a que los macrófagos produzcan IL-1 β y esta interleucina a su vez promueva la producción de más NET mediante una retroalimentación positiva inflamatoria no capaz de controlarse en aquellos pacientes críticos; además la IL-1 β también promueve una mayor secreción de IL-6; otra función que cumple los NET son las de activar plaqueta para servir de nicho de adhesión para los eritrocitos y finalmente formar trombos; por lo que algunas investigaciones informaron que pacientes críticos de COVID-19 internados en UCI presentaron mayores cantidades de NET en comparación a los pacientes graves que no ingresaron a la UCI, sugiriendo la importante participación de los neutrófilos en respuestas exacerbadas del sistema inmune ante el SARS-CoV-2. (24)



Los Linfocitos natural killer, son aquellos linfocitos que tienen la función eliminar como primera línea defensiva a todo patógeno o célula infectada por el virión; dicha acción se ve alterada por un ambiente inflamatorio exacerbado con IL-6 e IL-10 provocando una respuesta inadecuada por parte de las células NK en el tejido pulmonar; perjudicando así el eliminar al virus y provocar un estado denominado como «exhausto» de las células NK. (24)

La respuesta inmunitaria innata eficaz, limitada en el tiempo es útil al momento de detener la infección, sin embargo una respuesta inmunitaria innata ineficaz irá acompañada de una carga viral elevada, exacerbación de la respuesta inflamatoria mediada por un proceso inflamatorio inespecífico desencadenando una tormenta de citoquinas (2,27,52,57). Entonces la forma de activarse inicialmente el sistema inmune innato, determinara el grado de respuesta al SARS-CoV-2; si resulta ser moderada, se desarrollará una respuesta eficaz del INF- γ , lo que llevará a cabo una inflamación moderada con el que erradicará las células afectadas por el virus, así como la posterior reparación del daño; sin embargo, si la respuesta del INF es insuficiente y tardía, el virus causa un gran daño tisular, y si la respuesta de la inflamación es desproporcionada, generaran un estado de hiperinflamación local, lo cual trae como consecuencia una activación del sistema inmune adaptativo desproporcionada. (58)

Además, del estado inflamatorio, el factor tisular activado en los neutrófilos, células endoteliales y macrófagos, activa cascada de coagulación en los pulmones y como resultado de ello la formación de trombos microcirculatorios, la cual puede ser causa de muerte por esta

enfermedad. Por lo que esta respuesta inmune exagerada resultaría ser el punto de la fisiopatología en la enfermedad grave por COVID-19, y causa del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, y su evolución a choque séptico y falla orgánica múltiple, con la subsecuente muerte del paciente.
(2)

Respuesta Inmune adaptativa frente al SARS-CoV-2:

Comprende a la respuesta celular contra las proteínas estructurales y no estructurales del virión, la respuesta humoral que va dirigida contra la superficie del virión; ocurren entre la primera y la segunda semana después de la aparición del síntoma. (59) El microambiente de citoquinas sintetizada por las células que presentan los antígenos dirige la forma de respuesta de las células T; por un lado, la respuesta celular está respaldado por linfocitos T citotóxicos, por otro lado, la respuesta humoral está respaldado por células T helper (CD4+). (59)

Los **linfocitos**, son células del sistema inmunitario participantes en la respuesta innata y adaptativa, estos están presentes en la sangre y linfa; el tipo B de los linfocitos esta producida en la médula ósea y el tipo T en el timo (órgano linfoide); la acción de los linfocitos esta mediada por la producción selectiva de citocinas e IFN- γ (24). En pacientes con evolución desfavorable se demostrado una linfopenia acentuada que sería proporcional a la elevación de los niveles de IL-6, la cual resulta de varios factores entre ellos la destrucción de linfocitos inducida por los virus, mediante piroptosis estimulado por niveles elevados de IL-6, IL-10 y TNF; por agotamiento de la respuesta con activación de receptores inhibidores o la migración a los lugares donde tiene lugar la respuesta inflamatoria;



además, niveles altos de IL-6 puede suprimir la activación normal de las células T, lo que contribuye aún más a la linfopenia; y la comunidad más afectada de linfocitos fue los CD4+, en cambio los CD8+, células NK, linfocitos B y linfocitos T reguladores tuvieron menor afectación disminuyendo en menor medida. (60)

Respuesta celular: Mediada principalmente por los linfocitos tipo T CD8+ encargadas de destruir directamente toda célula infectada por el virus; sin embargo, esta acción podría ser bloqueada por el exceso de la producción de IL-6 durante la tormenta de citoquinas, principalmente al inhibir la acción del IFN γ . (59)

Además de la población CD8+, los linfocitos T CD4+ cumplen un rol fundamental en controlar al virus, mediante la formación de la respuesta humoral con el fin de neutralizar al virus. (52)

Respuesta Humoral: La respuesta humoral se base fundamentalmente en la producción de anticuerpos neutralizantes que destruirán a las células infectadas especialmente en los pulmones, acción mediada a través de la unión del anticuerpo a proteínas de la superficie del virus, de tal manera previniendo su unión del virus a su receptor y la subsiguiente internalización; a su vez promueven la lisis del virus al opsonizarlos y activar la vía del complemento. (52,59)

Los anticuerpos generados por los linfocitos B contra la proteína S del virus, son la inmunoglobulina M (IgM) quien es producida a inicios de la infección, según un estudio este se produciría a partir de los 7 días de iniciado los síntomas solo en un 40% de los pacientes y a partir del día 15



en el 94.3% de la población estudiada; mientras que la inmunoglobulina G (IgG) a partir del día 15 estaría presente solo en 79.8% de la población estudiada. (27,59,61)

Por ende, particularmente en esta infección se ha notado que en algunos pacientes infectados ambos anticuerpos tienden a aparecer casi simultáneamente; a diferencia de otras infecciones causada por virus donde los anticuerpos IgM aparecen semanas antes que los anticuerpos IgG. (25)

Pese a que los anticuerpos son importantes al momento de controlar la infección, se han evidenciado casos de títulos altos de anticuerpos IgG en pacientes infectadas con enfermedad grave, así pues, los complejos inmunes IgG contra la proteína S del virus, aumentarían el ingreso del virión a la célula y su posterior replicación; lo que postularía que una respuesta sólida mediada por los anticuerpos IgG no necesariamente sería un indicador de inmunidad protectora. (25,52)

Tras la recuperación de la infección, la inmunidad humoral sigue cumpliendo un papel importante evitando reinfecciones a corto plazo. (52)

Desregulación de la respuesta inmunitaria: Este fenómeno es particularmente frecuente entre las personas mayores, y aquellas con comorbilidades, y es más común en hombres que mujeres. En estos individuos, tanto la respuesta inmune innata como la adaptativa están comprometidas, lo que lleva a un desequilibrio y una incapacidad para autorregularse. En consecuencia, esto crea un círculo vicioso en el que las células y moléculas inflamatorias se multiplican, inundando los pulmones



y desencadenando una tormenta de citoquinas que puede ser fatal para el paciente. (24, 60)

Mecanismo de evasión: Una característica importante del coronavirus es su facultad para evitar la respuesta inmunitaria; al inhibir o retrasar la síntesis de IFN tipo I mediada por las proteínas no estructurales nsp1 y nsp3 del virus, también induce la apoptosis de las células T, generando linfopenia; con lo que permitirían así una mayor replicación viral y daño celular. (52)

2.2.2.7. Fisiopatología del COVID-19

La infección causada por el SARS-CoV-2; afecta preferentemente vías respiratorias inferiores, pudiendo causar además inflamación sistémica generalizada y trombosis en diferentes órganos en caso de cuadros severos. La fisiopatología de esta enfermedad se da como resultado de la interacción de dos procesos: (62)

- Efecto citopático directo: Dominante en las etapas iniciales de la enfermedad.
- Respuesta inflamatoria desregulada del huésped: Dominante en etapas finales de la enfermedad. (62)

Estos procesos fisiopatológicos se superponen y dan como resultado fenotípicamente una evolución en 3 etapas: (62)

- Estadio I (fase temprana): Se da durante la fase de replicación viral, condicionada por activación de la respuesta inmune de tipo innata y el efecto citopático directo; esta fase es caracterizado por la presencia de



síntomas leves, pudiendo estar acompañado de elevación del Dímero-D y LDH, y linfopenia. (62)

- Estadio II (fase pulmonar): Se da por la actividad de la respuesta inmunitaria adaptativa, así como la activación de la cascada inflamatoria capaz de ocasionar daño tisular empeorando la afección respiratoria y que finalmente condiciona a una insuficiencia respiratoria aguda; además en esta fase se asocia a un empeoramiento de linfopenia, así como una elevación marcada del PCR. (62)
- Estadio III (fase hiperinflamatoria): Producto de la respuesta inmunitaria desregulada que condiciona a la tormenta de citoquinas; este estadio está caracterizado por una falla multiorgánica fulminante además de empeorar el compromiso pulmonar. (62)

Esta respuesta inmunitaria desregulada presenta una fase de inmunosupresión luego de la proinflamatoria, y se caracteriza por el agotamiento funcional de linfocitos periféricos dando lugar a una linfopenia, en especial los linfocitos T CD4 y CD8, esta condición asoció a mayor riesgo de contraer de manera secundaria una infección bacteriana. (62)

Tormenta de citoquinas: Dentro el SARS-CoV-2 en la célula huésped; genera una elevada producción de proteínas virales que provocan estrés celular, las cuales muchas veces terminan en apoptosis de la célula, y además se inicia la activación y migración de neutrófilos, así como la cascada de citoquinas. Los linfocitos T activados por las citoquinas, una vez llegados al intersticio del órgano; el tipo CD4 empieza a secretar de manera descontrolada IL-6 y factor estimulante de colonias de



granulocitos y macrófagos (GM-CSF); a su vez el tipo CD8 secreta constantemente GM-CSF; esta elevación de GM-CSF recluta mayor cantidad de células inflamatorias que potencian la secreción de GM-CSF y de IL 6, finalmente resultando en una migración de enormes cantidades de células inmunitarias y a nivel local una liberación exagerada de citoquinas; que posteriormente generan el daño tisular inflamatorio, pudiendo llegar a inducir estados de fibrosis. (62)

Hipercoagulabilidad y endotelio patía: Los estados de trombosis microvascular y macrovascular, esta mediado por el tropismo del virus sobre los receptores ECA2 ubicados en endotelio de las arterias, venas, células musculares lisas arteriales; así la hipoxia provoca vasoconstricción disminuyendo el flujo sanguíneo, de esta manera aumenta el daño endotelial; lo que generaría inflamación y disfunción de la microvasculatura, alterando el flujo vascular y liberación del factor Willebrand quien inicia la adhesión, activación de las plaquetas; así iniciando una cascada de coagulación y su posterior formación de trombos. (62)

Alteraciones metabólicas y endocrinológicas: Los efectos devastadores de la infección por SARS-CoV-2 se atribuyen actualmente a alteraciones en las vías glucometabólicas y a la desregulación hormonal, impulsadas principalmente por la sobreexpresión del factor 1 inducido por hipoxia (HIF-1). Esta sobreexpresión conduce a un cambio metabólico dependiente de la glucólisis, lo que promueve una mayor proliferación celular y síntesis de citocinas en diversas células y tejidos. Los niveles insuficientes de ATP en condiciones hipóxicas contribuyen aún más a la



remodelación metabólica, lo que resulta en una mayor actividad glucolítica en las células inmunes, pulmonares, nerviosas y hepáticas. En consecuencia, esto desencadena hiperglucemia, hipercoagulabilidad, disfunción endotelial, trombosis y producción excesiva de citocinas inflamatorias, lo que en última instancia progresa a condiciones críticas como insuficiencia orgánica múltiple y posible muerte. La aparición de hiperglucemia puede atribuirse a un aumento de la resistencia a la insulina, causada por una mayor secreción de hormonas contrarreguladoras como el glucagón, la GH y los glucocorticoides. Estas hormonas desempeñan un papel en la regulación del metabolismo de los carbohidratos al promover la gluconeogénesis y la glucogenólisis. Además, la presencia del SARS-CoV-2 altera la señalización de la insulina y altera la función de las células beta, lo que provoca niveles elevados de glicemia. Como resultado, es probable que los pacientes con esta infección viral experimenten hiperglucemia, especialmente en un estado de hipoxia persistente. Estas condiciones se han relacionado con el desarrollo de diabetes de nueva aparición, daño a los cardiomiocitos y otros problemas cardíacos que contribuyen al deterioro pulmonar. Además, también se ha observado en pacientes con COVID-19 lesión renal aguda y reducción del metabolismo de la glucosa en el cerebro. (63)

2.2.2.8. Manifestaciones clínicas

Tras un periodo de incubación medio de 3 a 6 días (rango de 1.3 a 11.3), se da el inicio a las manifestaciones clínicas; y entre los más prevalentes son la cefalea en un 66,6%, astenia en un 66,6%, tos en un 54,7%, sensación de alza térmica en un 52.8%, dolor de garganta en un



50%, dificultad para respirar en un 48,1%; además en menor proporción la somnolencia y sudoración nocturna con un 11,1% de frecuencia. (63)

En términos de gravedad la infección por COVID-19 se puede presentar desde un cuadro asintomático hasta casos severos: (63)

- Forma asintomática: Se consideran aquellos casos con una prueba RT-PCR positivo, pero sin clínica aparente ni cambios imagenológicos; durante esta etapa la respuesta inmune es limitada; sin embargo, los individuos son altamente infecciosos. En algunas formas asintomáticas algunos individuos demostraron presentar la llamada hipoxemia silenciosa, que consiste en una discordancia entre la saturación de oxígeno sanguíneo anormalmente baja y la ausencia de síntomas de dificultad respiratoria, por lo que este grupo de pacientes deberían ser considerados de riesgo importante debido a que la mortalidad en este grupo fue mucho mayor. (63)
- Forma leve: Estuvieron presentes en pacientes jóvenes y sin comorbilidades que se caracterizan por presentar; dos de las siguientes manifestaciones: astenia, cefalea, tos, malestar general, congestión nasal y dolor de garganta. (64)
- Forma moderada o no hipoxémica: Se caracteriza por presentar síntomas de neumonía leve acompañado de otros signos o síntomas que puede ser dificultad respiratoria o disnea, saturación de oxígeno < 95%, frecuencia respiratoria >22 respiraciones por minuto, desorientación, confusión. (62, 64)
- Forma severa o hipoxémica: Se presentan como una neumonía grave e hipoxemia (SpO₂ <92%); caracterizados por signos de dificultad



respiratorio como uso de músculos accesorios, aleteo nasal, respiración con desbalance toraco-abdominal, además de alteraciones en los parámetros ventilatorios como una $\text{PaCO}_2 < 32 \text{ mmHg}$, $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ o $\text{PaFi} < 300$; estos últimos eran necesarios ser tratados en UCI y con asistencia respiratoria mecánica. (62, 64)

- Forma crítica o falla multiorgánica: Caracterizado por dificultad respiratoria aguda, acompañado de shock, defectos de coagulación, encefalopatía, lesión renal aguda, insuficiencia cardíaca; los que requieren ser tratados en UCI y con asistencia respiratoria mecánica. (62, 65)

Los factores que determinan la gravedad de presentación son la sobrecarga viral, la presencia de comorbilidades, la edad del paciente, el sexo, así como los genes y etnia (63). Un metaanálisis mostró que el sexo masculino tiene mayor riesgo de presentaciones más graves debido a que en esta población el endotelio de los vasos pulmonares se encuentran niveles más altos de receptores ECA2 (40); estudios reportaron que las poblaciones hispanas y afroamericanas tenían mayor riesgo de desarrollar cuadros más graves en comparación a otras poblaciones esto se debería por la falta de atención médica lo que puede aumentar la exposición potencial al SARS-CoV-2 y transmisión comunitaria y retrasar el tiempo desde la aparición de los síntomas hasta la hospitalización; (45) en cuanto a los genes vinculados con la gravedad en la infección por SARS -CoV-2 se menciona que los polimorfismos de los genes HLA, del polyQ del receptor de andrógenos y factor ABO promueven mayor susceptibilidad, así



también genes ECA2 y TMPRSS2 intervienen en el ingreso y expansión del virus. (41)

Algunas formas críticas comenzaron con síntomas leves que luego empeoraron, y algunos fueron asintomáticos que progresaron a un SDRA o insuficiencia orgánica múltiple de manera repentina, como era el caso de los pacientes con neumonía silenciosa que solo se presentaban en un inicio con fiebre y alguna otra manifestación que no fue de gravedad. (63,65)

Además de las manifestaciones anteriormente mencionadas, el SARS-CoV-2 puede afectar otros órganos y provocar signos o síntomas extrapulmonares, entre ellas tenemos a: (63)

- Manifestaciones cardiovasculares: Producto de la afectación de los receptores ECA2 del tejido cardiaco; entre estas manifestaciones tenemos a las palpitaciones, dolor de pecho, arritmias cardiacas como la fibrilación auricular paroxística, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio isquémico tipo II (producto de la hipoxia del SDRA), miocardiopatía de Takotsubo (por el estrés excesivo de la enfermedad). (66)
- Manifestaciones gastrointestinales: Producto de la invasión del virus en los receptores ECA2 del epitelio esofágico, así como también de la capa mucosa del estómago y del intestino delgado; se presentan con frecuencia en casos leves a moderados; estos síntomas incluyen la diarrea en un 75%, anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal y dolor epigástrico. (67)



- Manifestaciones renales: Entre estas se tiene la proteinuria, hematuria, y una de las más importantes fue la lesión renal aguda, presentes sobre todo en casos graves, resultado de la tormenta de citoquinas que afecta la función renal. (68)
- Manifestaciones neurológicas: Producto de la invasión del virus en los receptores ECA2 en el tejido cerebral; estas manifestaciones pueden clasificarse en síntomas centrales como cefalea, pérdida del olfato, pérdida del gusto, mareos, insomnio y síntomas periféricos como oftalmoplejía, neuropraxia, ataxia, pérdida del reflejo tendinoso, síndrome de Guillain-Barré. (69,70)
- Manifestaciones psiquiátricas: Producto de la cuarentena y el aislamiento; entre los más frecuentes son la ansiedad, depresión, alteraciones del sueño, desordenes alimentarios, fobias y somatizaciones; incluso algunos presentaron psicosis e ideación suicida. (71)
- Manifestaciones dermatológicas: Se debió al efecto directo del SARS-CoV-2 en la capa basal de la piel que contiene receptores ECA2; entre las manifestaciones tenemos el enrojecimiento maculopapular, eritema y erupción cutánea. (63)
- Manifestaciones oculares: Enrojecimiento, sensación de ardor en los ojos, conjuntivitis. (63)
- Manifestaciones endocrinológicas: Alteraciones de la función tiroidea, cetoacidosis diabética, insuficiencia suprarrenal secundaria. (63)



- Manifestaciones en el sistema reproductor masculino: Dolor testicular, producto de la invasión del virus en el tejido testicular, priapismo. (63)
- Manifestaciones musculoesqueléticas: Dolores musculares y óseos generalizados. (63)

Caso sospechoso: Se considera a todo paciente que presenta dos o más síntomas los cuales pueden ser dificultad respiratoria, tos, congestión nasal, fiebre o dolor de garganta; y con antecedente de contacto directo con un caso COVID-19 confirmado dentro de 14 días anteriores de comenzado los síntomas. (64)

2.2.2.9. Pruebas Diagnósticas de Detección del SARS-CoV-2

Las pruebas diagnósticas demostraron ser cruciales al momento de confirmar el diagnóstico clínico en pacientes con síntomas compatibles de COVID-19, independiente si estén o no vacunados; de esta manera proceder con el manejo terapéutico de los casos confirmados, además de entender la velocidad y alcance de la transmisión; con el fin de establecer medidas de control de salud pública. (72)

La primera fase de la importancia del diagnóstico que se dio a inicios de la pandemia fue identificar casos en personas asintomáticas y sintomáticas; posterior en una segunda fase varios meses después de haber iniciado la pandemia cuando se conocía que la transmisión del virus en un 20% se atribuía a personas asintomáticas o presintomático, se desarrollaron programas de control con el fin de frenar las cadenas de transmisión, por medio de la ampliación de pruebas, rastreo, aislamiento

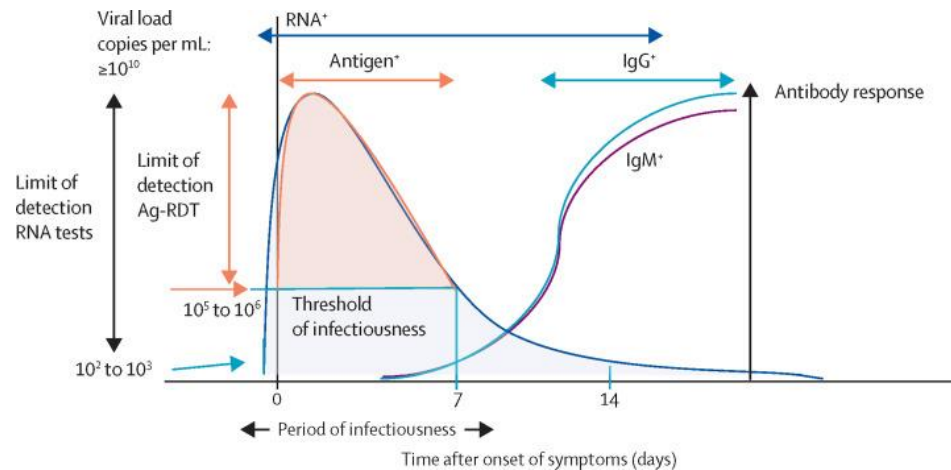


de contactos; la tercera fase de la respuesta frente a la pandemia se produjo cuando la infección por SARS-CoV-2 estuvo bajo mayor control, así los países empezaron a encontrar formas de reabrir las economías, así como reintroducir las reuniones u eventos sociales; esto porque las pruebas rápidas ayudarían a rastrear y poder aislar los infectados y de esa manera interrumpir las cadenas de transmisión. (72,73)

En respuesta a la pandemia del COVID-19, científicos han elaborado una gran cantidad de pruebas diagnósticas; de las cuales 3 grandes grupos son los más relevantes tanto para el manejo del paciente como el control de la pandemia; estas son: 1) pruebas moleculares o de amplificación de ácidos nucleicos, 2) pruebas antigénicas que detectan proteínas del virus y 3) las pruebas serológicas que detectan en el huésped anticuerpos contra la infección (72). Estas pruebas se toman dependiendo la dinámica viral del paciente infectado y tienen un tiempo óptimo para implementarlas, ver figura 3.

Figura 3.

Representación de la dinámica viral en un paciente sintomático infectado por SARS-CoV-2, además se visualiza el periodo óptimo para implementar los distintos tipos de prueba.



Fuente: “Diagnóstico de la COVID-19: pasar de la respuesta a la pandemia al control”, por Rosanna W Peeling y col. (72)

Prueba molecular o RT-PCR: Prueba diseñada para identificar el material genético (ARN) del SARS-CoV-2; cuya muestra es adquirida a través del hisopado nasal o nasofaringe con el fin de tomar muestra de secreción de la parte posterior de la nariz principalmente porque en esta zona se puede detectar altas concentraciones de virus independientemente de la presentación clínica; los resultados pueden tardar entre 1 a 3 días, incluso más en zonas donde se presenten atrasos para el procesamiento (72,74). Esta prueba resulta ser la más sensible y específica de las elaboradas, para diagnóstico de la infección activa, al detectar secuencias del genoma del SARS-CoV-2; por lo que resultados falsos negativos o falsos positivos son raros. La prueba molecular se realiza en pacientes con síntomas compatibles de COVID-19, y el mejor momento para tomar son las 2 primeras semanas desde que apareció el primer síntoma; sin embargo,



el ARN viral puede ser detectado incluso 6 días antes de la aparición de síntomas, y ser indetectables 2 semanas después del inicio de los síntomas aproximadamente (72). El inconveniente de esta prueba durante la pandemia, fue el que a muchos países les resultó difícil el ampliar las pruebas moleculares; principalmente producto del poco personal capacitado para el procesamiento de la muestra, así como los altos costos que resultaba del procesamiento y la competencia por los reactivos al momento de adquirirlos. (72)

Prueba antigénica: Prueba que detecta proteínas del SARS-CoV-2 (Ag-RDT) y están disponibles como pruebas de alto rendimiento que pueden leerse visualmente o mediante instrumentos; la muestra se obtiene a través de un hisopado nasal o nasofaringe con el fin tomar muestra de secreción de la parte posterior de la nariz; los resultados pueden ser proporcionados en 15 a 20 minutos; siendo así un medio alternativo de detección casos, por lo que permitiría sin demoras rastrear y aislar contactos, de tal manera interrumpir una mayor transmisión de la enfermedad (72,75). Personas con clínica compatible de COVID-19 tendrían una alta probabilidad de dar positivo a la prueba y no requeriría una prueba de confirmación; sin embargo, el resultado se considera preciso siempre y cuando la prueba se haya tomado siguiendo las instrucciones detenidamente (72). El inconveniente de la prueba es la alta posibilidad de tener resultados falsos negativos, lo que significaría que es posible que una persona tenga COVID-19 y tener un resultado negativo, por lo que el responsable de la atención podría recomendar una prueba molecular con el fin de corroborar el diagnóstico; este inconveniente resulta porque esta



prueba tiene un límite de detección de solo $10^5 - 10^6$ copias/ml del genoma en comparación de $10^2 - 10^3$ copias/ml de las pruebas moleculares; sin embargo se ha demostrado que una carga viral menor a 10^6 /ml es poco probable en transmitir el virus, lo que resultó en una herramienta de gran utilidad para clasificar a los individuos con mayor posibilidad de contagiar el virus. (76,77)

Prueba serológica: Detecta los anticuerpos IgM e IgG contra el SARS-CoV-2; algunas pruebas reportan solo el total de anticuerpos y otras pueden detectar aisladamente IgM y/o IgG; la obtención de la muestra puede ser de sangre capilar obtenida del dedo o muestras de suero y plasma provenientes de sangre venosa; los resultados pueden ser proporcionados en 15 a 20 minutos y los resultados podrían ser interpretados como muestra la tabla 1. (72,74)

Los anticuerpos IgM son detectables en sangre pasado una semana de la infección y persisten durante 2 a 3 semanas, mientras los anticuerpos IgG aparecen generalmente después de la segunda semana de infección y persisten en el tiempo. (72,74)



Tabla 1.

Resultados de la IgG, IgM o ambos; según momento de infección y estado de inmunidad.

IgM	IgG	Interpretación
-	-	Infección en fase muy precoz o paciente no infectado.
+	-	Infección aguda
+	+	Infección aguda con mayor tiempo de evolución
-	+	Infección pasada

Fuente: Adaptado de Mamiko Onoda y col. (78).

La sensibilidad y especificidad son atributos fundamentales de una prueba, y el diagnóstico oportuno de un paciente dependerá de la calidad para recolectar la muestra, la interpretación de los resultados; también resulta de importancia al momento del muestreo con relación a la etapa de la infección (72), como se muestra en la tabla 2.

Tabla 2.

Escenario clínico de las pruebas diagnósticas que detectan el SARS-CoV-2 en pacientes con COVID-19 o síntomas similares, así como sus ventajas y desventajas.

Tipo de prueba	Objetivo	Ventajas	Desventajas
Desde inicio de síntomas hasta 2 semanas posteriores			
Prueba molecular (por hisopado nasal o nasofaríngeo)	Detectar ARN viral (prueba de elección)	Prueba más sensible y específica de confirmación diagnóstica	De costo alto; los resultados tardan entre 24 a 48 horas.
Prueba antigénica (por hisopado nasal o nasofaríngeo)	Detecta proteínas del virus (ideal si no se dispone de prueba molecular)	Resultados rápidos entre 15 – 20 minutos, más económico y rápido de elaborar.	Prueba no tan sensible como la molecular, es difícil garantizar la calidad.
Mayor de 2 semanas después del inicio de los síntomas			
Prueba molecular	Establecer un diagnóstico tardío o retrospectivo, a través del uso de pruebas de anticuerpos siempre que la molecular y antigénica son negativas.	La prueba de anticuerpos puede dar resultados entre 15 – 20 minutos.	Prueba con poca específica y podría provocar falsos positivos.
Prueba antigénica			
Prueba de anticuerpos (detecta inmunoglobulinas IgM o IgG)			
Paciente con resultados persistentemente negativos en sus pruebas, sin embargo, existe un alto grado de sospecha basada en la presentación clínica o imagenológicos (por ejemplo, TEM de tórax)			
Prueba molecular o antigénica, usando muestra del tracto respiratorio inferior (esputo, lavado bronqueoalveolar) y una prueba de anticuerpos.	Confirmar el diagnóstico clínico; esto porque la carga viral persiste más tiempo en el tracto respiratorio inferior.	Permite confirmar el diagnóstico clínico siempre que la muestra sea obtenida del tracto respiratorio inferior.	La prueba de anticuerpos puede ser inespecífica y provocar resultados negativos falsos.

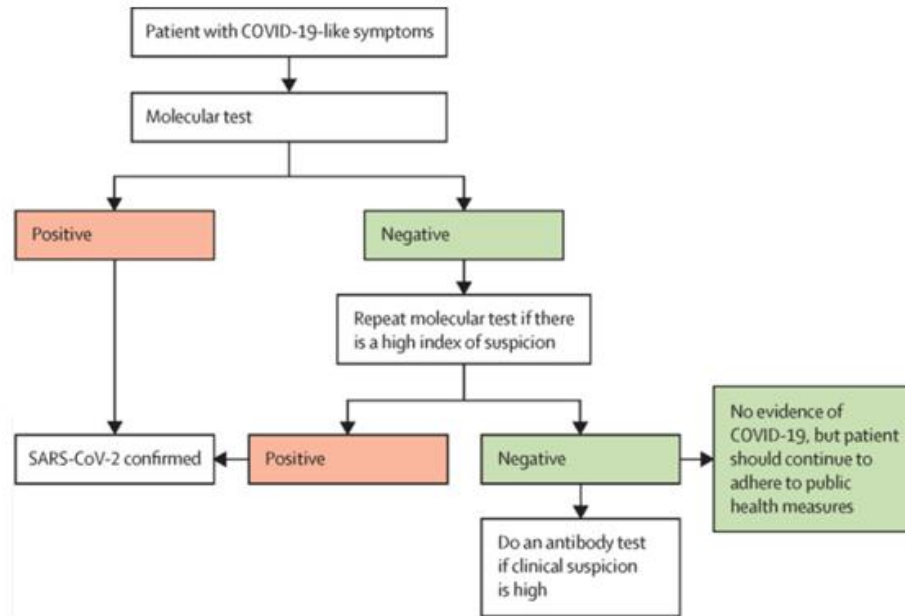
Fuente: Adaptado de Rosanna W Peeling y col. (72)

Algoritmo diagnóstico en pacientes con sospecha de COVID-19

o síntomas similares: Ver figura 4 y 5.

Figura 4.

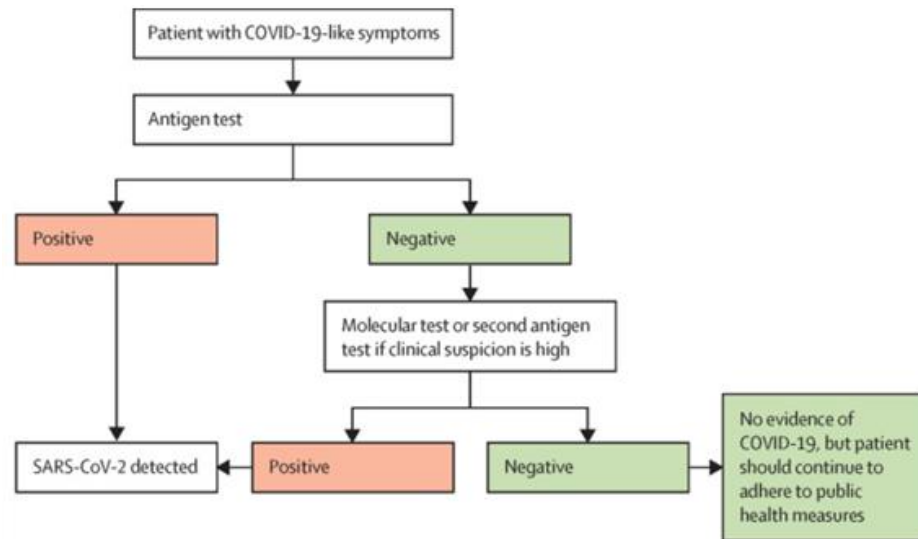
Algoritmo diagnóstico en pacientes con sospecha de COVID-19 o síntomas similares, siempre que la prueba molecular sea disponible de manera inmediata.



Fuente: Extraído de W Peeling y col. (72)

Figura 5.

Algoritmo diagnóstico en pacientes con sospecha de COVID-19 o síntomas similares, siempre que la prueba molecular no esté disponible de manera inmediata o el diagnóstico sea necesario confirmarlo inmediatamente.



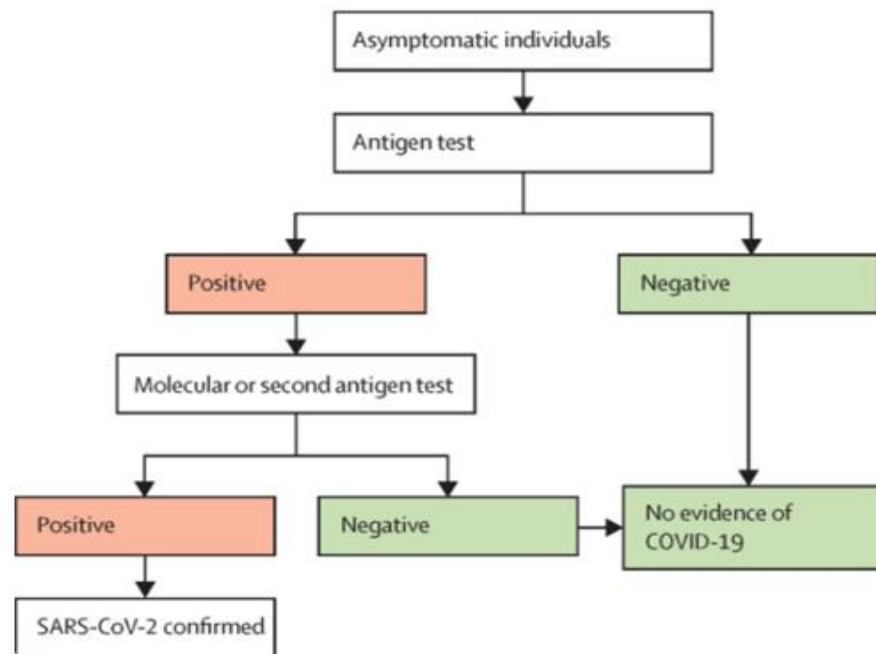
Fuente: Extraído de W Peeling y col. (72)

Algoritmo diagnóstico en individuos asintomáticos: Ver figura

6.

Figura 6.

Algoritmo diagnóstico en individuos asintomáticos, que tuvieron contacto con pacientes con sospecha de COVID-19 o síntomas similares.



Fuente: Extraído de W Peeling y col. (72)

2.2.2.10. Alteraciones laboratoriales

Las alteraciones laboratoriales en pacientes con COVID-19 se llegan a presentar en algunos al momento de la admisión; entre los más frecuentes observados son el recuento de linfocitos disminuido (linfopenia) que se presentaba hasta en un 64.5% de la población estudiada y el aumento del recuento de neutrófilos (neutrofilia) producto de la respuesta celular exagerada, tormenta de citocinas y el estado hiperinflamatorio; además se presentaron alteraciones como la trombocitopenia, prolongación del tiempo de protrombina, dímero D aumentado, lactato deshidrogenasa aumentado; así como otras menos frecuentes que son el aumento del aspartato aminotransferasa, creatina quinasa y creatinina. (79,80)



Algunos indicadores como la trombocitopenia, alteración de los tiempos de coagulación; se relacionaban a infecciones más severas que conllevarían a la sepsis o coagulación intravascular diseminada. (80)

Biomarcadores inflamatorios: Su determinación son útiles al momento de identificar las formas más graves de COVID-19; entre estos tenemos: (80)

- Proteína C reactiva (PCR): Molécula producida en el hígado, inducida por la IL-6; considerado como reactante de fase aguda inespecífica; lo que lo hace biomarcador sensible de inflamación y daño tisular. (80)
- Procalcitonina: Prohormona precursor de la calcitonina, cuyos valores se encuentran elevados en pacientes con shock séptico y disfunción orgánica. (80)
- Ferritina: Mediador de la desregulación inmunológica quien contribuye a la tormenta de citocinas, especialmente los casos de hiperferritinemia extrema; debido a sus efectos proinflamatorios directos e inmunosupresores.(80)
- Lactato deshidrogenasa: Enzima glucolítica citoplasmática encontrada en la mayoría de tejidos; sus valores elevados expresan generalmente daño tisular. (80)

Índice neutrófilo/linfocito: Biomarcador que proporcionaría una vista rápida de la extensión del proceso inflamatorio de manera subclínica, el cual es accesible y económico, que resulta al dividir el valor absoluto de neutrófilos sobre el valor absoluto de linfocitos. Su principal desventaja de este parámetro es la necesidad de obtener puntos de corte, debido a que

pueden variar de una población a otra; en las alteraciones del ratio se da en pacientes graves y es independiente de sus factores de riesgo. Este biomarcador ha demostrado ser importante al momento de valorar el estado inflamatorio sistémico del paciente, resultando ser un marcador de gravedad confiable en enfermedades agudas y crónicas como cáncer, hepatitis, diabetes y enfermedades infecciosas (8,81). Varios estudios asociaron el INL como valor pronostico temprano de severidad y mortalidad. (9,82,83)

Sus valores normales varían según edad y sexo; sin embargo, estos oscilan entre 1 y 3 (ver tabla 3), los cuáles suelen aumentar en condiciones en la que el individuo es expuesto a un estado inflamatorio (84). Algunos investigadores concluyeron que en pacientes COVID-19 un valor por encima de 3.13 se asociaba a un desenlace menos favorable. (7,85,86)

Tabla 3.

Valores normales del índice neutrófilo/linfocito en población adulta; según edad y sexo.

Edad	Valor índice neutrófilo/linfocito	
	Sexo	
	Masculino	Femenino
<40 años	1.57 ± 0.65	1.81±0.79
40 – 49 años	1.69 ± 0.78	1.77±0.68
50 – 59 años	1.75 ± 0.61	1.50±0.61
≥ 60 años	1.76 ± 0.64	1.53±0.65

Fuente: Adaptada de Moosazadeh M. y col. (84)

2.2.3. Marco Conceptual

Índice neutrófilo/linfocito: Biomarcador que proporcionaría una vista rápida de la extensión del proceso inflamatorio de manera subclínica, el cual es accesible y económico, que resulta al dividir el valor absoluto de neutrófilos sobre el valor absoluto de linfocitos. Su principal desventaja de este parámetro es la necesidad de obtener puntos de corte, debido a que pueden variar de una población a otra; en las alteraciones del ratio se da en pacientes graves y es independiente de sus factores de riesgo.

Sensibilidad: Definida como la capacidad de un método o modelo de prueba diagnóstica para identificar aquellos individuos diagnosticados correctamente con la condición o enfermedad, con el fin de clasificar a un individuo como enfermo. Su valor se determina del cociente entre el número personas enfermas con resultado positivo a la prueba, respecto al número total de enfermos que dieron positivo y negativo a la prueba (87,88); ver tabla 4.

Especificidad: Definida como la capacidad de un método o modelo de prueba diagnóstica para identificar aquellos individuos diagnosticados correctamente con ausencia de la condición o enfermedad, con el fin de clasificar a un individuo como libre de enfermedad (sano). Su valor se determina del cociente entre el número de personas enfermas con resultado negativo sin presencia de enfermedad, respecto al total de personas que dieron positivo y negativo a la prueba cuando no tienen la enfermedad (87,88); ver tabla 4.

Valor predictivo positivo y valor predictivo negativo: Los valores predictivos positivos y negativos, estiman la posibilidad de que la prueba diagnóstica ofrezca un diagnóstico correcto. (87,88)

- **Valor Predictivo Positivo (VPP):** Informa sobre cuántos de los resultados positivos son verdaderos positivos, ver tabla 4; en otras palabras, se considera aquel porcentaje de pacientes positivo a la prueba padeciendo realmente la enfermedad; si dicho valor obtenido es lo más cercano a 100 sugiere que la prueba estaría funcionando también como el "estándar de oro". (87,88)
- **Valor Predictivo Negativo (VPN):** Informa que porcentaje de los resultados negativos son verdaderos negativos, ver tabla 4; en otras palabras, el porcentaje de pacientes negativos a la prueba que no están enfermas; si el valor obtenido es lo más cercano a 100 sugiere que la prueba estaría funcionando también como el "estándar de oro". (87,88)

Tabla 4.

Fórmulas que determinan sensibilidad, especificidad, VPP y VPN.

	Enfermedad presente	Enfermedad ausente
Prueba positiva	A (verdaderos +)	B (falsos +)
Prueba negativa	C (falsos -)	D (verdaderos -)
Sensibilidad	= $A / (A + C)$	
Especificidad	= $D / (B + D)$	
VPP	= $A / (A + B)$	
VPN	= $D / (C + D)$	

Fuente: Adaptada de Parikh R. y col. (88)

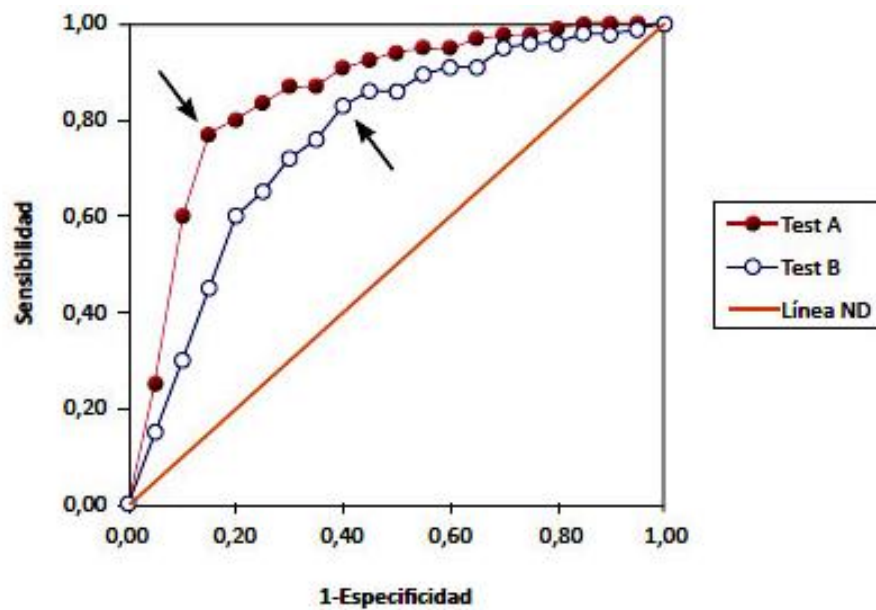
Punto de corte: El valor de un punto de corte es esencial al momento de categorizar los resultados, de una escala continua para así determinar la sensibilidad y especificidad más alta; el mejor punto de corte se considera aquel que presenta el mayor índice de Youden, siempre que para un valor de AUC se muestren diferentes puntos en la curva RCO, ver figura 7, calculado según la fórmula (sensibilidad + 1- especificidad). (89,90)



Curva ROC (Característica Operativa del Receptor): Método gráfico popular que muestra la sensibilidad y especificidad de los posibles puntos de corte de una prueba diagnóstica, y tiene una escala de medición es continua; con el fin de distinguir dos poblaciones, ver **figura 7.** (89,90)

Figura 7.

Gráfico que representa la curva ROC de dos test diagnósticos hipotéticos (A y B).



Fuente: Extraído de “Uso de curvas ROC en investigación clínica”, elaborado por Cerda J. y Cifuentes L. (90)

Cada círculo negro y blanco en la curva ROC corresponde los posibles puntos de corte de los test diagnósticos, mostrando sus respectivas sensibilidades (eje Y) y 1-especificidades (eje X); para cada curva ROC, las flechas representan el mayor índice de Youden, lo cual determina la sensibilidad y especificidad conjunta más alta

Mortalidad: Se refiere a la acción de muerte o fallecido sobre los integrantes de una población; evento que ocurre solo una vez en la vida. (64)



CAPÍTULO III

MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

Tipo de investigación: Según la intervención del Investigador, el presente estudio es de tipo observacional. Según el autor Jose Supo, este tipo de investigación es caracterizado al no existir intervención del investigador; y los resultados reflejan la evolución natural de los eventos, debido a que no se manipulan las variables y son solo observadas. (91)

Según la toma de datos, es de tipo retrospectivo. Según el autor Jose Supo, este tipo de investigación los datos se recolectan de registros ya consignados previamente al inicio del estudio donde el investigador no tuvo participación. (91)

Diseño de investigación: Para este estudio se ha determinado que será no experimental de corte transversal. De acuerdo al autor Mousalli-Kayat este tipo de diseño se caracteriza por no manipular las variables y estos se recolectan en un solo momento sin estimulación alguna; además, de ser en un tiempo determinado. (92)

Enfoque de la investigación: Este estudio es de tipo cuantitativo, según el autor Hernández Sampieri, el enfoque cuantitativo implica la recolección de datos con el objetivo de contrastar hipótesis mediante el tratamiento numérico y el análisis estadístico. (93)

Nivel de investigación: Este estudio tiene como nivel de la investigación el ser predictivo. Según el autor Jose Supo, este tipo de investigación estimara de manera probabilística eventos futuros de ocurrencia. (91)



3.2. POBLACIÓN Y MUESTRA

Ubicación de la población: La presente investigación se realizó en el Hospital Regional “Manuel Núñez Butrón” de la ciudad de Puno, el cual se ubica en avenida El Sol N° 1022. El distrito de Puno pertenece a la provincia de Puno, departamento de Puno. Situada en la meseta del Collao en la sierra sudeste del Perú, a una altura de 3827 m.s.n.m., localizada a $71^{\circ}06'57''$ y $68^{\circ}48'46''$ de longitud oeste y $13^{\circ}00'66'00''$ y $17^{\circ}17'30''$ de latitud sur del meridiano de base.).

3.2.1. Población

Según Jose Supo, el término "población" se refiere a cualquier unidad de estudio, ya sean sujetos u objetos observables, que puedan ser expresados y que sean de interés para el estudio (13). En la presente investigación, la población estudiada estará compuesta por los archivos de las historias clínicas de pacientes que fueron diagnosticados con neumonía COVID-19 e internados en el Hospital Regional Manuel Núñez Butrón, Puno, en el periodo 2020-2022, que según el reporte estadístico fueron un total de 1700 pacientes.

3.2.2. Muestra

Según el autor Hernández Sampieri, es una estrategia metodológica y estadística, y representa un subgrupo de la población que te interesa y deberá ser representativa que garantice que el trabajo de investigación tenga una cierta validez y apta para su consideración científica. (93)

Para nuestro estudio el cálculo del tamaño de la muestra se aplicará la fórmula para estudios con población finita.



$$n = \frac{N * Z_{\alpha}^2 * p * q}{e^2 * (N - 1) + Z_{\alpha}^2 * p * q}$$

Donde:

n= tamaño de muestra

N= Pacientes hospitalizados con COVID-19, 2020-2022 (1700)

Z= intervalo de confianza 95% (1.96)

p= proporción esperada de pacientes hospitalizados con COVID-19, 2020-2022 (0.5)

q= proporción de pacientes hospitalizados con COVID-19, 2020-2022
(q=1-p)

e= error de estimación admisible en términos de proporción 5% (0.05)

Reemplazando datos:

$$n = \frac{1700 \times 1.96^2 \times 0.5 \times 0.5}{0.05^2 \times (1700 - 1) + 1.96^2 \times 0.5 \times 0.5}$$

$$n \text{ (tamaño de muestra)} = 314$$

3.2.3. Muestreo

Según el autor Hernández Sampieri, el tipo de muestro para nuestra investigación será probabilístico aleatorio simple, a partir de las historias clínicas de pacientes atendidos durante el periodo 2020 al 2022 con el diagnóstico de egreso de neumonía COVID-19. (93)



3.2.4. Criterios de Inclusión

- Historias clínicas de pacientes recuperados y fallecidos, con diagnóstico de ingreso de neumonía COVID-19.
- Historias clínicas de pacientes que cuenten con expediente completo, con resultado de hemograma completo, así como datos necesarios para el estudio.
- Pacientes internados en los años 2020, 2021 y 2022.

3.2.5. Criterios de Exclusión

- Historias clínicas de pacientes con edad < 18 años.
- Historias clínicas con registros médicos incompletos.
- Pacientes con enfermedades asociadas que alteren previamente los parámetros de laboratorio utilizadas para el cálculo del índice neutrófilo linfocito como linfoma, leucemia, neutropenia, aplasia medular, así como aquellas enfermedades inflamatorias crónicas como hepatitis crónica, púrpura de Henoch-Schönlein, tuberculosis.
- Historias clínicas de pacientes que cuenten con resultado de hemograma incompleto.

Para la investigación se estudiaron 303 archivos de historias clínicas de los pacientes que fueron hospitalizados por neumonía COVID-19, durante el periodo 2020-2022; de los 314 obtenidos en la muestra, debido a que se excluyó 11 historias clínicas, de los cuales 9 presentaron datos incompletos de las variables estudiadas, 1 tenía antecedente de tuberculosis y 1 presentó un cuadro de obstrucción intestinal al momento de ingreso.



3.3. TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

3.3.1. Procedimiento de recolección

Para el recopilado de datos, primeramente, se realizó una solicitud para autorización para acceder a la información de las historias clínicas, al director del Hospital. Así mismo, se solicitó al jefe del Servicio Emergencias del Hospital.

Una vez aceptada la solicitud y autorizado para la revisión por parte del director del hospital, se procedió a la coordinación con el servicio de estadística del Hospital, se presentó una listo con la cantidad de historias clínicas solicitadas, así como su historial clínico para su posterior recopilación.

Finalmente, todo dato recolectado se ingresó en el programa de cálculo Excel, para ser analizada posteriormente mediante el programa SPSS v23.0.

3.3.2. Técnica de recolección

Para recopilación de información se usará observación documental; según el autor Jose Supo, esta técnica corresponde a los estudios retrospectivos (13). En tal sentido para este estudio se compilará la información de los archivos de historias clínicas de los pacientes diagnósticos con neumonía COVID-19 internados durante los años 2020, 2021 y 2022.

3.3.3. Instrumento de recolección de datos

El instrumento de recopilado de datos fue una ficha para la recolección y registro de los datos (Ver anexo 2), el cual fue valido por juicio de expertos en el área (Ver anexo 4).



3.3.4. Procesamiento y análisis de datos

Se empleará el programa Microsoft Excel 2019 para el procesamiento y el programa SPSS 23 para el análisis de los datos, elaboración de tablas y gráficos. Se realizará pruebas estadísticas descriptivas de tendencia central, área bajo la curva y parámetro de curva ROC; además de realizar el análisis del índice de Youden con el fin de determinar el mejor punto de corte, la especificidad y la sensibilidad del índice neutrófilo/linfocito; también se ejecutará un análisis multivariado con el objetivo de determinar la correlación entre las variables; se empleará un intervalo de confianza del 95% y un nivel de significación de $p < 0.05$.

3.4. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

La siguiente tabla muestra la operacionalización de variables:

Tabla 5.

Variables de estudio y su operacionalización.

Variables	Definición Operacional	Dimensiones	Tipo de variable	Unidad de análisis	Escala de medición
Variables dependientes					
Mortalidad en pacientes con Covid-19	Número proporcional de muertes ocurridas en una población durante un tiempo determinado	Condición de egreso	Cualitativa dicotómica	- Recuperado - Fallecido	Nominal
Características clínicas	Síntomas encontrados en la redacción de la Historia Clínica.	Hallazgos clínicos al ingreso	Cualitativa	- Tos - Fiebre - Cefalea - Dolor de garganta - Dificultad Respiratoria - Dolor de tórax - Diarrea	Nominal
Variable independiente					
Índice neutrófilos/ linfocitos	Cociente entre el valor absoluto de neutrófilos y linfocitos obtenido del hemograma de ingreso	Conteo de neutrófilos	Cuantitativa	%neutrófilos	Continua
		Conteo de linfocitos	Cuantitativa	%linfocitos	Continua

Fuente: Elaborado por Miguel Raul Condori Quispe

CAPÍTULO IV

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Se estudiaron 303 archivos de historias clínicas de los pacientes que fueron hospitalizados por neumonía COVID-19, durante el periodo 2020-2022; de los 314 obtenidos en la muestra, debido a que se excluyó 11 historias clínicas, de los cuales 9 presentaron datos incompletos de las variables estudiadas, 1 tenía antecedente de tuberculosis y 1 presento un cuadro de obstrucción intestinal al momento de ingreso.

Tabla 6.

Características generales en pacientes con Neumonía COVID-19, en el Hospital Regional “Manuel Núñez Butrón”.

Característica	Total	Porcentaje
Características epidemiológicas		
Sexo		
Masculino	161	53.1%
Femenino	142	46.9%
Edad		
≥ 70	69	22.8%
< 70	234	77.2%
Método de confirmación diagnóstica (prueba COVID)		
Molecular	26	8.6%
Antígeno	205	67.7%
Serológica	60	19.8%
No identificado	12	3.9%
Evolución		
Recuperado	217	71.6%
Fallecido	86	28.3%
Total		
	303	100%

Fuente: Archivo de historias clínicas, HRMNB – PUNO; elaborado por Miguel Raul Condori Quispe.

Análisis: La tabla 5 muestra que, de los 303 pacientes hospitalizados con Neumonía COVID-19; el 53.1% (161/303) fueron varones y el 46.9% (142/303) fueron mujeres; el 22.8% (69/303) tuvieron una edad mayor o igual a 70 años y el 77.2%

(234/303) eran menores de 70 años; el 8.6% (26/303) se confirmó el diagnóstico mediante la prueba molecular, 67.7% (205/303) a través de pruebas antigénicas, 19.8% (60/303) mediante pruebas serológicas y en un 3.9% (12/303) el virus no pudo ser identificado. Del total de historias clínicas analizadas, el 28.3% (86/303) tuvieron una evolución de fallecido y el 71.6% (217/303) se recuperaron y fueron dados de alta.

Tabla 7.

Análisis bivariado y riesgo relativo de las características epidemiológicas y comorbilidades relacionado a la evolución de los pacientes con Neumonía COVID-19, en el Hospital Regional “Manuel Núñez Butrón”.

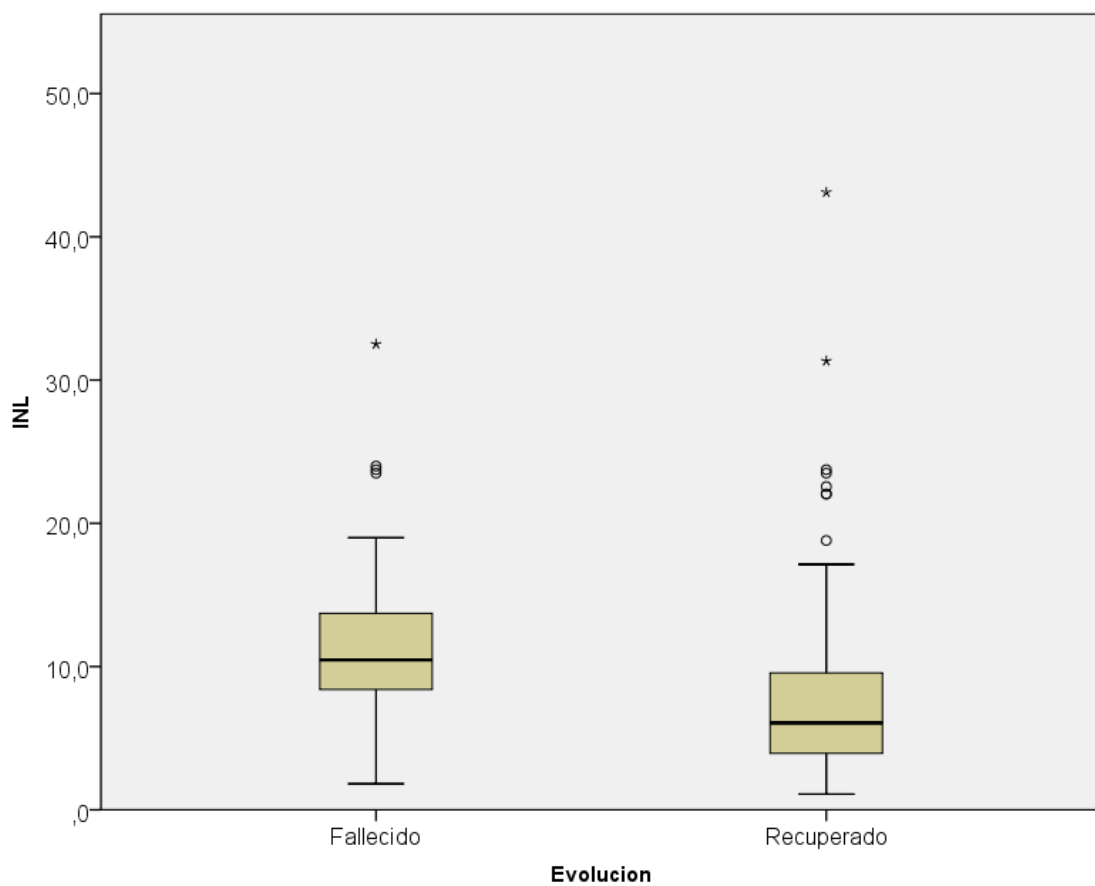
	Evolución		Total n (%)	p valor	RR	IC al 95%
	Recuperados n (%)	Fallecidos n (%)				
Características epidemiológicas						
Sexo						
Masculino	108 (49.8)	53 (61.6)	161 (53.1)	0.062	1.42	0.98 – 2.05
Femenino	109 (50.2)	33 (38.4)	142 (46.9)			
Total	217 (100%)	86 (100%)				
Edad (en años)						
≥ 70	26 (12)	43 (50)	69 (22.8)	0.000	3.39	2.45 – 4.70
< 70	191 (88)	43 (50)	234 (77.2)			
Total	217 (100%)	86 (100%)				
Comorbilidades						
Hipertensión arterial						
Si	20 (9.2)	12 (14)	32 (10.6)	0.226	1.37	0.84 – 2.24
No	197 (90.8)	74 (86)	271 (89.4)			
Total	217 (100%)	86 (100%)				
Obesidad						
Si	40 (18.4)	24 (27.9)	64 (21.1)	0.069	1.45	0.99 – 2.12
No	177 (81.6)	62 (72.1)	239 (78.9)			
Total	217 (100%)	86 (100%)				
Diabetes Mellitus						
Si	16 (7.3)	5 (5.8)	21 (6.9)	0.630	0.83	0.38 – 1.82
No	201 (92.7)	81 (94.2)	282 (93.1)			
Total	217 (100%)	86 (100%)				

Fuente: Archivo de historias clínicas, HRMNB – PUNO; elaborado por Miguel Raul Condori Quispe.

Análisis: La tabla 6 muestra a los pacientes divididos según evolución; no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en género, hipertensión arterial, obesidad ni diabetes mellitus; sin embargo, se encontró diferencia estadísticamente significativa entre edad mayor igual a 70 años y evolución de fallecido con un RR de 3.39 (IC 95% 2.45 – 4.70) ($p=0.000$).

Figura 8.

Distribución de los valores de INL, según evolución de fallecidos y recuperados por Neumonía COVID-19, en el Hospital Regional “Manuel Núñez Butrón”.



Fuente: Archivo de historias clínicas, HRMNB – PUNO; elaborado por Miguel Raul Condori Quispe.

Análisis: En la figura se aprecia que los pacientes fallecidos presentan mayores valores de INL comparados con los recuperados, para pacientes fallecidos se reporta un promedio de 11.21 y en pacientes recuperados de 7.5.

Tabla 8.

Recuperados y fallecidos para un valor del Índice Neutrófilo/Linfocito de 3.

	Fallecidos	Recuperados
INL \leq 3	2 (2,3%)	32 (14,7%)
INL $>$ 3	84 (97,7%)	185 (85,3%)
TOTAL	86	217

Fuente: Archivo de historias clínicas, HRMNB – PUNO; elaborado por Miguel Raul Condori Quispe.

Análisis: La tabla 8 muestra la valoración de recuperados y fallecidos para un valor del índice Neutrófilo/Linfocito de 3; podemos observar que los pacientes que presentaron un valor por encima de 3 y que fallecieron representan el 97.7% del total de fallecidos y valores menores o igual a 3 fueron solo el 2,3% del total de fallecidos; los pacientes recuperados que tuvieron valores por encima de 3 representaron un 85,3% del total de recuperados y solo 14,7% presentaron valores menores o igual a 3. Por lo que para un valor del índice Neutrófilo/Linfocito de 3, no muestra diferencias significativas entre la población de recuperados y fallecidos, motivo por el cual se plantea determinar un punto de corte de acuerdo a nuestra población estudiada.

Tabla 9.

Determinación del punto de corte del INL como predictor de mortalidad en los pacientes con neumonía COVID-19, en el “Hospital Regional Manuel Núñez Butrón”.

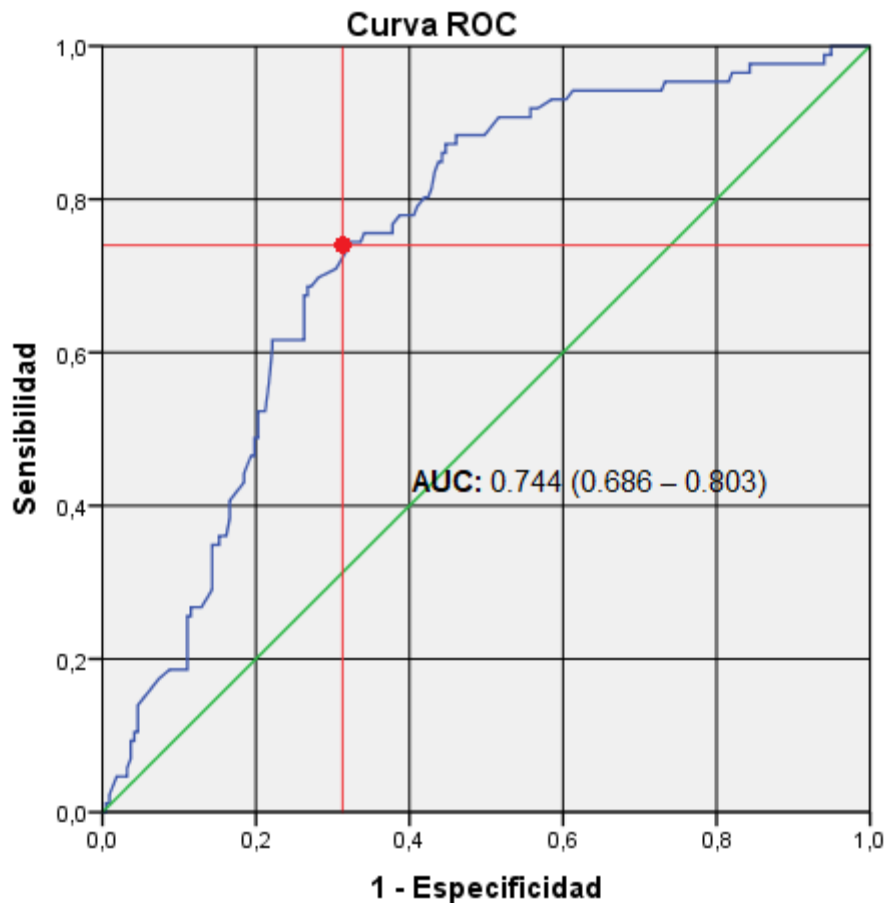
Confiabilidad del INL como valor predictivo de mortalidad en pacientes con neumonía COVID-19, en el HRMNB			
Área Bajo la Curva (AUC)			
Área	p valor	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
		Lim. superior	Lim. inferior
0.744	0.000	0.686	0.803
Coordenadas de la curva ROC del INL como valor predictivo de mortalidad en pacientes con neumonía COVID-19, en el HRMNB			
VARIABLES DE CONTRASTE			
Positivo si es que es $\geq a$	Sensibilidad	1 - Especificidad	Índice Youden
8.45	0.744	0.336	0.44
8.55	0.744	0.332	0.44
8.60	0.744	0.323	0.45
8.63	0.744	0.318	0.46

Fuente: Archivo de historias clínicas, HRMNB – PUNO; elaborado por Miguel Raul Condori Quispe.

Análisis: Se realizó el análisis estadístico de la curva ROC según el valor óptimo del AUC, con el fin de determinar el mejor punto de corte del INL como predictor de mortalidad en los hospitalizados con neumonía COVID-19, en el HRMNB; dicho parámetro estadístico permitirá establecer la capacidad que tiene el INL para discriminar a los pacientes con más riesgo de fallecer de los que no lo tendrían. Para el valor de AUC de 0,744 de sensibilidad, se pueden encontrar 4 diferentes valores de puntos de corte en la curva ROC (ver figura 8) para obtener el mejor de los cuatro, se tomará en cuenta el mayor valor del índice de Youden el cual fue 0.46, por lo que nuestro punto de corte óptimo será 8.63, que presenta una sensibilidad del 74.4% y una especificidad de 68.2%.

Figura 9.

Curva ROC y AUC para el INL como predictor de mortalidad en pacientes con neumonía COVID-19, en el Hospital Regional “Manuel Núñez Butrón”.



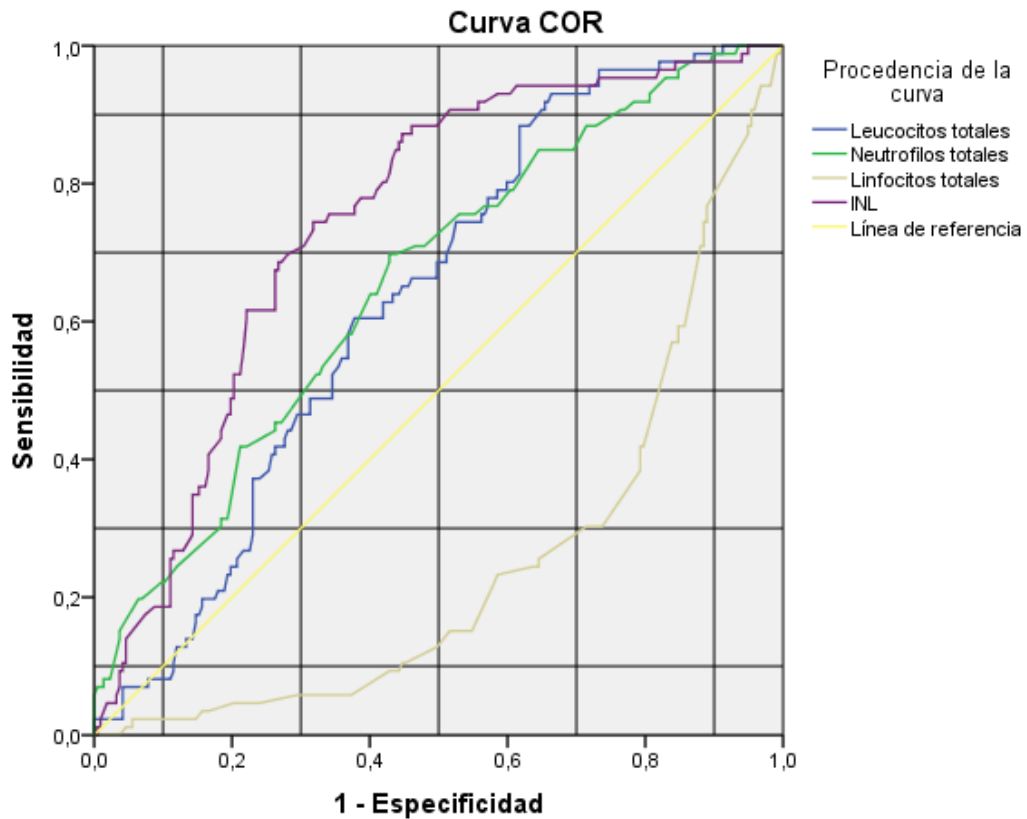
Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Fuente: Archivo de historias clínicas, HRMNB – PUNO; elaborado por Miguel Raul Condori Quispe.

Análisis: Con la determinación del AUC, se aprecia que el índice de neutrófilo/linfocito posee un área de 0.744, el valor estadístico establecido con un intervalo de confianza que va desde 0,686 a 0,803.

Figura 10.

Curva ROC de distintos parámetros laboratoriales, como predictores de mortalidad en pacientes con neumonía COVID-19.



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Fuente: Archivo de historias clínicas, HRMNB – PUNO; elaborado por Miguel Raul Condori Quispe.

Análisis: La figura muestra la curva ROC de distintos parámetros laboratoriales como predictores de mortalidad en pacientes con neumonía COVID-19. Se puede observar que el INL presenta mayor área bajo la curva; además, el conteo de linfocitos totales se encuentra por debajo de la diagonal de referencia.

Tabla 10.

Recuperados y fallecidos según Índice Neutrófilo/Linfocito.

Índice Neutrófilo/Linfocito	Evolución				Sub total
	Recuperado		Fallecido		
	N	%	N	%	N
< 8.63	148	68.2%	22	25.6%	170
≥ 8.63	69	31.8%	64	74.4%	133
Total	217		86		303

Fuente: Archivo de historias clínicas, HRMNB – PUNO; elaborado por Miguel Raul Condori Quispe.

Análisis: La tabla muestra el 74.4% de los pacientes fallecidos presentaron un valor de INL ≥ 8.63 , y el 68.2% de los pacientes que se recuperaron presentaron un valor de INL < 8.63 .

Tabla 11.

Comparación de desenlace según nivel de INL, y riesgo relativo como predictor de mortalidad en pacientes con neumonía COVID-19, en el Hospital Regional “Manuel Núñez Butrón”.

	Evolución		Total n (%)	p valor	RR	IC al 95%
	Fallecidos n (%)	recuperados n (%)				
INL						
≥ 8.63	64 (48.1)	69 (51.8)	133 (43.9)	0.000	3.72	2.42 – 5.71
< 8.63	22 (12.9)	148 (87.1)	170 (56.1)			
TOTAL			303 (100%)			

Fuente: Archivo de historias clínicas, HRMNB – PUNO; elaborado por Miguel Raul Condori Quispe.

Análisis: La tabla demuestra, respecto a los pacientes con un INL ≥ 8.63 , de determina un riesgo de 3.72 veces mayor de fallecer comparada con los pacientes con un INL < 8.63 (IC 95% 2.42 – 5.71); ($p = 0.000$).

Tabla 12.

Estimación de riesgo relativo del INL como predictor de mortalidad.

Estimación de riesgo			
	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para INL (,00 / 1,00)	6,240	3,556	10,950
Para la cohorte Evolución = Fallecido	3,718	2,424	5,705
Para la cohorte Evolución = Recuperado	,596	,501	,709
N de casos válidos	303		

Fuente: Elaborado por Miguel Raul Condori Quispe.

Tabla 13.

Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN del INL como predictor de mortalidad en pacientes con neumonía COVID-19, en el Hospital Regional “Manuel Núñez Butrón”.

	INL \geq 8.63	Intervalo de confianza al 95%	
	Valor	Límite superior	Límite inferior
Sensibilidad	68.2%	61.78%	74.63%
Especificidad	74.42%	64.62%	84.22%
Valor predictivo (+)	87.06%	81.72%	92.40%
Valor predictivo (-)	48.12%	39.25%	56.99%

Fuente: Archivo de historias clínicas, HRMNB – PUNO; elaborado por Miguel Raul Condori Quispe.

Análisis: La tabla muestra; que la prueba tiene una sensibilidad del 68.2%, lo que significa que 68.2% de las personas fallecieron cuando tuvieron un $INL \geq 8.63$; una especificidad del 74.42%, lo que significa que 74.42% de las personas que se recuperaron tuvieron un valor $INL < 8.63$, dicho de otra manera cualquier valor de $INL \geq 8.63$ tiene una posibilidad de fallecer del 74.42%, y por debajo de este valor tiene una posibilidad del 74.42% de recuperarse; también se determinó los valores predictivos los cuales son valor predictivo (+) del 87.06% y valor predictivo (-) del 48.12%.



Tabla 14.

Análisis de frecuencias, características clínicas en pacientes con neumonía COVID-19, en el Hospital Regional “Manuel Núñez Butrón”.

Característica	Total	Porcentaje
Tos		
Si	224	73.9%
No	79	26.1%
Sensación de alza térmica		
Si	187	61.7%
No	116	38.3%
Cefalea		
Si	68	22.4%
No	235	77.6%
Dolor de garganta		
Si	31	10.2%
No	272	89.8%
Dolo de tórax		
Si	56	18.5%
No	247	81.5%
Diarrea		
Si	20	6.6%
No	283	93.4%
Dificultad respiratoria		
Si	241	79.5%
No	62	20.5%
Malestar general		
Si	240	79.2%
No	63	20.8%

Fuente: Archivo de historias clínicas, HRMNB – PUNO; elaborado por Miguel Raul Condori Quispe.

Análisis: La tabla 13 muestra las frecuencias de las características clínicas más frecuentes presentes en los pacientes, del total; 79.5% de los pacientes presentaron dificultad respiratoria, 79.2% malestar general, 73.6% tos, 61.7% sensación de alza termina, 22.4% cefalea, 18.5% dolor de tórax, 10.2% dolor de garganta y 6.6% diarrea.

Tabla 15.

Análisis bivariado entre características clínicas y evolución de los pacientes con Neumonía COVID-19, en el Hospital Regional “Manuel Núñez Butrón”.

	Evolución		Total n (%)	p valor	RR	IC al 95%
	Fallecidos n (%)	Recuperados n (%)				
Características epidemiológicas						
Tos						
Si	67 (77.9)	157 (72.3)	224 (73.9)	0.321	1.24	0.80 – 1.9
No	19 (22.1)	60 (27.7)	79 (26.1)			
Total	86 (100%)	217 (100%)				
Sensación de alza térmica						
Si	55 (64)	132 (60.8)	187 (61.7)	0.614	1.1	0.757 – 1.6
No	31 (36)	85 (39.1)	116 (38.3)			
Total	86 (100%)	217 (100%)				
Cefalea						
Si	15 (17.4)	53 (24.4)	68 (22.4)	0.189	0.73	0.45 – 1.19
No	71 (82.6)	164 (75.6)	235 (77.6)			
Total	86 (100%)	217 (100%)				
Dolor de garganta						
Si	3 (3.5)	28 (12.9)	31 (10.2)	0.015	0.317	0.11 – 0.94
No	83 (96.5)	189 (87.1)	272 (89.8)			
Total	86 (100%)	217 (100%)				
Dolor de tórax						
Si	16 (18.6)	40 (18.4)	56 (18.5)	0.972	1.01	0.64 – 1.60

No	70 (81.4)	177 (81.6)	247 (81.5)			
Total	86 (100%)	217 (100%)				
Diarrea						
Si	3 (3.5)	17 (7.8)	20 (6.6)	0.170	0.511	0.18 – 1.47
No	83 (96.5)	200 (92.2)	283 (93.4)			
Total	86 (100%)	217 (100%)				
Dificultad respiratoria						
Si	83 (96.5)	158 (72.8)	241 (79.5)	0.000	7.12	2.33 – 21.76
No	3 (3.5)	59 (27.2)	62 (20.5)			
Total	86 (100%)	217 (100%)				
Malestar general						
Si	74 (86)	166 (76.5)	240 (79.2)	0.065	1.62	0.94 – 2.79
No	12 (14)	51 (23.5)	63 (20.8)			
Total	86 (100%)	217 (100%)				

Fuente: Archivo de historias clínicas, HRMNB – PUNO; elaborado por Miguel Raul Condori Quispe.

Análisis: La tabla 14 muestra a los pacientes divididos según evolución; no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para las características clínicas Tos, Sensación de alza térmica, Cefalea, Dolor de garganta, Dolor de tórax, Diarrea y Malestar general; debido a que se obtuvieron valores $p > 0.05$, por lo que se rechaza la hipótesis de que existe asociación entre dichas variables y evolución de fallecido; sin embargo, se encontró diferencia estadísticamente significativa entre dificultad respiratoria y evolución de fallecido con un RR de 7.12 (IC 95% 2.33 – 21.76) ($p=0.000$).

4.2. DISCUSIÓN

De los resultados obtenidos el diagnóstico se realizó mayoritariamente 67.7% con la prueba rápida antigénica; sobre las características epidemiológicas de la población



hospitalizada se reporta del total de pacientes; predominó el sexo masculino con un 53.1% de los hospitalizados, a diferencia del sexo femenino que representan el 46.9%; estos datos concuerdan con la investigación realizada por Lucero Álvarez quien encontró predominio del género masculino con un 60.3% de los pacientes hospitalizados (20) y Euler Cuba y Julio Carrasco que encontraron que el género masculino representó el 63.2% de los pacientes hospitalizados en su estudio (18), estas similitudes se basan debido a que se demostró que en el sexo masculino se encuentran niveles más altos de receptores ECA2, así como menor producción de anticuerpos; lo que predispondría a un retraso en la eliminación del ARN viral. (40)

Las comorbilidades que más se presentaron en nuestro estudio fueron: obesidad en 24 pacientes del total de estudiados, hipertensión arterial en 12 pacientes y diabetes mellitus en 5 pacientes; lo que implicó que la mayor parte de pacientes no mostraron comorbilidades, a diferencia de los resultados encontrados por Camila Rojo donde la población afectada por la COVID-19 presentaron en un 40% una comorbilidad y 17% dos comorbilidades. (17)

Sobre las características del grupo de los fallecidos, este grupo representa el 28.3% del total de los pacientes hospitalizados durante el periodo 2020-2022; en este grupo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en género, hipertensión arterial, obesidad ni diabetes mellitus; a diferencia del estudio realizado por Yang y col. quienes en su grupo de fallecidos encontraron diferencias significativas en relación a las comorbilidades hipertensión arterial y diabetes mellitus (7); sin embargo, nuestro estudio encontró diferencia estadísticamente significativa para evolución fallecido y la edad mayor igual a 70 años (RR 3.39; IC 95% 2.45 – 4.70) ($p=0.000$); lo cual concuerda con el metaanálisis realizado por Pijls BG y col. (39), esto se debería principalmente porque a mayor edad la inmunidad contra enfermedades infecciosas se hace más débil. (39,40)



Sobre el valor óptimo del INL como predictor de mortalidad podemos visualizar según los resultados que para un valor de 3, no muestra diferencias significativas entre la población de recuperados y fallecidos, motivo por el cual se plantea determinar un punto de corte de acuerdo a nuestra población estudiada, por lo que el punto de corte óptimo del INL como predictor de mortalidad en la presente investigación es el valor de 8.63, valor encontrado tomando en consideración la curva ROC, el mayor AUC (Área bajo la curva) y el Índice Youden, resultando el mayor AUC de 0.744 con un p valor = 0.000 el cual en nuestra curva ROC se encontraron 4 diferentes valores de punto de corte, por lo cual se toma en cuenta el que tenga mayor valor del índice de Youden el cual fue 0.46. Nuestros resultados se asemejan a los encontrados por Camila Rojo quien determino un punto de corte de 8.91 (17); mientras que el estudio de Alejandra Cabrera da como valor 9.667 (13) y el de Alejandra Albarrán y col. un punto de corte de 12. (16)

La sensibilidad y especificidad en nuestro estudio fue de 68.2% (IC95%, 61.78% - 74.63%) y 74.42% (IC95%, 64.62% - 84.22%), respectivamente; para un punto de corte de $INL \geq 8.63$; nuestros resultados difieren a los reportados por Lucero Alvarez donde reporta para un $INL \geq 3.38$ una especificidad del 98% y sensibilidad del 96,3% (20), y los reportados por Euler C., Julio C. para un $INL > 3.98$ fue una sensibilidad del 90% y especificidad del 76% (18); estos resultados probablemente difieren por los puntos de corte.

El VPP y VPN en nuestro estudio fue de 87.06% (IC95%, 81.72% - 92.40%) y 48.12% (IC95%, 39.25% - 56.99%) respectivamente; para un punto de corte de $INL \geq 8.63$. nuestros resultados difieren a los reportados por Lucero Alvarez donde reporta para un $INL \geq 3.38$ un VPP del 96.3% y VPN del 98% (20), y los reportados por Euler C., Julio C. para un $INL > 3.98$ fue un VPP del 91% y VPN del 76% (18); estos resultados probablemente difieren por los puntos de corte.



En relación a las características clínicas de los hospitalizados con neumonía COVID-19 en el HRMNB; nuestro estudio determino que las más frecuentes fueron la dificultad respiratoria que lo presento 79.5% de los pacientes hospitalizados y malestar general con un 79.2% de la población; entre otras de las manifestaciones tenemos tos en un 73.6% de la población estudiada, sensación de alza termina con un 61.7%, cefalea en un 22.4%, dolor de tórax con un 10.2% y diarrea en el 6.6% de los pacientes hospitalizados estudiados; resultados que difieren en el estudio realizado por estudio de Koupaei M. y col., quien reporto que la manifestación más frecuente fue cefalea con un 66,6%, tos con un 54,7%, sensación de alza térmica en un 52.8%, dolor de garganta en un 50% y dificultad respiratoria en un 48,1%.(62)

Finalmente en relación a los síntomas de COVID-19 con la condición de egreso; se observó de todos los fallecidos el 96.5% presentaron dificultad respiratoria, 86% malestar general, 77.9% tos, 64% sensación de alza térmica, dolor de tórax 18.6%, 17.4% cefalea, 3.5% dolor de garganta y 3.5% diarrea; resultados que fueron similares a los reportados por Euler C. y Julio C; donde la manifestación más frecuente en los pacientes fallecidos fue la dificultad respiratoria en un 59%, seguido de fiebre en 57.1%, malestar general 48.3%, cefalea 42.9%, dolor de tórax 34.1%, tos 31%, dolor de garganta 31% y diarrea 26.3% de la población fallecida (18). Al evaluar la posible asociación entre las características clínicas de Tos, Sensación de alza térmica, Cefalea, Dolor de garganta, Dolor de tórax, Diarrea y Malestar general con la evolución de fallecido, se obtuvieron valores $p > 0.05$, por lo que se rechaza la hipótesis de que existe asociación entre dichas variables y evolución de fallecido; sin embargo, se encontró diferencia estadísticamente significativa entre dificultad respiratoria y evolución de fallecido con un RR de 7.12 (IC 95% 2.33 – 21.76) ($p=0.000$).



La finalidad de esta investigación fue determinar si el biomarcador inflamatorio INL tiene poder predictivo sobre la mortalidad en hospitalizados con neumonía COVID-19 en el HRMNB. Por lo cual se asoció dicho biomarcador con la variable mortalidad, resultando una asociación estadística significativa ($p=0.000$) siempre que el valor del INL sea ≥ 8.63 , con un riesgo relativo de 3.72 (IC 95% 2.42 – 5.71). Por tanto, de llegar un paciente con clínica compatible de neumonía COVID-19 y con resultado de INL ≥ 8.63 , se le clasificaría como un paciente con alto riesgo de fallecer; lo cual facilitara una atención especializada para evitar complicaciones futuras; estos resultados concuerdan con diversos estudios que precisan el valor pronóstico del INL sobre la severidad y mortalidad de pacientes infectados por COVID-19, dichos valores variaron entre 3 y 14. (9–20)

Asimismo, se debe emplear al máximo la utilidad de este biomarcador inflamatorio porque es sencillo obtenerlo mediante recuento automatizado de células sanguíneas, además de ser una herramienta económica.



V. CONCLUSIONES

- Se obtuvo una asociación eficaz para un valor del índice neutrófilo/linfocito ≥ 8.63 como predictor de mortalidad en pacientes hospitalizados con neumonía COVID-19, con un RR de 3.72 (IC 95% 2.42 – 5.71); ($p = 0.000$).
- El mejor punto de corte del índice neutrófilo/linfocito como predictor de mortalidad en pacientes con neumonía COVID-19, es de 8.63 con un AUC de 0.744 (IC 95%, 0.686 – 0.803).
- La sensibilidad y la especificidad del índice neutrófilo/linfocito como predictor de mortalidad en pacientes con neumonía COVID-19; es de 68.2% (IC 95%, 61.78% - 74.63%) y 74.42% (IC 95%, 64.62% - 84.22%) respectivamente.
- El VPP y VPN del índice neutrófilo/linfocito como predictor de mortalidad en pacientes con neumonía COVID-19; es de 87.06% (IC 95%, 81.72% - 92.40%) y 48.12% (IC 95%, 39.25% - 56.99%) respectivamente.
- En relación a las características clínicas de pacientes con neumonía COVID-19 atendidos a gran altitud en el Hospital Regional Manuel Núñez Butron de Puno; estos presentaron en un 79.5% dificultad respiratoria, 79.2% malestar general, 73.6% tos, 61.7% sensación de alza termina, 22.4% cefalea, 18.5% dolor de tórax, 10.2% dolor de garganta y 6.6% diarrea.



VI. RECOMENDACIONES

- Dado los resultados obtenidos en la presente investigación en la que se determinó la eficacia del INL como predictor de mortalidad hospitalizados con neumonía COVID-19 en el HRMNB, se da las siguientes recomendaciones:
- **Para los establecimientos de salud de Primer Nivel de Atención:** Principalmente quienes tienen a la disposición un laboratorio clínico con equipos garantizados para valorar el hemograma completo; establecer protocolos que permitan la utilización del índice neutrófilo/linfocito; con el fin de poder referir de manera temprana aquellos pacientes con un riesgo alto de mortalidad.
- **Para hospitales a nivel nacional:** Instaurar protocolos para clasificar aquellos pacientes con alto riesgo de mortalidad, tomando en cuenta el valor de corte obtenido en la presente investigación.



VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Master W. Situación del COVID-19 en el Perú [Internet]. CDC MINSA. 2021 [citado el 2 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/portalnuevo/salas-situacionales/enfermedades-transmisibles/covid-19/situacion-del-covid-19-en-el-peru/>
- 2 Zhu Y., Sharma L., Chang D. Pathophysiology and clinical management of coronavirus disease (COVID-19): a mini-review. *Front Immunol* [Internet]. 2023;14:1116131. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2023.1116131>
- 3 INFORMAN SOBRE PRIMER CASO POSITIVO DE CORONAVIRUS COVID-19 EN REGIÓN PUNO [Internet]. Gob.pe. [citado el 09 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.regionpuno.gob.pe/informan-sobre-primer-caso-positivo-de-coronavirus-covid-19-en-region-puno/>
- 4 Li G, Han T, Fan Y, Lai Y, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol* [Internet]. 2020;92(4):424–32. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25685>
- 5 Díaz C., Urrunaga P. D, Romero C.A., Peña E.R., Fernández M.J, Cossio C.J., et al. Risk factors for mortality in hospitalized patients with COVID-19 from three hospitals in Peru: a retrospective cohort study. *F1000Res* [Internet]. 2021;10:224. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.12688/f1000research.51474.1>
- 6 Hadj H.I. Covid-19 vaccines and variants of concern: A review. *Rev Med Virol* [Internet]. 2022;32(4):e2313. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/rmv.2313>
- 7 Yang A-P, Liu J-P, Tao W-Q, Li H-M. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2020;84(106504):106504. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106504>
- 8 Liu Y., Du X., Chen J., Jin Y., Peng L., Wang H.H.X., et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Infect* [Internet]. 2020;81(1):e6–12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.002>



- 9** Liu J., Liu Y., Xiang P., Pu L., Xiong H., et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *J Transl Med* [Internet]. 2020;18(1):206. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12967-020-02374-0>
- 10** Haghjooy J.S., Vaseghi G., Manteghinejad A., Nasirian M. Neutrophil-to-Lymphocyte ratio as a potential biomarker for disease severity in COVID-19 patients. *J Glob Antimicrob Resist* [Internet]. 2020;22:862–3. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgar.2020.07.029>
- 11** Rosa T. “Parámetros hematológicos dinámicos (linfocitos, trombocitos e índice N/L) como predictores de letalidad en pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de COVID-19 ingresados en el Hospital General Regional con Medicina Familiar No. 1 de Cuernavaca, Morelos”. Tesis para obtener el Diploma de Especialidad en Medicina de Urgencias. Ciudad de Puebla, CD.MX.: Universidad autónoma de Puebla, Facultad de Medicina- Especialidades. 2022.
- 12** Carreras M., Dasque C., Stolar M., Parodi M.N., Barrios R.N., et al. Importancia del índice neutrófilo-linfocito y su relación con mortalidad en pacientes con COVID-19: Experiencia en un centro de salud en Argentina. *Rev Chilena Infectol* [Internet]. 2022 [citado el 18 de octubre de 2023];38(6). Disponible en: <https://revinf.cl/index.php/revinf/article/view/1139/704>
- 13** Alejandra C. Índice neutrófilo-linfocito como factor de riesgo de mortalidad en pacientes con covid-19 del servicio de medicina interna en el Hospital General de Jilotepec en el periodo del 1º julio 2020 al 31 octubre 2020. Tesis para obtener el diploma de posgrado de la especialidad de medicina interna. Toluaca – México: Universidad Autónoma del estado de México, facultad de medicina, coordinación de investigación y estudios avanzados, departamento de estudios avanzados coordinación de la especialidad en departamento de evaluación profesional. 2021.
- 14** Andrés M. Índice neutrófilo/linfocito como pronóstico de letalidad en pacientes con infección por SARS-COV-2. Tesis para obtener el título de especialista en: medicina interna. Ciudad universitaria, CD.MX.: Universidad nacional autónoma de México, facultad de medicina. 2021.



15 PASTOR RA, COLLINO CJG. Vista de Índice neutrófilo - linfocito como marcador pronóstico de enfermedad grave por SARS-CoV-2 [Internet]. Org.ar. [citado el 12 de octubre de 2023]. Disponible en: <http://www.revistabypc.org.ar/index.php/bypc/article/view/224/522>

16 Albarrán S.A., González R.D., Alberti M. P., Noyola G.M., Contreras G., Anda G.J., et al. Asociación de los índices neutrófilo/linfocito y linfocito/ proteína C reactiva con mortalidad por COVID-19. Gac Med Mex [Internet]. 2020 [citado el 18 de mayo de 2023]; 156(6):563–8. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-38132020000600563&lng=es&nrm=iso&tlng=es

17 Camila R. “Valor predictivo del ratio neutrófilo/linfocito, ratio plaqueta/linfocito y volumen plaquetario medio sobre la mortalidad de pacientes COVID-19 atendidos en el Hospital Cayetano Heredia”. Tesis para optar el Título Profesional de Licenciada en Biología. Lima – Perú: Universidad Peruana Cayetano Heredia, facultad de ciencias y filosofía “Alberto Cazorla Talleri”. 2022.

18 Euler C., Julio C. Índice de neutrófilos-linfocitos como biomarcador pronóstico asociado a la mortalidad por COVID-19. Tesis para optar el título profesional de licenciado tecnólogo médico en laboratorio clínico y anatomía patológica. Jaen – Perú: Universidad Nacional de Jaén, carrera profesional de tecnología médica con especialidad en laboratorio clínico. 2022.

19 José R. “Índice neutrófilo / linfocitos, lactato deshidrogenasa, proteína C reactiva y tasa de mortalidad de pacientes antígeno reactivo covid-19 hospitalizados en la U.E. 410 Hospital de Quillabamba”. Tesis para optar el al título profesional de Biólogo. Cusco – Perú: Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco, facultad de ciencias, escuela profesional de biología. 2022.

20 Lucero A. Valor Predictivo del Índice neutrófilos/ linfocitos y riesgo de mortalidad en pacientes COVID-19 del Hospital IIIESSALUD Puno 2020. Tesis para optar el título profesional de: médico cirujano. Trujillo – Perú: Universidad César Vallejo, Facultad de Medicina Humana, Escuela Profesional de Medicina Humana. 2020.



- 21** Jiang C., Li X., Ge C., Ding Y., Zhang T., Cao S., et al. Molecular detection of SARS-CoV-2 being challenged by virus variation and asymptomatic infection. *J Pharm Anal* [Internet]. 2021;11(3):257–64. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpha.2021.03.006>.
- 22** Rehman S.U., Shafique L., Ihsan A., Liu Q. Evolutionary trajectory for the emergence of novel Coronavirus SARS-CoV-2. *Pathogens* [Internet]. 2020;9(3):240. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/pathogens9030240>
- 23** Hu B., Guo H., Zhou P., Shi Z.L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2022;20(5):315. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41579-022-00711-2>
- 24** Gusev E., Sarapultsev A., Solomatina L., Chereshev V. SARS-CoV-2-specific immune response and the pathogenesis of COVID-19. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022;23(3):1716. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms23031716>
- 25** Peeling R.W., Heymann D.L., Teo Y.Y., Garcia P.J. Diagnostics for COVID-19: moving from pandemic response to control. *Lancet* [Internet]. 2022;399(10326):757–68. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02346-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02346-1)
- 26** Wu C.R., Yin W.C., Jiang Y., Xu H.E. Structure genomics of SARS-CoV-2 and its Omicron variant: drug design templates for COVID-19. *Acta Pharmacol Sin* [Internet]. 2022;43(12):3021–33. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41401-021-00851-w>
- 27** Pastrian S.G. Bases Genéticas y Moleculares del COVID-19 (SARS-CoV-2). Mecanismos de Patogénesis y de Respuesta Inmune. *Int J Odontostomatol* [Internet]. 2020;14(3):331–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/s0718-381x2020000300331>
- 28** Yan W., Zheng Y., Zeng X., He B., Cheng W. Structural biology of SARS-CoV-2: open the door for novel therapies. *Signal Transduct Target Ther* [Internet]. 2022;7(1):26. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41392-022-00884-5>
- 29** Walls A.C., Park Y.J., Tortorici M.A., Wall A., McGuire A.T., Velesler D. Structure, function and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein



- [Internet]. bioRxiv. 2020. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1101/2020.02.19.956581>
- 30** Cai Y., Zhang J., Xiao T., Peng H., Sterling S.M., Walsh R.M., et al. Distinct conformational states of SARS-CoV-2 spike protein. bioRxivorg [Internet]. 2020; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1101/2020.05.16.099317>
- 31** Liu C., Mendonça L., Yang Y., Gao Y., Shen C., Liu J., et al. The architecture of inactivated SARS-CoV-2 with postfusion spikes revealed by CryoEM and CryoET. SSRN Electron J [Internet]. 2020; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3659985>
- 32** Schoeman D., Fielding B.C. Coronavirus envelope protein: current knowledge. Virol J [Internet]. 2019;16(1):69. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12985-019-1182-0>
- 33** Neuman B.W., Kiss G., Kunding A.H., Bhella D., Baksh M.F., Connelly S., et al. A structural analysis of M protein in coronavirus assembly and morphology. J Struct Biol [Internet]. 2011;174(1):11–22. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsb.2010.11.021>
- 34** Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J., et al. A novel Coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. N Engl J Med [Internet]. 2020;382(8):727–33. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
- 35** Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it [Internet]. Who.int. [citado el 2 de octubre de 2023]. Disponible en: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)
- 36** Ge H., Wang X., Yuan X., Xiao G., Wang C., Deng T., et al. The epidemiology and clinical information about COVID-19. Eur J Clin Microbiol Infect Dis [Internet]. 2020;39(6):1011–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-020-03874-z>
- 37** Paho covid-19 response [Internet]. Arcgis.com. [citado el 2 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://paho-covid19-response-who.hub.arcgis.com/>



- 38** Zhang J.J., Dong X., Liu G.H., Gao Y.D. Risk and protective factors for COVID-19 morbidity, severity, and mortality. *Clin Rev Allergy Immunol* [Internet]. 2023;64(1):90–107. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s12016-022-08921-5>
- 39** Pijls B.G., Jolani S., Atherley A., Derckx R.T., Dijkstra J.I.R., Franssen G.H.L., et al. Demographic risk factors for COVID-19 infection, severity, ICU admission and death: a meta-analysis of 59 studies. *BMJ Open* [Internet]. 2021;11(1):e044640. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2020-044640>
- 40** Shaw A.C., Joshi S., Greenwood H., Panda A., Lord J.M. Aging of the innate immune system. *Curr Opin Immunol* [Internet]. 2010;22(4):507–13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.coi.2010.05.003>
- 41** Gao Y.D., Ding M., Dong X., Zhang J.J., Kursat A.A., Azkur D., et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy* [Internet]. 2021;76(2):428–55. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/all.14657>
- 42** Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y., et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10223):507–13. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
- 43** Soto C.M.G., Reyes V.M.F., Soriano M.A.N., Ordoñez I.L., Martel K.S., Flores J.N., et al. Comorbilidades asociadas a la mortalidad por COVID-19 en adultos en Lima, Perú: un estudio de cohorte retrospectiva. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* [Internet]. 2023;132–40. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2023.402.12170>
- 44** Singh M.K., Mobeen A., Chandra A., Joshi S., Ramachandran S. A meta-analysis of comorbidities in COVID-19: Which diseases increase the susceptibility of SARS-CoV-2 infection? *Comput Biol Med* [Internet]. 2021;130(104219):104219. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.compbiomed.2021.104219> .
- 45** Mackey K., Ayers C.K., Kondo K.K., Saha S., Advani S.M., Young S., et al. Racial and ethnic disparities in COVID-19-related infections, hospitalizations, and deaths : A systematic review: A systematic review. *Ann Intern Med* [Internet]. 2021;174(3):362–73. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7326/M20-6306>



- 46** Calderón Parra.J., Cuervas M.V., Moreno T.V., Rubio R.M., Blas P.A., Pinilla L.B, et al. Influence of chronic use of corticosteroids and calcineurin inhibitors on COVID-19 clinical outcomes: analysis of a nationwide registry. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2022;116:51–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2021.12.327>
- 47** Nguyen L.H., Drew D.A., Graham M.S., Joshi A.D., Guo C.G., Ma W., et al. Risk of COVID-19 among front-line health-care workers and the general community: a prospective cohort study. *Lancet Public Health* [Internet]. 2020;5(9):e475–83. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-2667\(20\)30164-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30164-X).
- 48** Bouillon R., Marcocci C., Carmeliet G., Bikle D., White J.H., Dawson H.B., et al. Skeletal and extraskeletal actions of vitamin D: Current evidence and outstanding questions. *Endocr Rev* [Internet]. 2019;40(4):1109–51. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1210/er.2018-00126>
- 49** Chakraborty S., Mallajosyula V., Tato C.M., Tan G.S., Wang T.T. SARS-CoV-2 vaccines in advanced clinical trials: Where do we stand? *Adv Drug Deliv Rev* [Internet]. 2021;172:314–38. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2021.01.014>
- 50** Jackson D.J., Busse W.W., Bacharier L.B., Kattan M., O'Connor G.T., Wood R.A., et al. Association of respiratory allergy, asthma, and expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2020;146(1):203-206.e3. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.009>
- 51** Van D.N., Bushmaker T., Morris D.H., Holbrook M.G., Gamble A., Williamson B.N., et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* [Internet]. 2020;382(16):1564–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2004973>
- 52** Fernández C.D.A., Morales B.L.E. Biología del SARS-CoV-2. *Rev Mex Trasp* [Internet]. 2020;9(S2):139–48. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.35366/94503>.
- 53** Canale M.P., Menghini R., Martelli E., Federici M. COVID-19-associated endothelial dysfunction and microvascular injury: From pathophysiology to clinical



manifestations. *Card Electrophysiol Clin* [Internet]. 2022;14(1):21–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccep.2021.10.003>

54 Ganyani T., Kremer C., Chen D., Torneri A., Faes C., Wallinga J., et al. Estimating the generation interval for coronavirus disease (COVID-19) based on symptom onset data, March 2020. *Euro Surveill* [Internet]. 2020;25(17). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.17.2000257>

55 Zou X., Chen K., Zou J., Han P., Hao J., Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med* [Internet]. 2020;14(2):185–92. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11684-020-0754-0>

56 Doherty P.C. Foreword. *Perspect Vaccinol* [Internet]. 2011;1(1):v–vi. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pervac.2011.05.007>

57 Hadjadj J., Yatim N., Barnabei L., Corneau A., Boussier J., Péré H., et al. Impaired type I interferon activity and exacerbated inflammatory responses in severe Covid-19 patients [Internet]. *bioRxiv*. 2020. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1101/2020.04.19.20068015>

58 Vardhana S.A., Wolchok J.D. The many faces of the anti-COVID immune response. *J Exp Med* [Internet]. 2020;217(6). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20200678>

59 Rokni M., Ghasemi V., Tavakoli Z. Immune responses and pathogenesis of SARS-CoV-2 during an outbreak in Iran: Comparison with SARS and MERS. *Rev Med Virol* [Internet]. 2020;30(3). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/rmv.2107>

60 Qin C., Zhou L., Hu Z., Zhang S., Yang S., Tao Y., et al. Dysregulation of immune response in patients with Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020;71(15):762–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa248>

61 Zhao J., Yuan Q., Wang H., Liu W., Liao X., Su Y., et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel Coronavirus disease 2019. *SSRN Electron J* [Internet]. 2020; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3546052>



- 62** Alves Cunha AL, Quispe Cornejo AA, Ávila Hilari A, Valdivia Cayoja A, Chino Mendoza JM, Vera Carrasco O. Breve historia y fisiopatología del covid-19. Cuad - Hosp Clín [Internet]. 2020 [citado el 2 de octubre de 2023];61(1):130–43. Disponible en: http://www.scielo.org/bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1652-67762020000100011
- 63** Elrobaa I.H., New K.J. COVID-19: Pulmonary and extra pulmonary manifestations. Front Public Health [Internet]. 2021;9:711616. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fpubh.2021.711616>
- 64** Ministerio de Salud [Internet]. NORMA TÉCNICA DE SALUD PARA LA ADECUACIÓN DE LA ORGANIZACIÓN DE LOS SERVICIOS DE SALUD CON ÉNFASIS EN EL PRIMER NIVEL DE ATENCIÓN DE SALUD FRENTE A LA PANDEMIA POR COVID-19 EN EL PERÚ [Internet]. NTS N° 160-MINSA/2020. Gob.pe. [citado el 2 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/1467302-004-2021-minsa>(5-7
- 65** Teo J. Early detection of silent hypoxia in covid-19 pneumonia using smartphone pulse oximetry. J Med Syst [Internet]. 2020;44(8):134. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10916-020-01587-6>
- 66** Zheng Y.Y., Ma Y.T., Zhang J.Y., Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. Nat Rev Cardiol [Internet]. 2020;17(5):259–60. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5>
- 67** Wan Y., Li J., Shen L., Zou Y., Hou L., Zhu L., et al. Enteric involvement in hospitalised patients with COVID-19 outside Wuhan. Lancet Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2020;5(6):534–5. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30118-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30118-7)
- 68** Pei G., Zhang Z., Peng J., Liu L., Zhang C., Yu C., et al. Renal involvement and early prognosis in patients with COVID-19 pneumonia. J Am Soc Nephrol [Internet]. 2020;31(6):1157–65. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2020030276>
- 69** Wu Y., Xu X., Chen Z., Duan J., Hashimoto K., Yang L., et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. Brain Behav



Immun [Internet]. 2020;87:18–22. Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.031>

70 Desai I., Manchanda R., Kumar N., Tiwari A., Kumar M. Neurological manifestations of coronavirus disease 2019: exploring past to understand present. *Neurol Sci* [Internet]. 2021;42(3):773–85. Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.1007/s10072-020-04964-8>

71 Vindegaard N., Benros M.E. COVID-19 pandemic and mental health consequences: Systematic review of the current evidence. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2020;89:531–42. Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2020.05.048>

72 Peeling R.W., Heymann D.L., Teo Y.Y., Garcia P.J. Diagnostics for COVID-19: moving from pandemic response to control. *Lancet* [Internet]. 2022;399(10326):757–68. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02346-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02346-1)

73 Girum T., Lentiro K., Geremew M., Migora B., Shewamare S. Global strategies and effectiveness for COVID-19 prevention through contact tracing, screening, quarantine, and isolation: a systematic review. *Trop Med Health* [Internet]. 2020;48(1):91. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s41182-020-00285-w>

74 CDC. COVID-19 testing: What you need to know [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2023 [citado el 2 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/testing.html>

75 Contreras S., Dehning J., Loidolt M., Spitzner F.P., Urrea Q.J.H., Mohr S.B., et al. The challenges of containing SARS-CoV-2 via test-trace-and-isolate [Internet]. *arXiv [q-bio.PE]*. 2020. Disponible en: <http://arxiv.org/abs/2009.05732>

76 Leber W., Lammel O., Siebenhofer A., Redlberger F.M., Panovska Griffiths J., Czypionka T. Comparing the diagnostic accuracy of point-of-care lateral flow antigen testing for SARS-CoV-2 with RT-PCR in primary care (REAP-2). *EClinicalMedicine* [Internet]. 2021;38(101011):101011. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101011> .



- 77** Lanser L., Bellmann W.R., Öttl K.W., Huber L., Griesmacher A., Theurl I., et al. Evaluating the clinical utility and sensitivity of SARS-CoV-2 antigen testing in relation to RT-PCR Ct values. *Infection* [Internet]. 2021;49(3):555–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s15010-020-01542-0>
- 78** Mamiko O. M.J.M. Pruebas diagnósticas de laboratorio de COVID-19 [Internet]. 2020 Aepap.org [citado 2 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://aepap.org/grupos/grupo-de-Patologiainfecciosa/contenido/documentos-delgpi>
- 79** Li L.Q., Huang T., Wang Y.Q., Wang Z.P., Liang Y., Huang T.B., et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol* [Internet]. 2020;92(6):577–83. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25757>
- 80** Frater J.L., Zini G., d'Onofrio G., Rogers H.J. COVID-19 and the clinical hematology laboratory. *Int J Lab Hematol* [Internet]. 2020;42 Suppl 1(S1):11–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/ijlh.13229>
- 81** Faria S.S., Fernandes P.C., Silva M.J.B., Lima V.C., Fontes W., Freitas R., et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio: a narrative review. *Ecancermedicalsecience* [Internet]. 2016;10:702. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3332/ecancer.2016.702>
- 82** Yan X., Li F., Wang X., Yan J., Zhu F., Tang S., et al. Neutrophil to lymphocyte ratio as prognostic and predictive factor in patients with coronavirus disease 2019: A retrospective cross-sectional study. *J Med Virol* [Internet]. 2020;92(11):2573–81. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.26061>
- 83** Kong M., Zhang H., Cao X., Mao X., Lu Z. Higher level of neutrophil-to-lymphocyte is associated with severe COVID-19. *Epidemiol Infect* [Internet]. 2020;148(e139):e139. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1017/S0950268820001557>
- 84** Moosazadeh M., Maleki I., Alizadeh R., Kheradmand M., Hedayatizadeh A., Shamshirian A., 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* [Internet]. verano de 2019;10(3):320–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.22088/cjim.10.3.320>

85 Chan A.S., Rout A. Use of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios in COVID-19. *J Clin Med Res* [Internet]. 2020;12(7):448–53. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.14740/jocmr4240>

86 Li X., Liu C., Mao Z., Xiao M., Wang L., Qi S., et al. Predictive values of neutrophil-to-lymphocyte ratio on disease severity and mortality in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis [Internet]. *Research Square*. 2020. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.21203/rs.3.rs-71611/v2>

87 Bravo S., Cruz Q.J.P. Estudios de exactitud diagnóstica: Herramientas para su Interpretación. *Rev Chil Radiol* [Internet]. 2015;21(4):158–64. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/s0717-93082015000400007>

88 Parikh R., Mathai A., Parikh S., Chandra G., Thomas R. Understanding and using sensitivity, specificity and predictive values. *Indian J Ophthalmol* [Internet]. 2008;56(1):45–50. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4103/0301-4738.37595>

89 Fluss R., Faraggi D., Reiser B. Estimation of the Youden Index and its associated cutoff point. *Biom J* [Internet]. 2005;47(4):458–72. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/bimj.200410135>

90 Cerda J., Cifuentes L. Uso de curvas ROC en investigación clínica: Aspectos teórico-prácticos. *Rev Chilena Infectol* [Internet]. 2012 [citado el 12 de octubre de 2023];29(2):138–41. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182012000200003

91 José Supo HZ. Metodología de la investigación científica. 3.a ed. BIOESTADISTICO EEDU EIRL, editor. Capítulo 01 Taxonomía de la investigación; 2020.

92 Mousalli G. Métodos y Diseños de Investigación Cuantitativa [Internet]. Unpublished; 2015. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.13140/RG.2.1.2633.9446>



93 Hernandez S.R. Metodologia de La Investigacion. 6.a ed. Mc Graw Hill, editor.
México; 2014.

ANEXOS

Anexo 1. Operacionalización de variables.

Variables	Definición Operacional	Dimensiones	Tipo de variable	Unidad de análisis	Escala de medición
Variables dependientes					
Mortalidad en pacientes con Covid-19	Número proporcional de muertes ocurridas en una población durante un tiempo determinado	Condición de egreso	Cualitativa dicotómica	- Recuperado - Fallecido	Nominal
Características clínicas	Síntomas encontrados en la redacción de la Historia Clínica.	Hallazgos clínicos al ingreso	Cualitativa	- Tos - Fiebre - Cefalea - Dolor de garganta - Dificultad Respiratoria - Dolor de tórax - Diarrea	Nominal
Variable independiente					
Índice neutrófilos/ linfocitos	Cociente entre el valor absoluto de neutrófilos y linfocitos obtenido del hemograma de ingreso	Conteo de neutrófilos	Cuantitativa	%neutrófilos	Continua
		Conteo de linfocitos	Cuantitativa	%linfocitos	Continua



Anexo 2. Ficha de recolección de datos.

**Índice neutrófilo/linfocito como predictor de mortalidad en pacientes con
neumonía COVID-19 atendidos a gran altitud en el Hospital Regional Manuel
Núñez Butron de Puno, 2020-2022.**

FICHA N°

Características epidemiológicas

Edad: años,

Sexo: M () F ()

Residencia: Urbano () Rural ()

Signos vitales:

Temperatura	Frecuencia cardiaca	Frecuencia respiratoria	Saturación O2

Síntomas

Tos	Fiebre	Cefalea	Dolor de garganta
Dolor de tórax	Diarrea	Def. Respiratoria	Malestar general

Comorbilidades del paciente

Hipertensión arterial	Obesidad	Diabetes	Otros

Características de laboratorio

Leucocitos	Neutrófilos	Leucocitos	Plaquetas	INL

Datos de hospitalización

Fecha de hosp.	Fecha de alta	Evolución		Días de hosp.
		Recuperado	Fallecido	

Todo dato recolectado será confidencial y uso solo para fines de esta investigación.



Anexo 3. Validación de instrumento de Investigación por juicio de expertos.



Universidad Nacional del Altiplano
Facultad de Medicina Humana
Escuela Profesional de Medicina Humana

VALIDACIÓN DE INSTRUMENTO POR JUICIO DE EXPERTOS

Índice neutrófilo/linfocito como predictor de mortalidad en pacientes con neumonía COVID-19 atendidos a gran altitud en el Hospital Regional Manuel Núñez Butron de Puno, 2020-2022.

INFORMACIÓN GENERAL:

- Nombre: Carolina Vargas Rodríguez
- Lugar y centro de labor: H.M.N.B. - Puno

VALORACIÓN GENERAL DEL INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Por favor, marque con una X la respuesta escogida de entre las opciones que se presentan:


	sí	no	Observaciones
¿El instrumento de recolección de datos está orientada al problema de investigación?	X		
¿En el instrumento de recolección de datos se aprecia las variables de la investigación?	X		
¿El instrumento de recolección de datos facilita el logro de los objetivos de la investigación?	X		
¿El instrumento de recolección de datos se relaciona con las variables de estudio?	X		
¿El instrumento de recolección de datos presenta la cantidad de ítems correctos?	X		
¿La redacción del instrumento de recolección de datos es coherente?	X		
¿El diseño del instrumento de recolección de datos facilita el análisis y procesamiento de datos?	X		
¿Del diseño del instrumento de recolección de datos usted eliminaría algún ítem?		X	
¿Del diseño del instrumento de recolección de datos usted agregaría algún ítem?		X	
¿El diseño del instrumento de recolección de datos es accesible a la población sujeto de estudio?	X		
¿La redacción del instrumento de recolección de datos es clara, sencilla, y precisa para la investigación?	X		

APORTE Y SUGERENCIAS PARA MEJORAR EL INSTRUMENTO:

.....
.....

	VALIDEZ			
	Excelente	Buena	Regular	Deficiente
Validez de contenido del instrumento		X		

Fecha de validación: 28/06/23


CAROLINA VARGAS RODRÍGUEZ
MÉDICO INTENSIVISTA
CMP. 79993 RNE. 46403

Firma y sello
DNI N°: 72543192



VALIDACIÓN DE INSTRUMENTO POR JUICIO DE EXPERTOS

Índice neutrófilo/linfocito como predictor de mortalidad en pacientes con neumonía COVID-19 atendidos a gran altitud en el Hospital Regional Manuel Núñez Butron de Puno, 2020-2022.

INFORMACIÓN GENERAL:

- Nombre: Daniel Alfredo Amaro Ledrano
- Lugar y centro de labor: IRAHUO - PUNO

VALORACIÓN GENERAL DEL INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Por favor, marque con una X la respuesta escogida de entre las opciones que se presentan:

	sí	no	Observaciones
¿El instrumento de recolección de datos está orientada al problema de investigación?	X		
¿En el instrumento de recolección de datos se aprecia las variables de la investigación?	X		
¿El instrumento de recolección de datos facilita el logro de los objetivos de la investigación?	X		
¿El instrumento de recolección de datos se relaciona con las variables de estudio?	X		
¿El instrumento de recolección de datos presenta la cantidad de ítems correctos?	X		
¿La redacción del instrumento de recolección de datos es coherente?	X		
¿El diseño del instrumento de recolección de datos facilita el análisis y procesamiento de datos?	X		
¿Del diseño del instrumento de recolección de datos usted eliminaría algún ítem?		X	
¿Del diseño del instrumento de recolección de datos usted agregaría algún ítem?		X	
¿El diseño del instrumento de recolección de datos es accesible a la población sujeto de estudio?	X		
¿La redacción del instrumento de recolección de datos es clara, sencilla, y precisa para la investigación?	X		

APORTE Y SUGERENCIAS PARA MEJORAR EL INSTRUMENTO:

.....
.....

	VALIDEZ			
	Excelente	Buena	Regular	Deficiente
Validez de contenido del instrumento	X			

Fecha de validación: 29/06/23

DANIEL A. AMARO LEDRANO
MÉDICO INTERNISTA
C.M.P. 14001
RUSP. REG. "MAB" - PUNO

Firma y sello
DNI N°: 01203102



VALIDACIÓN DE INSTRUMENTO POR JUICIO DE EXPERTOS

Índice neutrófilo/linfocito como predictor de mortalidad en pacientes con neumonía COVID-19 atendidos a gran altitud en el Hospital Regional Manuel Núñez Butron de Puno, 2020-2022.

INFORMACIÓN GENERAL:

- Nombre: JAVIER LAYME LAYME
- Lugar y centro de labor: Hospital Regional Manuel Núñez Butron - Puno

VALORACIÓN GENERAL DEL INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Por favor, marque con una X la respuesta escogida de entre las opciones que se presentan:

	sí	no	Observaciones
¿El instrumento de recolección de datos está orientada al problema de investigación?	X		
¿En el instrumento de recolección de datos se aprecia las variables de la investigación?	X		
¿El instrumento de recolección de datos facilita el logro de los objetivos de la investigación?	X		
¿El instrumento de recolección de datos se relaciona con las variables de estudio?	X		
¿El instrumento de recolección de datos presenta la cantidad de ítems correctos?	X		
¿La redacción del instrumento de recolección de datos es coherente?	X		
¿El diseño del instrumento de recolección de datos facilita el análisis y procesamiento de datos?	X		
¿Del diseño del instrumento de recolección de datos usted eliminaría algún ítem?		X	
¿Del diseño del instrumento de recolección de datos usted agregaría algún ítem?		X	
¿El diseño del instrumento de recolección de datos es accesible a la población sujeto de estudio?	X		
¿La redacción del instrumento de recolección de datos es clara, sencilla, y precisa para la investigación?	X		

APORTE Y SUGERENCIAS PARA MEJORAR EL INSTRUMENTO:

.....
.....

	VALIDEZ			
	Excelente	Buena	Regular	Deficiente
Validez de contenido del instrumento	X			

Fecha de validación: 28/06/23

.....
JAVIER LAYME LAYME
 DICO CIRUJANO
 MANA INTERNA
 GMP: 8321 DNE: 37524
 Firma y sello
 DNI N°: 9257390



Anexo 4. Autorización del HRMNB para ejecutar investigación.



PERÚ Ministerio
de Salud

HOSPITAL REGIONAL
"MANUEL NUÑEZ BUTRÓN" PUNO
UNIDAD DE APOYO A LA DOCENCIA E INVESTIGACION
AV. El Sol 1021-Puno Teléfonos 351021-369696

"Año de la Unidad la Paz y el Desarrollo"

Puno, 04 de agosto del 2023

OFICIO N° 101937 -23-D-UAID-HR "MNB" – PUNO

Señora Dra.:
Enma JARA CALLOHUANCA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE EMERGENCIA

Presente.-

ASUNTO: Presentación de Tesista.

Por medio del presente es grato dirigirme a usted para, presentar al señor Miguel Ra/ul CONDORI QUISPE, Bachiller de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Nacional del Altiplano de Puno; quien desarrollará el Trabajo de Investigación Titulado "INDICE NEUTRÓFILO/LINFOCITO COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON NEUMONIA COVID-19 ATENDIDOS A GRAN ALTITUD EN EL HOSPITAL REGIONAL "MANUEL NUÑEZ BUTRÓN" DE PUNO, 2020 - 2022, a partir de la fecha, con la autorización de su Jefatura. Se solicita brindar las facilidades del caso.

Es propicia la oportunidad para expresarle mis consideraciones más distinguidas.

Atentamente,




Dr. Miguel Quijse VINCAS SHERINTA
C.M.R. 64980-R.N.E. 37607
DIRECTOR
HOSPITAL REGIONAL "MNB" - PUNO

EVS/MBA/MLM
CC. Arch.





Anexo 5. Declaración jurada de autenticidad de tesis.



Universidad Nacional
del Altiplano Puno



VRI
Vicerrectorado
de Investigación



Repositorio
Institucional

DECLARACIÓN JURADA DE AUTENTICIDAD DE TESIS

Por el presente documento, Yo Miguel Raul Condon Quispe
identificado con DNI 70165728 en mi condición de egresado de:

Escuela Profesional, Programa de Segunda Especialidad, Programa de Maestría o Doctorado
Medicina Humana

informo que he elaborado el/la Tesis o Trabajo de Investigación denominada:

"ÍNDICE NEUTRÓFILO/LINFOCITO COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD EN
PACIENTES CON NEUMONÍA COVID-19 ATENDIDOS A GRAN ALTITUD EN
EL HOSPITAL REGIONAL MANUEL NÚÑEZ BUTRÓN DE PUNO, 2020-2022."

Es un tema original.

Declaro que el presente trabajo de tesis es elaborado por mi persona y **no existe plagio/copia** de ninguna naturaleza, en especial de otro documento de investigación (tesis, revista, texto, congreso, o similar) presentado por persona natural o jurídica alguna ante instituciones académicas, profesionales, de investigación o similares, en el país o en el extranjero.

Dejo constancia que las citas de otros autores han sido debidamente identificadas en el trabajo de investigación, por lo que no asumiré como tuyas las opiniones vertidas por terceros, ya sea de fuentes encontradas en medios escritos, digitales o Internet.

Asimismo, ratifico que soy plenamente consciente de todo el contenido de la tesis y asumo la responsabilidad de cualquier error u omisión en el documento, así como de las connotaciones éticas y legales involucradas.

En caso de incumplimiento de esta declaración, me someto a las disposiciones legales vigentes y a las sanciones correspondientes de igual forma me someto a las sanciones establecidas en las Directivas y otras normas internas, así como las que me alcancen del Código Civil y Normas Legales conexas por el incumplimiento del presente compromiso

Puno 03 de Enero del 2024

FIRMA (obligatoria)



Huella



Anexo 6. Autorización para el depósito de tesis en el repositorio institucional.



Universidad Nacional
del Altiplano Puno



Vicerrectorado
de Investigación



Repositorio
Institucional

AUTORIZACIÓN PARA EL DEPÓSITO DE TESIS O TRABAJO DE INVESTIGACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Por el presente documento, Yo Miguel Raul Condori Quispe,
identificado con DNI 70165728 en mi condición de egresado de:

Escuela Profesional, Programa de Segunda Especialidad, Programa de Maestría o Doctorado

Medicina Humana

informo que he elaborado el/la Tesis o Trabajo de Investigación denominada:

“ÍNDICE NEUTRÓFILO/LINFOCITO COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON NEUMONÍA COVID-19 ATENDIDOS A GRAN ALTITUD EN EL HOSPITAL REGIONAL MANUEL NÚÑEZ BUTRÓN DE PUNO, 2020-2022”

para la obtención de Grado, Título Profesional o Segunda Especialidad.

Por medio del presente documento, afirmo y garantizo ser el legítimo, único y exclusivo titular de todos los derechos de propiedad intelectual sobre los documentos arriba mencionados, las obras, los contenidos, los productos y/o las creaciones en general (en adelante, los “Contenidos”) que serán incluidos en el repositorio institucional de la Universidad Nacional del Altiplano de Puno.

También, doy seguridad de que los contenidos entregados se encuentran libres de toda contraseña, restricción o medida tecnológica de protección, con la finalidad de permitir que se puedan leer, descargar, reproducir, distribuir, imprimir, buscar y enlazar los textos completos, sin limitación alguna.

Autorizo a la Universidad Nacional del Altiplano de Puno a publicar los Contenidos en el Repositorio Institucional y, en consecuencia, en el Repositorio Nacional Digital de Ciencia, Tecnología e Innovación de Acceso Abierto, sobre la base de lo establecido en la Ley N° 30035, sus normas reglamentarias, modificatorias, sustitutorias y conexas, y de acuerdo con las políticas de acceso abierto que la Universidad aplique en relación con sus Repositorios Institucionales. Autorizo expresamente toda consulta y uso de los Contenidos, por parte de cualquier persona, por el tiempo de duración de los derechos patrimoniales de autor y derechos conexos, a título gratuito y a nivel mundial.

En consecuencia, la Universidad tendrá la posibilidad de divulgar y difundir los Contenidos, de manera total o parcial, sin limitación alguna y sin derecho a pago de contraprestación, remuneración ni regalía alguna a favor mío; en los medios, canales y plataformas que la Universidad y/o el Estado de la República del Perú determinen, a nivel mundial, sin restricción geográfica alguna y de manera indefinida, pudiendo crear y/o extraer los metadatos sobre los Contenidos, e incluir los Contenidos en los índices y buscadores que estimen necesarios para promover su difusión.

Autorizo que los Contenidos sean puestos a disposición del público a través de la siguiente licencia:

Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional. Para ver una copia de esta licencia, visita: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

En señal de conformidad, suscribo el presente documento.

Puno 03 de enero del 2024

FIRMA (obligatoria)



Huella