

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
PROGRAMA DE ESTUDIO DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

Razón linfocito/proteína C reactiva disminuida como factor pronóstico de mortalidad en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2

Área de Investigación:

Enfermedades infecciosas y tropicales

Autor:

Salaverry Enriquez Ana Paula

Asesor:

Vásquez Tirado, Gustavo Adolfo

Código ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2109-6430>

Jurado Evaluador:

Presidente: Abel Salvador Arroyo Sánchez

Secretario: Hugo Nelson Alva Guarniz

Vocal: Víctor Hugo Bardales Zuta

Trujillo – Perú

2023

Fecha de Sustentación: 16/03/2023

DEDICATORIA

Dedico este trabajo de investigación a mis padres y a mi hermana, quienes me apoyaron en cada paso de este arduo camino, que siempre me alentaron a continuar aun en los momentos difíciles y depositaron su esperanza, amor y apoyo incondicional en mí.

Asimismo, se lo dedico a mis 4 abuelos que ya descansan con Dios, especialmente a mi abuelo Carlos Leoncio Enriquez Horna, quien dedico sus últimos años a cuidar y velar por todos sus nietos.

AGRADECIMIENTOS

Concluido este trabajo de investigación deseo agradecer profundamente a Dios por todas las bendiciones y lecciones otorgadas, a mi familia que ha sabido enseñarme con el ejemplo el valor del trabajo, perseverancia y honradez, asimismo a las amistades cultivadas durante estos años académicos.

Además, agradecer a la presente casa de estudios, directivos y profesores que han contribuido a mi desarrollo profesional a lo largo de los años, también agradecer a todos aquellos que me apoyaron para desarrollar, escribir y concluir esta tesis, resaltando el extenso apoyo de mi asesor en este último tramo de mi vida universitaria.

RESUMEN

Objetivo: Determinar que la razón linfocito/proteína C reactiva disminuida es factor pronóstico de mortalidad en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 en la unidad principal de cuidados intensivos del Hospital Regional Docente de Trujillo.

Material y métodos: El presente estudio tuvo un diseño analítico, observacional, de cohorte retrospectivo y longitudinal realizado en 93 pacientes con neumonía por SARS-CoV-2. Se obtuvo los datos de distribución de frecuencias de variables cualitativas y las medidas de centralización y dispersión de variables cuantitativas. Además, se empleó la prueba Chi Cuadrado (X^2), por tanto, las asociaciones se consideraron significativas si el valor de p era menor a 0,05. Finalmente, se calculó, entre las variables cualitativas, el riesgo relativo de la razón L/PCR respecto al riesgo de mortalidad en neumonía por SARS-CoV-2. Después se llevó a cabo el análisis multivariado con regresión logística para las variables intervinientes que resultaron significativas en el análisis bivariado.

Resultados: De los 93 pacientes incluidos en el estudio, se pudo evidenciar que 41 fallecieron (44,1%), y de dichos pacientes, un 53,7% fueron de una edad menor o igual a 60 años y un 78% fueron varones. Sumado a ello, se encontró que, la edad mayor a 60 años, el recuento normal de linfocitos y los valores disminuidos del Índice L/PCR demostraron ser un factor de riesgo de mortalidad en los pacientes con neumonía por SARS-CoV-2.

Conclusiones: La razón L/PCR disminuida fue factor pronóstico de mortalidad en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 del Hospital Regional Docente de Trujillo.

Palabras clave: Razón linfocito/proteína C reactiva, pronóstico, mortalidad, neumonía, SARS-CoV-2.

ABSTRACT

Aim: To determine that the decreased lymphocyte/C-reactive protein (L/CRP) ratio was a prognostic factor for mortality in patients with SARS-CoV-2 pneumonia at the Trujillo Regional Teaching Hospital.

Material and methods: The present study had an analytical, observational, retrospective and longitudinal cohort design carried out in 93 patients with SARS-CoV-2 pneumonia. The frequency distribution data of qualitative variables and the measures of centralization and dispersion of quantitative variables were obtained. In addition, the Chi Square (χ^2) test was used, therefore, the associations were considered significant if the p value was less than 0.05. Finally, among the qualitative variables, the relative risk of the L/CRP ratio with respect to the risk of mortality in SARS-CoV-2 pneumonia was calculated. Afterwards, the multivariate analysis was carried out with logistic regression for the intervening variables that were significant in the bivariate analysis.

Results: Of the 93 patients included in the study, it was possible to show that 41 died (44.1%), and of these patients, 53.7% were less than or equal to 60 years of age and 78% were male. Added to this, it was found that age over 60 years, normal lymphocyte count and decreased values of the L/CRP Index proved to be a risk factor for mortality in patients with SARS-CoV-2 pneumonia.

Conclusions: The decreased L/CRP ratio was a prognostic factor for mortality in patients with SARS-CoV-2 pneumonia at the Trujillo Regional Teaching Hospital.

Keywords: Lymphocyte/C-reactive protein ratio, prognosis, mortality, pneumonia, SARS-CoV-2.

ÍNDICE

DEDICATORIA	2
AGRADECIMIENTOS	3
RESUMEN	4
ABSTRACT.....	5
ÍNDICE	6
I. INTRODUCCIÓN.....	7
II. MATERIAL Y MÉTODOS	13
III. RESULTADOS	20
IV. DISCUSIÓN.....	23
V. CONCLUSIONES	26
VI. RECOMENDACIONES	27
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28
VIII. ANEXOS	31

I. INTRODUCCIÓN

La enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19) es una infección causada por el SARS-CoV-2 o coronavirus 2, la cual ha amenazado ampliamente la seguridad y calidad de vida de la población mundial, llevando incluso a instaurarse una cuarentena y estado de emergencia internacional (1)

La mayoría de los pacientes afectados experimentan un curso leve/moderado de la enfermedad (80%), mientras otros experimentan un curso de enfermedad grave (15%) o crítico (5%) requiriendo generalmente hospitalización e ingreso a una unidad de cuidados intensivos con una mayor tasa de mortalidad. La evidencia muestra que la tasa de mortalidad global por el SARS-CoV-2 es del 3,77 al 5,4%, sin embargo, aumenta hasta 41,1-61,5% entre pacientes graves o críticamente enfermos (2)

La clínica de la enfermedad por SARS-CoV-2 es muy variada, produciendo síntomas leves o incluso sin sintomatología alguna hasta algunos casos que puede progresar a neumonía, por tanto, ameritan cuidados críticos especializados y así mismo enfrentan una tasa de mortalidad más alta que los pacientes que no requieren de estos cuidados (3–5)

El cuadro clínico grave o neumonía viral por SARS-CoV-2 se define con tres de las siguientes manifestaciones clínicas: dificultad para respirar con RR > 30 veces/min; la saturación media de oxígeno \leq del 93% en estado de reposo; presión parcial de oxígeno arterial (PaO₂)/concentración de oxígeno (FiO₂) \leq 300 mmHg (1 mmHg = 0,133 kPa) o pacientes con imágenes pulmonares que evidencian avance en la lesión de más del 50% en 24-48 h; además de que se deben haberse descartado otras etiologías para la neumonía, como es el caso de la neumonía bacteriana como diagnóstico diferencial. Los pacientes que desarrollan el cuadro clínico grave pueden presentar: insuficiencia respiratoria y necesidad de ventilación mecánica; shock o insuficiencia orgánica combinada por lo cual llegan a requerir el ingreso a las unidades de cuidados intensivos (6)

La detección precoz de los casos graves puede proporcionar beneficios significativos en el manejo del tratamiento de apoyo, que es una oportunidad

para disminuir la morbilidad, mortalidad, duración de la hospitalización y gastos médicos (7,8)

Hay una necesidad urgente de un marcador alternativo barato, más simple, rápido, fácil accesibles al nivel de carga viral, como las proporciones de combinación de biomarcadores, para evaluar la gravedad de la enfermedad (9) Dado que la hiperinflamación en la enfermedad por SARS-CoV-2 es conocido por ser una de las principales razones del mal pronóstico de los pacientes, las combinaciones de biomarcadores que reflejan el estado de inflamación pueden ser una buena alternativa en este sentido (10)

El dímero D es un producto de degradación de la fibrina, ampliamente utilizado como biomarcador de trastornos plaquetarios; el nivel de dímero D aumenta con el aumento de la gravedad de la neumonía adquirida en la comunidad. Tras el brote de la pandemia de SARS-CoV-2, el dímero D se identificó como un indicador potencial de pronóstico. El dímero D del día de ingreso se ha mostrado prometedor para predecir la gravedad de la enfermedad en múltiples estudios. El valor de corte utilizado para el dímero D muestra una variación significativa entre los estudios publicados, y parece que todavía no hay consenso sobre cuál es el mejor corte para predecir la mortalidad (11)

El lactato deshidrogenasa (LDH) se encuentra extracelularmente en respuesta a una lesión o inflamación celular. LDH es un biomarcador asociado a peor pronóstico en individuos con infecciones virales. Los niveles elevados de LDH en suero están asociados con varias enfermedades respiratorias, incluyendo neumonía adquirida en la comunidad, neumonía por *Pneumocystis jiroveci* y neumonía por *Mycoplasma*. Los niveles de LDH aumentaron en personas con infección activa por Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (SROM) y fibrosis pulmonar asociada con SROM, aunque en ninguna investigación ha examinado el efecto sobre la gravedad de la enfermedad o la muerte (12)

La utilidad del lactato se puede encontrar en muchos estudios de la literatura, especialmente en pacientes con shock séptico. Aunque una sola medición de lactato en el momento del ingreso se ha utilizado como pronóstico, los estudios en la literatura muestran que los niveles de lactato medidos a

intervalos de una a dos horas dan resultados más efectivos en pacientes críticamente enfermos (13)

La trombocitopenia es una manifestación común y también un indicador de mal pronóstico de Síndrome Respiratorio Agudo Grave (SRAG); SROM según investigaciones previas; se ha demostrado que el recuento bajo de plaquetas está relacionado con la gravedad de la enfermedad y la mortalidad hospitalaria en pacientes con SARS-CoV-2; sin embargo, queda por explorar la asociación detallada entre las plaquetas y las funciones orgánicas posteriores en pacientes graves internados en unidades de cuidados intensivos (UCI) (14)

Se ha demostrado que la inflamación se asocia significativamente con una variedad de condiciones clínicas relacionadas con cambios en las proteínas séricas de fase aguda. Los valores de proteína C reactiva (PCR) aumentan mientras que los niveles de albúmina disminuyen (15) La progresión de la inflamación provoca cambios en los niveles de diversos marcadores inflamatorios como neutrófilos, plaquetas y linfocitos e índices relevantes como la proporción de plaquetas a linfocitos, neutrófilos a linfocitos y la proporción de linfocitos a monocitos que predicen la respuesta inflamatoria sistémica y pueden usarse como marcadores de pronóstico en varias enfermedades y han sido ampliamente estudiados para el pronóstico de pacientes con neumonía viral, incluidas las causadas por SARS-CoV-2 (16,17)

La razón linfocito proteína C reactiva (L/PCR) es una puntuación inflamatoria desarrollada recientemente, que refleja el estado de inflamación sistémica en pacientes con cáncer teniendo en cuenta tanto el recuento de linfocitos como la PCR (18) El L/PCR se reduce significativamente en los casos graves, lo que sugiere que este marcador podría reflejar la gravedad de la enfermedad por SARS-CoV-2, esto debido a que el equilibrio entre la respuesta inmunitaria del huésped y la respuesta hiperinflamatoria juega un papel clave en el pronóstico de la enfermedad (19) Niveles más bajos de L/PCR en pacientes graves podrían ser resultado de menos linfocitos que conducen a una disfunción inmunológica y niveles más altos de PCR que reflejan la gravedad sistémica de respuesta inflamatoria de los pacientes (20,21)

Gandino I. et al; estimaron los niveles del índice LPCR < 100 y su riesgo de mortalidad en pacientes internados con SARS-CoV-2. Se incluyeron pacientes con dicha infección que ingresaron a la sala de internación general desde marzo hasta octubre de 2020. En los resultados, se incluyeron 730 pacientes. La edad media de presentación fue 49.9 años (DE = 16,8) y 401 (55%) fueron hombres. La mediana de días de internación fue 8 (RIC = 6). El modelo de regresión de Cox evidenció asociación entre LPCR < 100 y mortalidad (HR = 6,2; IC 95% = 1,6 – 23,5; p = 0,008) ajustado por edad, neumonía grave, pases a terapia intensiva, hipertensión arterial, y comorbilidades (22)

Ullah W, et al; evaluaron la validez y la utilidad clínica de la relación linfocito / PCR (L/PCR), frente a la relación neutrófilo / linfocito (NLR) para predecir resultados hospitalarios en los pacientes con infección por SARS-CoV-2; en una cohorte retrospectiva con un análisis de regresión logística multivariante para calcular las diferencias de medias y los odds ratios ajustados (ORa). En comparación con los pacientes vivos, se observó un Índice L/PCR medio significativamente menor en los pacientes que no sobrevivieron a la hospitalización (1.011 frente a 632, p = 0,04). Para los pacientes con L/PCR más bajo (<100), las probabilidades de mortalidad intrahospitalaria por todas las causas fueron significativamente más altas en comparación con los pacientes con un L/PCR más alto (OR 0,2, 0,06 - 0,47, p = 0,001). La frecuencia de pacientes con razón linfocito proteína C reactiva disminuida fue de 63% en los fallecidos y fue de 32% en los sobrevivientes (p < 0,05) (23)

Albarrán A, et al (2020); pudieron establecer el punto de corte de L/PCR más adecuado para predecir la mortalidad en pacientes infectados por SARS-CoV-2 que se encuentran hospitalizados; por medio de un estudio de tipo transversal y analítico con pacientes hospitalizados debido a la infección grave por SARS-CoV-2. Se encontró que de los 242 pacientes incluidos en el estudio falleció un 34% de; los cuales eran de edad avanzada (62 versus 51 años, p < 0,001), así como L/PCR más bajo (0,03 versus 0.06, p < 0,002) respecto a quienes sobrevivieron. La combinación de L/PCR con razón neutrófilo linfocito tuvieron una sensibilidad de 80%, especificidad de 74%, para predecir la mortalidad (24)

La neumonía por SARS-CoV-2 es una complicación letal, puesto que puede llegar a comprometer la función respiratoria de manera brusca y amplia, e incluso en pacientes con ciertas características fenotípicas y algunas comorbilidades particulares conducir al colapso de órganos y la muerte, siendo responsable de un incremento en el costo sanitario y la estancia hospitalaria, es por ello que reviste importancia el reconocimiento de aquellas variables que permitan predecir su aparición, en este sentido existen reportes que reconocen a la razón linfocito/proteína C reactiva, como un parámetro novedoso relacionado con el riesgo de mortalidad intrahospitalaria, fácil de calcular y altamente válido y que combina eficientemente la información sobre la capacidad funcional del sistema inmunitario y la magnitud de la cascada inflamatoria de citocinas, es por ello que nos planteamos explorar la utilidad de este marcador analítico en su relación con este patrón de evolución de la neumonía por SARS-CoV-2.

1.1. Enunciado del problema

¿La razón linfocito/proteína C reactiva disminuida fue factor pronóstico de mortalidad en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 en el Hospital Regional Docente de Trujillo durante el periodo del 01 de mayo del 2020 hasta el 31 de mayo 2021?

1.2. Hipótesis

Hipótesis nula (H₀)

La razón linfocito/proteína C reactiva disminuida no fue factor pronóstico de mortalidad en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 en el Hospital Regional Docente de Trujillo.

Hipótesis alterna (H₁)

La razón linfocito/proteína C reactiva disminuida fue factor pronóstico de mortalidad en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 en el Hospital Regional Docente de Trujillo.

1.3. Objetivos

Objetivo general

Determinar que la razón linfocito/proteína C reactiva disminuida es factor pronóstico de mortalidad en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 en la unidad principal de cuidados intensivos del Hospital Regional Docente de Trujillo.

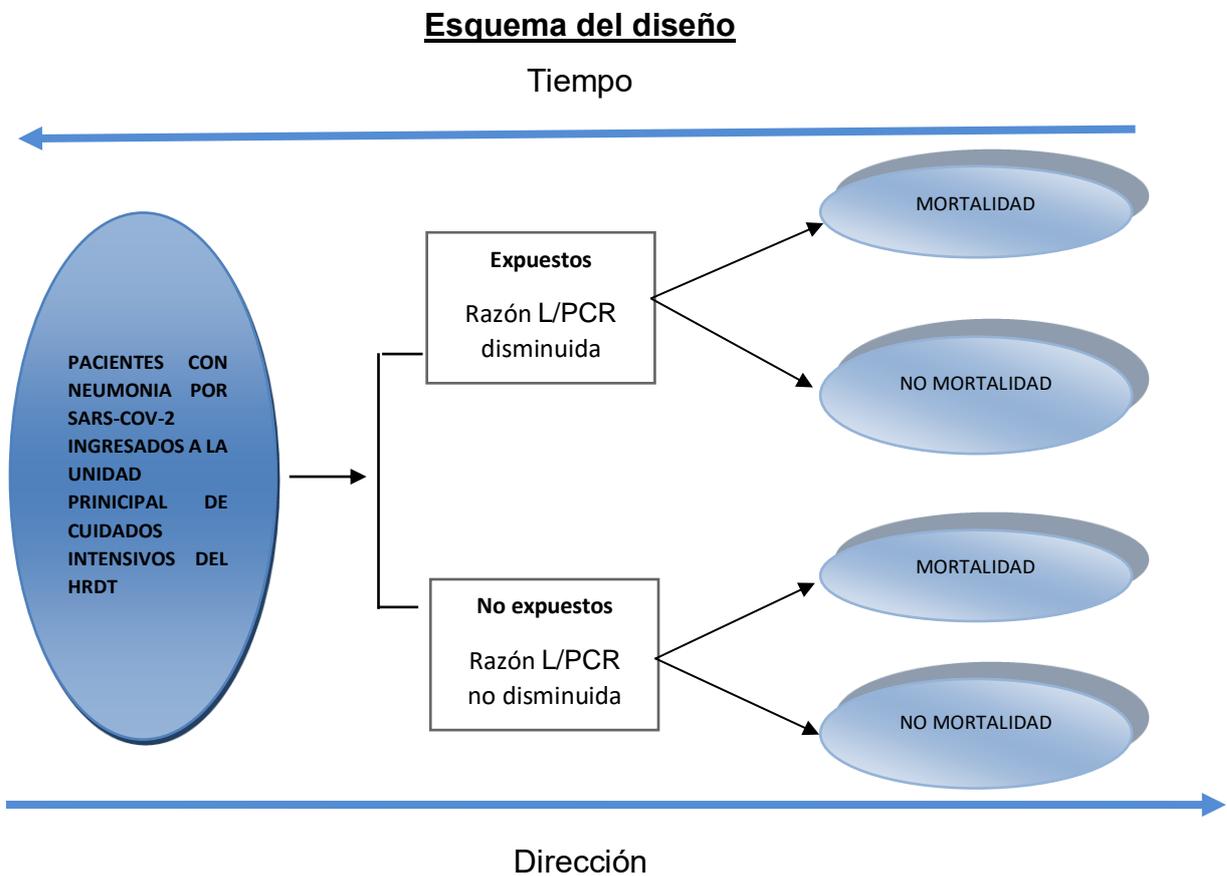
Objetivos específicos

- Analizar si la proporción de razón linfocito/proteína C reactiva disminuida fue factor de riesgo para mortalidad en neumonía por SARS-CoV-2 según variables intervinientes.
- Comparar la proporción de razón linfocito/proteína C reactiva disminuida entre pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 fallecidos y sobrevivientes.
- Definir la proporción de razón linfocito/proteína C reactiva disminuida en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 fallecidos.
- Definir la proporción de razón linfocito/proteína C reactiva disminuida en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 sobrevivientes.

II. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1. Diseño de estudio

Se realizó un estudio analítico, observacional, de cohorte retrospectivo, longitudinal.



2.2. Población, muestra y muestreo

Población de estudio

Se incluyeron pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 atendidos en la unidad principal de Cuidados Intensivos del Hospital Regional Docente de Trujillo durante el periodo mayo 2020 – mayo 2021 y que cumplan los criterios de selección.

Criterios de selección

- **Criterios de inclusión (cohorte expuesta):** Pacientes mayores de 18 años con razón L/PCR disminuido.
- **Criterios de inclusión (cohorte no expuesta):** Pacientes mayores de 18 años, con razón L/PCR no disminuido.

- **Criterios de exclusión:** Pacientes con tuberculosis pulmonar, enfermedades pulmonares obstructivas, usuarios de corticoides de larga data, con cualquier tipo de neoplasia pulmonar, con neumoconiosis o algún tipo de enfermedad terminal de origen pulmonar. De la misma forma se excluirán neumonías atribuidas a otra etiología diferente al SARS-CoV-2. Asimismo, se excluyeron a pacientes que no cuenten con información fiable de las variables en estudio.

Muestra

- **Unidad de Análisis:** Constituida por cada paciente con neumonía por SARS-CoV-2 atendidos en la unidad principal de cuidados intensivos del Hospital Regional Docente de Trujillo durante el periodo 2020 – 2021 y a su vez cumplieron con los criterios de selección para este estudio.
- **Unidad de Muestreo:** La misma que la unidad de análisis.
- **Tamaño muestral (25):**

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 P (1 - P) (r + 1)}{d^2 r}$$

Donde:

$$P = \frac{p_2 + r (p_1)}{1 + r} = \text{Promedio ponderado de } p_1 \text{ y } p_2$$

$$d = p_1 - p_2$$

$$Z_{\alpha/2} = 1,96 \text{ para } \alpha = 0,05$$

$$Z_{\beta} = 0,84 \text{ para } \beta = 0,20$$

$$P_1 = 0,63$$

$$P_2 = 0,32$$

$$r = 2 \quad n = 31$$

COHORTE EXPUESTA (Razón disminuida): 31 pacientes.

COHORTE NO EXPUESTA (Razón no disminuida): 62 pacientes.

TOTAL: 93 pacientes

2.3. Definición operacional de las variables

VARIABLES	TIPO	ESCALA	REGISTRO
INDEPENDIENTE			
Razón linfocito/ proteína C reactiva	Categórica	Nominal	No disminuida: Elevada o normal (≥ 100) Disminuida: (<100)
DEPENDIENTE			
Mortalidad en Neumonía por SARS CoV2	Categórica	Nominal	Fallecido Sobreviviente
INTERVINIENTES			
Edad	Categórica	Nominal	>60 años ≤60 años
Sexo			Masculino Femenino
Dímero D elevado			Si No
Hiperlactatemia			
Lactato deshidrogenasa elevada			
Plaquetopenia			
Recuento de linfocitos elevado			
PCR elevada			
Necesidad de hemodiálisis			
Shock			
Índice de Charlson			

Razón linfocito/ proteína C reactiva: Corresponde al cociente entre el recuento de linfocitos y el valor absoluto de la proteína C reactiva; tomando como referencia un punto de corte de 100 (21) Para este estudio se consideró la primera medida de ambos parámetros al momento del ingreso del paciente al establecimiento de salud. (11)

Linfocitos: Son células del sistema inmunitario cuya función principal de los linfocitos es la regulación de la respuesta inmunitaria adaptativa (o específica), reaccionando frente a materiales extraños, tomando valores normales de 1500 a 4000 cel/mm³ (20)

Proteína C reactiva: Proteína plasmática circulante, que aumenta sus niveles en respuesta a la inflamación, tomando como valor normal menor o igual a 10mg/L (20)

Mortalidad intrahospitalaria: Corresponde al deceso del paciente con neumonía causada por SARS-CoV-2 durante su estancia hospitalaria, independientemente del momento en que ocurra (26)

Edad: Años transcurridos desde el nacimiento hasta el momento del alta, se clasificarán según sea mayor o menor a los 60 años de edad (27)

Sexo: Sexo biológico del paciente perteneciente al estudio (1)

Dímero D elevado: Dímero D con valores mayores a 500 ng/ml (11)

Hiperlactatemia: Lactato mayor a 2 mmol/dl (23)

Lactato deshidrogenasa elevada: Lactato deshidrogenasa mayor a 450 UI/l (13)

Plaquetopenia: Recuento plaquetario inferior a 150 000/ milímetro cubico (23)

Necesidad de hemodiálisis: Requerimiento de terapia de reemplazo de renal por insuficiencia renal aguda (21)

Shock: Valores de presión arterial media inferior a 65 mm/hg se considerará como que si hay shock y valores superiores no se considera shock (26)

Índice de Charlson: Escala que evalúa la esperanza de vida a los 10 años en base a la edad y 19 comorbilidades predefinidas. Siendo que valores iguales o superiores a 1 se relacionarían significativamente con la probabilidad cuadros clínicos más severos relacionados a la infección por SARS-CoV-2 (28)

2.4. Procedimientos y Técnicas

En este estudio se incluyeron a pacientes con neumonía atribuida a SARS-CoV-2 tratados en la unidad principal de cuidados intensivos del Hospital Regional Docente de Trujillo durante el periodo mayo 2020 – mayo 2021. Se inició solicitando la autorización a la dirección del Hospital Regional Docente de Trujillo (Anexo 1). Una vez se contó con la autorización, se procedió de la siguiente manera:

- Obtención de la base de datos de los pacientes atendidos en la Unidad principal de cuidado intensivos del Hospital Regional Docente de Trujillo durante el periodo 2020-2021.
- Se procedió con la depuración de la base de datos, eliminando a aquellos pacientes atendidos fuera del periodo designado para este estudio, por edades y/o que no cumplan con los criterios de selección.
- Elaboración de la lista final de pacientes atendidos en la Unidad principal de cuidados intensivos por neumonía por SARS-CoV-2 durante el periodo de 2020-2021.
- Se realizó la corroboración de la lista de pacientes con el número de historias en el área de estadística del Hospital Regional Docente de Trujillo, para así evitar errores en la investigación.
- Continuamos con la revisión de los expedientes clínicos para recolectar aquellos datos faltantes y confirmar los de la base de datos. Asimismo, después de completar dichas variables, se procedió a calcular la Razón linfocito/proteína C reactiva.

- Se clasificaron a los dos grupos de la cohorte según su condición de Índice linfocito/proteína C reactiva disminuida y elevada, y se midió el resultado de fallecido y no fallecido al momento del alta hospitalaria, tomando como referencia la información detallada en su historia clínica.
- A continuación, se llenó la hoja de recolección de datos (Anexo 2), hasta lograr el tamaño muestral requerido.
- Por último, se completaron los datos requeridos en la base de datos de Excel, para el análisis estadístico.

2.5. Plan de análisis de datos

Estadística Descriptiva

Se obtuvo los datos de distribución de frecuencias de variables cualitativas y las medidas de centralización y dispersión de variables cuantitativas.

Estadística Analítica

Se empleó la prueba Chi Cuadrado (X^2), por tanto, las asociaciones se consideraron significativas si la posibilidad de equivocarse es inferior al 5% ($p < 0,05$).

Estadígrafo de estudio

Se calculó, entre las variables cualitativas, el riesgo relativo de la razón linfocito/PCR respecto al riesgo de mortalidad en neumonía por SARS-CoV-2. Luego de ello, se realizó el cálculo del intervalo de confianza al 95% (IC 95%). Después se llevó a cabo el análisis multivariado con regresión logística para las variables intervinientes que resulten significativas en el análisis bivariado.

2.6. Aspectos éticos

La investigación contó la autorización por parte del comité de Investigación y Ética de la Universidad Particular Antenor Orrego.

Asimismo, se tomaron en cuenta los numerales 11, 12, 14, 15, 22 y 23 de la declaración de Helsinki II y la Ley de Protección de Datos Personales del Perú (29,30) La misma importancia se les dio a las pautas dadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS), que establecen las directrices en cuanto a realización de investigaciones relacionadas con la salud a fin de que los estudios propuestos cuenten con solidez científica, tengan de antecedentes adecuados, sean convenientes y a su vez generen información valiosa (31)

III. RESULTADOS

De los 93 pacientes con neumonía por SARS-CoV-2, 41 de ellos (44,1%) fallecieron y 52 (55,9%) sobrevivieron a la enfermedad. Asimismo, de aquellos pacientes fallecidos, un 53,7% fueron de una edad menor o igual a 60 años, un 78% fueron del sexo masculino, un 58,5% no tuvo shock, un 95,1% tuvo índices de Charlson con valores de 0, 1 y 2, un 90,2% no necesitó de terapia de reemplazo renal (TRR), un 73,2% tuvo valores altos de dímero D, un 97,6% presentó valores altos de proteína C – reactiva (PCR), un 97,6% tuvo valores normales de lactato, un 61% mostró valores normales de lactato deshidrogenasa (LDH), un 82,9% tuvo un recuento normal de plaquetas, un 80,5% presentó un recuento alto de linfocitos y un 51,2% mostró un valor disminuido del Índice L/PCR (Tabla 1).

Por otro lado, mediante regresión logística, en el análisis bivariado del riesgo relativo se encontró que, la edad mayor a 60 años ($RRc = 3,63$; $IC95\% = 1,44 - 9,13$), el recuento normal de linfocitos ($RRc = 6,06$; $IC95\% = 1,21 - 30,34$) y valores disminuidos del Índice L/PCR ($RRc = 4,41$; $IC95\% = 1,75 - 11,09$) constituyen factores asociados de manera significativa a la mortalidad en los pacientes con neumonía por SARS-CoV-2. Con aquellas variables significativas estadísticamente en el análisis bivariado se construyó un análisis multivariado, donde se encontró que, la edad mayor a 60 años ($RRa = 3,71$; $IC95\% = 1,36 - 10,10$), el recuento normal de linfocitos ($RRa = 6,11$; $IC95\% = 1,07 - 34,90$) y valores disminuidos del Índice L/PCR ($RRa = 3,64$; $IC95\% = 1,36 - 9,75$) (Tabla 2).

Tabla 1. Características clínicas y de laboratorio de los pacientes con neumonía por SARS-CoV-2

Características	Fallecidos (n = 41)	Sobrevivientes (n = 52)	p valor (Chi²)
Edad (años)			
≤ 60 años	22 (53,7%)	42 (80,8%)	0,00
> 60 años	19 (46,3%)	10 (19,2%)	
Sexo			
Masculino	32 (78,0%)	31 (59,6%)	0,06
Femenino	9 (22,0%)	21 (40,4%)	
Shock			
Sí	17 (41,5%)	16 (30,8%)	0,29
No	24 (58,5%)	36 (69,2%)	
Índice de Charlson			
0	22 (53,7%)	34 (65,4%)	0,25
≥ 1	19 (46,3%)	18 (34,6%)	
Necesidad de TRR			
Sí	4 (9,8%)	3 (5,8%)	0,47
No	37 (90,2%)	49 (94,2%)	
Dímero D			
Alto	30 (73,2%)	36 (69,2)	0,68
Normal	11 (26,8%)	16 (30,8%)	
PCR			
Alto	40 (97,6%)	51 (98,1%)	0,87
Normal	1 (2,4%)	1 (1,9%)	
Lactato			
Alto	1 (2,4%)	4 (7,7%)	0,27
Normal	40 (97,6%)	48 (92,3%)	
LDH			
Alto	16 (39,0%)	16 (30,8%)	0,41
Normal	25 (61,0%)	36 (69,2%)	
Recuento de plaquetas			
Bajo	7 (17,1%)	6 (11,5%)	0,45
Normal	34 (82,9%)	46 (88,5%)	
Recuento de linfocitos			
Alto	33 (80,5%)	50 (96,2%)	0,02
Normal	8 (19,5%)	2 (3,8%)	
Índice L/PCR			
Disminuido	21 (51,2%)	10 (19,2%)	0,00
No disminuido	20 (48,8%)	42 (80,8%)	

Fuente: Archivo clínico del Hospital Regional de Trujillo

Elaboración: Del autor

Tabla 2. Análisis bivariado y multivariado de regresión logística de las características clínicas y de laboratorio para predecir la mortalidad en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2

Factor	Análisis bivariado				Análisis multivariado			
	RRc	IC 95%		p	RRa	IC 95%		p
		Inferior	Superior			Inferior	Superior	
Edad (> 60 años vs. ≤ 60 años)	3,63	1,44	9,13	0,01	3,71	1,36	10,10	0,01
Sexo (Masculino vs. Femenino)	2,41	0,96	6,07	0,06	1,98	0,70	5,62	0,20
Shock (Sí vs. No)	1,59	0,68	3,75	0,29	1,35	0,46	3,96	0,59
Índice de Charlson (≥ 1 vs. 0)	1,63	0,71	3,77	0,25	0,72	0,22	2,38	0,59
Necesidad de TRR (Sí vs. No)	1,77	0,37	8,38	0,47	1,69	0,25	11,42	0,59
Dímero D (Alto vs. Normal)	1,21	0,49	3,01	0,68	0,78	0,26	2,27	0,64
PCR (Alto vs. Normal)	0,78	0,05	12,93	0,87	0,61	0,02	18,42	0,78
Lactato (Alto vs. Normal)	0,30	0,03	2,79	0,29	0,16	0,01	2,27	0,18
LDH (Alto vs. Normal)	1,44	0,61	3,41	0,41	1,90	0,68	5,35	0,22
Recuento de plaquetas (Bajo vs. Normal)	1,58	0,49	5,12	0,45	0,98	0,22	4,41	0,98
Recuento de linfocitos (Normal vs. Alto)	6,06	1,21	30,34	0,03	6,11	1,07	34,90	0,04
Índice L/PCR (Disminuido vs. No disminuido)	4,41	1,75	11,09	0,00	3,64	1,36	9,75	0,01

Fuente: Archivo clínico del Hospital Regional de Trujillo

Elaboración: Del autor

IV. DISCUSIÓN

Luego de evaluar los resultados del estudio se encontró que, aquellos pacientes que presentaban una razón linfocito/proteína C reactiva (L/PCR) en cifras disminuidas mostraron 3,64 veces más probabilidades de fallecer con respecto a los que tenían valores elevados de dicho índice (IC95% = 1,36 – 9,75), lo cual constituye un factor pronóstico de mortalidad en pacientes con neumonía por el nuevo coronavirus.

Considerando lo anteriormente mencionado, otros estudios también han evaluado el valor pronóstico de mortalidad del índice L/PCR en pacientes con infección por SARS-CoV-2, donde sus resultados son similares a los del presente estudio. Tal es el caso de Albarrán-Sánchez et al., quienes evidenciaron la asociación significativa de los valores reducidos de la razón L/PCR a la mortalidad en pacientes hospitalizados por SARS-CoV-2 en su etapa severa (OR = 8,79; IC95% = 2,70 – 28,59) (24) De la misma manera, es similar con lo reportado por Ullah et al., quienes demostraron que el valor disminuido de dicha razón es predictor de muerte en pacientes infectados por SARS-CoV-2, con el detalle de que las probabilidades de supervivencia disminuían del día uno (OR = 0,8; IC95% = 0,3 – 2,0, $p = 0,60$) al día siete de internamiento (OR = 0,1; IC95% = 0,01 – 0,30, $p < 0,0001$), mostrando significancia en éste día (23) Asimismo, coincide con lo reportado por Gandino et al., quienes encontraron que la razón L/PCR disminuida era un factor de riesgo de mortalidad por SARS-CoV-2 (HR = 6,2; IC95% = 1,6 – 23,5; $p = 0,01$) (22)

Esto sugiere que, dicho índice en valores disminuidos puede funcionar de manera muy óptima para predecir mortalidad en pacientes infectados por COVID-19, no obstante, Ullah et al., (2020) además reportó que, al primer día de ingreso, los valores reducidos del índice resultan ser predictores significativos de desmejoramiento (OR = 3,1; IC95% = 1,5 – 6,3; $p = 0,003$), pero a los siete días, ya no representa ello (OR = 1,16; IC95% = 0,46 – 2,96; $p = 0,74$) (23), lo cual indica que la razón L/PCR puede ser empleada en el momento de llegada del paciente enfermo, pero no queda claro si posteriormente se puede seguir considerando, por lo que, dependerá del criterio médico o en la evolución clínica del paciente.

Además, se determinó que, la edad mayor a 60 años y el recuento normal de linfocitos constituyeron factores de riesgo de mortalidad en los pacientes con SARS-CoV-2. Hallazgos similares a los de Albarrán-Sánchez et al., (2020), donde se reportó que la edad superior a 65 años fue un factor de riesgo de muerte por dicha enfermedad, observándose, además, niveles más bajos de linfocitos en los pacientes fallecidos con respecto de los sobrevivientes (24); por lo que se asume que, los individuos con una edad mayor a los 60 años, al tener deficiencias nutricionales y posibles comorbilidades como diabetes e hipertensión, y, con un recuento de linfocitos que no se ve aumentado para combatir la infección por SARS-CoV-2, influye de forma significativa en el valor predictivo de mortalidad por SARS-CoV-2.

Además, en el estudio de Albarrán-Sánchez, hubo más factores intervinientes que fueron factores de riesgo de mortalidad en los casos de SARS-CoV-2 como el dímero D elevado, la LDH elevada y la PCR elevada (24), contrariamente a lo que se evidenció en la presente investigación. Esto último sugiere que, el dímero D, la LDH y la PCR pueden indicar pronóstico de muerte en casos de SARS-CoV-2 pero su fiabilidad aún es incierta. Asimismo, cabe aclarar que, en dicho estudio se recopiló datos de marzo a junio del año 2020, momentos donde la pandemia por el SARS-CoV-2 mostraba un número de casos en gran aumento, en cambio, en el presente estudio, se tomaron datos desde mayo de 2020 a mayo de 2021, donde algunos casos de SARS-CoV-2 tuvieron una sintomatología más leves que otras ante la disminución de contagios a nivel mundial en ese periodo de tiempo, por ello, también, se puede decir que los mencionados factores pudieron no representar predicción de muerte en los pacientes con la infección.

Finalmente, la proporción de pacientes fallecidos por SARS-CoV-2 con valores disminuidos de la razón L/PCR fue del 51,2%, dato que no concuerda con lo encontrado por Ullah et al., (2020), donde de los pacientes que llevaban siete días siendo tratados contra dicha enfermedad, un 63% mostró cifras disminuidas del índice; sin embargo, la proporción es similar cuando los pacientes llevaban un día de tratamiento (50%). Ello sugiere que, a medida que el tiempo del tratamiento va avanzando, el porcentaje de pacientes que fallecen por infección

con SARS-CoV-2 con cifras del índice L/PCR bajo va aumentando, ya que, los niveles más bajos del índice podrían ser el resultado de menos linfocitos que conducen a una disfunción inmunológica y niveles más altos de PCR que reflejan respuesta inflamatoria sistémica grave (32)

Por otro lado, la proporción de pacientes sobrevivientes al SARS-CoV-2-19 con cifras disminuidas del índice L/PCR fue del 19,2%, similar a lo reportado por Ullah et al., (2020), donde de los pacientes que llevaban siete días siendo tratados contra dicha enfermedad, un 22% mostró cifras disminuidas del índice; sin embargo, la proporción es similar cuando los pacientes llevaban un día de tratamiento (41%). En este caso, ocurre lo mismo de lo previamente mencionado con respecto a los pacientes que fallecían, ya que a medida que el tratamiento avanza, el porcentaje de sobrevivientes disminuye con respecto de un solo día de tratamiento, lo que se fundamenta en la reducción de linfocitos y aumento de la PCR, por ende, mayor inflamación y menor función inmune (32)

Sumado a ello, se ha demostrado que, el índice L/PCR no se ve afectado por factores como el modo y tipo de tratamiento a lo largo del tiempo en hospitalización y, por ende, puede servir adicionalmente como un marcador confiable para predecir la gravedad de la enfermedad del SARS-CoV-2, no obstante, su uso se debe considerar dependiendo el contexto clínico (23)

Las limitaciones son las propias de un diseño retrospectivo, la información para caracterizar las variables se obtuvo mediante la revisión del archivo clínico de los pacientes, debido a esto podría existir la posibilidad de encontrarnos ante un sesgo de información debido a algún registro inadecuado de la información, lo cual es inherentes a todos los estudios que se rigen a este diseño.

V. CONCLUSIONES

- La razón linfocito/proteína C reactiva (L/PCR) disminuida fue factor pronóstico de mortalidad en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 del Hospital Regional Docente de Trujillo.
- Además, la edad y el recuento normal de linfocitos constituyó un factor de riesgo de mortalidad en los pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 del Hospital Regional Docente de Trujillo.

VI. RECOMENDACIONES

- Realizar estudios para el evaluar el índice L/PCR como factor pronóstico de gravedad de la enfermedad por SARS-CoV-2 así como también evaluar si puede pronosticar necesidad de ventilación mecánica.
- Ejecutar estudios de evaluación del índice L/PCR estableciendo sus puntos de corte para poder llegar a establecer un valor estándar de interpretación.
- Evaluar más factores de riesgo clínico-epidemiológicos y de laboratorio que pronostiquen mortalidad en pacientes con SARS-CoV-2.
- Realizar estudios comparando el valor pronóstico de mortalidad del índice L/PCR con otros índices que tomen como referencia datos de laboratorio de pacientes con SARS-CoV-2.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. marzo de 2020;323(11):1061-9.
2. Chan JFW, Yuan S, Kok KH, To KKW, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person to person transmission: a study of a family cluster. *The Lancet*. 2020;395(1):514-23.
3. Yang AP, Liu JP, Tao WQ, Li HM. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol*. 2020;84(1):1-7.
4. Sy A, Rout A. Use of Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to- Lymphocyte Ratios in COVID-19. *J Clin Med Res*. 2020;12(7):448-53.
5. Auld SC, Caridi-Scheible M, Blum JM, Robichaux C, Kraft C, Jacob JT, et al. ICU and Ventilator Mortality Among Critically Ill Adults With Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med*. 2020;48(9):1-6.
6. National Health Commission & State Administration of Traditional Chinese Medicine. Diagnosis and treatment protocol for novel coronavirus pneumonia (Trial version 7). *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(9):1087-95.
7. Qu R, Ling Y, Zhang Y hui zhi, Wei L ya, Chen X, Li X mian, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *J Med Virol*. 2020;92(9):1533-41.
8. Lissoni P, Rovelli F, Monzon A, Privitera C, Messina G, Porro G, et al. Evidence of Abnormally Low Lymphocyte-To-Monocyte Ratio In COVID-19-Induced Severe Acute Respiratory Syndrome. *J Immunol Allergy*. 2020;1(2):1-6.
9. Xia X, Wen M, Zhan S, He J, Chen W. An increased neutrophil/lymphocyte ratio is an early warning signal of severe COVID-19. *J South Med Univ*. 2020;40(3):333-6.
10. Liu Y, Liao W, Wan L, Xiang T, Zhang W. Correlation between Relative Nasopharyngeal Virus RNA Load and Lymphocyte Count Disease Severity in Patients with COVID-19. *Viral Immunol*. 2021;34(5):330-5.
11. Yao Y, Cao J, Wang Q, Shi Q, Liu K, Luo Z, et al. D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: A case control study. *J Intensive Care*. 2020;8(1):1-11.
12. Das KM, Singh R, Al Dossari K, Subramanya S, Ojha SK, AlMansoori T, et al. Chest radiographic score and lactate dehydrogenase are independent risk factors linked to mortality in Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) patients. *Egypt J Radiol Nucl Med*. 2021;52(1):1-8.

13. Ibrahim A, Bayramoglu B, Hokenek NM, Tekyol D. Lactate clearance during the first 2 hours after hospital admission: A useful biomarker for predicting 30-day mortality in patients with diabetic ketoacidosis. *Int J Clin Pract.* 2021;75(7):1-6.
14. Lippi G, Plebani M, Michael B. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020;506(1):145-8.
15. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol.* 2020;95(7):834-47.
16. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet.* 2020;395(1):1033-4.
17. Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang HHX, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Infect.* 2020;81(1):6-12.
18. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020;25(1):1-24.
19. Sun S, Cai X, Wang H, He G, Lin Y, Lu B, et al. Abnormalities of peripheral blood system in patients with COVID-19 in Wenzhou, China. *Clin Chim Acta.* 2020;507(1):174-80.
20. Henry BM, De Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7):1021-8.
21. Ahsan M, Gandhi K, Kurpad K, Bayambe S, Kulkarni R, Maharaul M, et al. The prognostic significance of neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) in patients with COVID-19. *Crit Care Med.* 2021;49(1):1-8.
22. Gandino I, Padilla MJ, Carreras M, Caballero V, López S, Carlos J, et al. Índice linfocito proteína C reactiva en COVID-19: Una herramienta poco explorada. *Medicina (Mex).* 2022;82(5):689-94.
23. Ullah W, Basyal B, Tariq S, Almas T, Saeed R, Roomi S, et al. Lymphocyte-to-C-Reactive Protein Ratio: A Novel Predictor of Adverse Outcomes in COVID-19. *J Clin Med Res.* 2020;12(7):415-22.
24. Albarrán-Sánchez A, González-Ríos RD, Alberti-Minutti P, Noyola-García ME, Contreras-García CE, Anda-Garay JC, et al. Association of neutrophil-to-lymphocyte and lymphocyte-to-C-reactive protein ratios with COVID-19-related mortality. *Gac Médica México.* 2020;156(6):553-8.

25. Kleinbaum DG, Klein M. Survival Analysis: A Self-Learning Text. 3° Edición. New Jersey, Estados Unidos: Springer; 2016. 700 p.
26. Gemcioglu E, Davutoglu M, Catalbas R, Karabuga B, Kaptan E, Aypak A, et al. Predictive values of biochemical markers as early indicators for severe COVID-19 cases in admission. *Future Virol.* 2021;16(5):353-67.
27. Rodríguez N. Envejecimiento: Edad, Salud y Sociedad. *Horiz Sanit.* 2018;17(2):87-8.
28. Kuswardhani RAT, Henrina J, Pranata R, Anthonius Lim M, Lawrensia S, Suastika K. Charlson comorbidity index and a composite of poor outcomes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2020;14(6):2103-9.
29. Asociación Médica Mundial (AMM). Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 2017.
30. Gobierno de Perú. Ley de Protección de Datos Personales N° 29733. Diario Oficial El Peruano. Lima: Editora Perú; 2013. 31 p.
31. Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médica (CIOMS), Organización Panamericana de la Salud (OPS). Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos. 4° Ed. Ginebra, Suiza: CIOMS; 2016. 150 p.
32. Bal T, Dogan S, Cabalak M, Dirican E. Lymphocyte-to-C-reactive protein ratio may serve as an effective biomarker to determine COVID-19 disease severity. *Turk J Biochem.* 2021;46(1):23-8.

VIII. ANEXOS

Anexo N° 1

SOLICITO: Autorización para proyecto de tesis

Sr director general del Hospital Regional Docente de Trujillo

S.D.

Yo, Ana Paula Salaverry Enriquez, con DNI 47928558, alumna de la facultad de medicina humana de la Universidad Privada Antenor Orrego, con email: asalaverrye@hotmail.com me presento y expongo.

Que por motivo de necesidad de autorización para la ejecución de proyecto de tesis, solicito autorice realizar mi proyecto de tesis "RAZÓN LINFOCITO/PROTEÍNA C REACTIVA DISMINUIDA COMO FACTOR PRONOSTICO DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON NEUMONIA POR SARS-COV-2", el cual consiste en la revisión de historias clínicas almacenadas en el archivo clínico del presente hospital, a fin de determinar si la razón linfocito/proteína C reactiva disminuida es factor pronóstico de mortalidad en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 que fueron atendidos durante el periodo de mayo 2020 – mayo 2021 en el presente hospital docente,

Por lo expuesto en justicia espero alcanzar.

Trujillo, 09 de agosto del
2022

Atentamente.

Ana Paula Salaverry Enriquez

Alumna de la Escuela de Medicina
Humana

Universidad Privada Antenor Orrego

Nota: Adjunto los siguientes documentos

- Proyecto de tesis impreso
- Proyecto en CD
- Solicitud de permiso dirigida al director del HRDT
- Constancia de Asesoría
- Resolución de aprobación del comité permanente de investigación de la Universidad Privada Antenor Orrego
- Pago de tarifa para autorización de proyecto de tesis.

Anexo N° 2

PROTOCOLO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

I. DATOS GENERALES

- 1.1. Número de historia clínica: _____
- 1.2. Sexo: F () M ()
- 1.3. Edad: >60 años () ≤60 años ()
- 1.4. Lactato deshidrogenasa Si () No ()
- 1.5. Dímero D: Si () No ()
- 1.6. Hiperlactatemia: Si () No ()
- 1.7. Plaquetopenia: Si () No ()
- 1.8. Necesidad de hemodiálisis: Si () No ()
- 1.7. Shock: Si () No ()
- 1.8. Índice de Charlson: 0 () ≥1 ()

II. VARIABLE INDEPENDIENTE

- 2.1. Recuento de linfocitos: _____
- 2.2. Valor de proteína C reactiva: _____
- 2.3. Razón linfocito/ proteína C reactiva: _____
- No disminuida: Elevada o normal (≥ 100) _____
- Disminuida: (< 100) _____

III. VARIABLE DEPENDIENTE:

Mortalidad hasta el momento del alta: Si () ()