



FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
Escuela Académico Profesional de Tecnología Médica

RELACIÓN ENTRE EL ÍNDICE NEUTRÓFILO/LINFOCITO Y LOS
NIVELES DE DÍMERO D COMO FACTOR DE SEVERIDAD EN
PACIENTES CON COVID-19 ATENDIDOS EN EMERGENCIA DEL
HOSPITAL NACIONAL GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN, LIMA –

PERÚ, ABRIL 2021

**TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA**

AUTOR: Lic. PORTILLO MUÑOZ, JUANITA

ASESOR: Mg. CHAMPA GUEVARA, CÉSAR

LIMA 2021

INDICE GENERAL

	Pág.
1. EL PROBLEMA	1
1.1. Planteamiento del problema	2
1.2. Formulación del Problema.....	6
1.2.1 Problema general	6
1.2.2 Problemas específicos.....	6
1.3. Objetivos de la investigación.....	7
1.3.1. Objetivo general.....	7
1.3.2. Objetivos específicos	7
1.4. Justificación de la investigación	8
1.4.1. Justificación Teórica	8
1.4.2. Justificación Metodológica.....	9
1.4.3. Justificación Práctica	9
1.5. Delimitaciones de la investigación	10
1.5.1. Temporal.....	10
1.5.2. Espacial.....	10
1.5.3. Recursos.....	10
2. MARCO TEÓRICO	10
2.1. Antecedentes.....	10
2.2. Bases teóricas.....	14
2.2.1 Introducción.....	14
2.2.2 Generalidades del SARS-CoV-2	15
2.2.3 Epidemiología.....	15
2.2.4 Etiopatogenia del SARS-CoV-2	16
2.2.5 Tormenta de citoquinas en pacientes COVID-19	17
2.2.6 Estadios de la enfermedad por COVID-19	20
2.2.7 Pruebas de laboratorio en pacientes COVID-19.....	20
2.3. Formulación de hipótesis.....	28
2.3.1. Hipótesis general	28
2.3.2. Hipótesis específica	28
3. METODOLOGÍA	28

3.1. Método de la investigación	28
3.2. Enfoque de la investigación.....	29
3.3. Tipo de investigación.....	29
3.4. Diseño de la investigación.....	29
3.5. Población, muestra y muestreo	29
3.5.1. Población	29
3.5.2. Muestra	29
3.5.3. Muestreo	30
3.5.4. Criterios de inclusión.....	30
3.5.5. Criterios de exclusión	30
3.6. Variables y operacionalización.....	30
3.7. Técnicas e instrumentos de recolección de dato.....	31
3.7.1. Técnica.....	31
3.7.2. Descripción del instrumento	32
3.7.3. Validación y Confiabilidad.....	32
3.8. Plan de procesamiento y análisis de datos	32
3.8.1. Plan de procesamiento	32
3.8.2. Análisis de datos	33
3.9. Aspectos éticos	33
4. ASPECTOS ADMINISTRATIVOS.....	34
4.2. Presupuesto	35
4.2.1. Recursos Humanos	35
4.2.2 Bienes	35
4.2.3 Servicios	36
4.2.4. Presupuesto final.....	36
ANEXOS.....	37
ANEXO 01: MATRIZ DE CONSISTENCIA.....	37
ANEXO N° 02: INSTRUMENTO	38
ANEXO N° 03: VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	39
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1	Variables y operacionalización	31
---------	--------------------------------------	----

1. EL PROBLEMA

1.1. Planteamiento del problema

La enfermedad por coronavirus surgida en diciembre del 2019 (COVID-19), es una enfermedad infecciosa que se originó por primera vez en un mercado local de la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China. Fue en esta ciudad donde por primera vez se pudo aislar de las células respiratorias de pacientes infectados, a un nuevo virus tipo ARN del género Beta coronavirus, llamado SARS-CoV-2, el 12 de enero del 2020.¹

Este nuevo coronavirus denominado SARS-CoV-2, causante de la enfermedad Coronavirus 2019 (COVID-19) es similar al coronavirus causante del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV) y utiliza además el mismo receptor de entrada celular, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2).¹

Dado su alto nivel de propagación y la crisis sanitaria sin precedentes que origina a nivel mundial, en marzo del 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) la declaró como pandemia, convirtiéndose desde entonces en un problema de salud pública a nivel mundial.^{2,12}

Según los últimos reportes, en la actualidad existe más de 219,000 millones de personas infectadas y 4.55 millones de fallecidos a nivel mundial, según información proporcionada por la Universidad de Johns Hopkins, siendo el país más afectado por la pandemia Estados Unidos con más de 41.3 millones de personas infectadas y 662,000

fallecidos, en segundo lugar, está la India con 33.3 millones de infectados y 443,000 fallecidos, continúa Brasil con 21 millones de infectados y 587,000 fallecidos. En el Perú se han registrado al 13 de setiembre del 2021 alrededor de 2.16 millones de infectados y aproximadamente 198,764 fallecidos, siendo las regiones con mayor número de contagios Lima con 880,000 casos, Callao con 95,176 contagios, Arequipa con 84,313 contagios, Piura con 77,925 contagios y la Libertad con 77,614 contagios.³

La pandemia provocada por el COVID-19, puso en evidencia la precariedad del sistema de salud del Perú postergada por muchos años y caracterizada por una falta de compromiso en desarrollar políticas de salud viables que busquen mejorar la capacidad y la calidad del sistema de salud de manera sustancial. Frente a este contexto el sistema de salud público peruano responde de manera deficiente a la pandemia del COVID-19, registrando una mayor cantidad de muertes por número de contagios, esto debido principalmente a la poca cobertura del sistema de salud como consecuencia de un escaso financiamiento económico y por ende a la carencia de infraestructura y recursos humanos, pese al gran esfuerzo del gobierno en incrementar las camas UCI a nivel nacional de 133 (abril 2020) a más de 2,000 camas UCI (febrero 2021), el Perú queda relegado con 6 camas UCI por cada 100 mil habitantes muy por debajo de Colombia y Argentina con 18 y 14 camas UCI respectivamente por cada 100 mil habitantes.³⁹

El SARS-CoV2, causante de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), es un tipo de virus ARN cuyo cuadro clínico se caracteriza por desarrollarse rápidamente y causar complicaciones graves e incluso mortales, esto depende principalmente de la afinidad que tiene el virus hacia aquellos órganos blancos del cuerpo que presentan receptores ACE-2(enzima convertidora de angiotensina 2) como con los órganos del sistema respiratorio, gastrointestinal, coronario o renal, convirtiendo al COVID-19 en una enfermedad multiorganica.⁴

Estudios de investigación llevados a cabo en pacientes con cuadros severos de COVID-19, describen la presencia de procesos de vasculitis y daño orgánico subyacente inducidos por la activación del complemento y citoquinas proinflamatorias. La inflamación juega un papel importante en la progresión de la enfermedad a cuadros de neumonía viral, está demostrado que las citoquinas proinflamatorias como la IL-6 aumentan en el suero de pacientes con inflamación pulmonar y los recuentos de glóbulos blancos, neutrófilos, linfocitos, relación neutrófilos/linfocitos, relación plaquetas/linfocitos, son marcadores de inflamación sistémica.⁴

En la actualidad existen muchos biomarcadores de laboratorio que son de gran utilidad para el pronóstico, seguimiento y tratamiento oportuno de pacientes con cuadros de neumonía viral.^{4,5} La identificación y medición de cada uno de estos biomarcadores está estrictamente relacionada con la comprensión de cada uno de los mecanismos patogénicos virales, así como con el daño celular y orgánico. Entre estos biomarcadores se tiene al recuento de leucocitos, recuento de linfocitos, recuento de neutrófilos, relación neutrófilos/linfocitos, dímero D, tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina, ferritina, IL-6, lactato deshidrogenasa, transaminasa, proteína C reactiva, entre otros.⁶

Clínicamente y dependiendo de la severidad del cuadro los pacientes con Covid-19 se clasifican en leves, moderados, graves y críticos, y de acuerdo a ello los biomarcadores de laboratorio se ven afectados en menor o mayor intensidad, así por ejemplo se ha visto que la linfopenia, neutrofilia, trombocitopenia, el incremento de PCR, incremento de DHL, incremento de dímero D, troponina, y creatina quinasa están asociados con la gravedad del cuadro de COVID-19^{6,7}, en la actualidad existe un mayor consenso sobre los mecanismos patogénicos desencadenados por COVID-19 después de que el virus ingresa al cuerpo, desde un proceso inflamatorio seguido por una tormenta de citoquinas y activación de todo el

sistema de coagulación conduciendo en muchos casos a complicaciones graves, como sepsis, CID, eventos cardiovasculares e incluso la muerte.⁵

Estudios publicados por Yang y col. observaron linfopenia en el 80% de adultos con COVID-19 que se encontraban en estado crítico⁸, mientras que en pacientes con infección leve solo se encontró hasta un 25% de linfopenia según Chen et al. ⁹, estas observaciones sugieren la importante relación que tienen estos marcadores con la severidad de la enfermedad.⁷

El índice neutrófilos/linfocitos constituye un marcador inflamatorio que puede predecir la probabilidad de muerte en patologías como las enfermedades cardiovasculares, sepsis y COVID-19, en las cuales este índice se encuentra aumentado significativamente. Este fenómeno puede darse debido a una sobreexpresión de citoquinas inflamatorias, al aumento aberrante de neutrófilos y a una desregulación de genes implicados en la muerte celular de linfocitos, causado por el propio mecanismo de infección por SARS-CoV-2. ⁵

Entre los biomarcadores de coagulación asociados a un mal pronóstico por COVID-19 tenemos al dímero D, el cual se encuentra marcadamente elevado en pacientes con cuadros severos y críticos de la enfermedad. Sin embargo, algunos estudios consideran que la interpretación del dímero D durante el seguimiento de la enfermedad no está clara, ya que puede no estar relacionada con la gravedad de la enfermedad como sí lo estarían otros biomarcadores, tales como el tiempo de protrombina y el de tromboplastina ⁵.

Las investigaciones han demostrado que existe un estado de hipercoagulabilidad en pacientes con COVID-19 moderado a severo, en especial en pacientes hospitalizados. Esto conlleva a tener niveles elevados de dímero D, así como aumento gradual durante el curso de la enfermedad, los cuales están generalmente asociados con el empeoramiento de la enfermedad. Es por ello de gran valor un monitoreo constante en pacientes tanto

hospitalizados o ambulatorios ya que presentan un alto riesgo de presentar un tromboembolismo venoso.¹¹

Uno de los primeros estudios que evalúan los cambios dinámicos del dímero D y el índice de recuento de neutrófilos/linfocitos como unidad pronóstica en paciente con COVID-19 para su uso clínico, fue el realizado por Wenjing Ye y publicado en la Revista de Investigación Respiratoria en julio del 2020¹⁰, en ella se concluyó que la relación entre el dímero D y el índice neutrófilo/linfocito fue más valiosa durante el pronóstico de COVID-19 y que los resultados más altos pueden indicar un riesgo de muerte en estos pacientes.⁵

En tal sentido y con la finalidad de que el médico tome decisiones clínicas oportunas en relación al diagnóstico, evolución y tratamiento de la enfermedad, es que se hace de gran importancia evaluar la utilidad pronóstica de los cambios en los niveles de dímero D y el índice neutrófilo/linfocito durante el ingreso y hospitalización de paciente con COVID-19 a los servicios de emergencias.

1.2. Formulación del Problema

1.2.1 Problema general

¿Qué relación existe entre el índice neutrófilo/linfocito y los niveles de dímero D, como factor de severidad en pacientes con COVID-19 atendidos en emergencia del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Lima- Perú abril 2021?

1.2.2 Problemas específicos

- ¿Qué relación existe entre el incremento del índice neutrófilos/linfocitos y la severidad de la enfermedad de COVID-19 en pacientes atendidos en emergencia del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Lima – Perú, abril 2021?

- ¿Qué relación existe entre el aumento de los niveles de dímero D y la severidad de la enfermedad COVID-19 en pacientes atendidos en emergencia del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Lima – Perú, abril 2021?
- ¿Cuál es la relación entre el incremento del índice neutrófilos/linfocitos y los niveles de dímero D, según sexo en pacientes con COVID-19, ingresados al Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, abril del 2021?
- ¿Cuál es la relación entre el índice neutrófilos/linfocitos y los niveles de dímero D, según edad en pacientes con COVID-19, ingresados al Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, abril del 2021?

1.3. Objetivos de la investigación

1.3.1. Objetivo general

Identificar la relación entre el índice neutrófilo/linfocito y los niveles de dímero D como factor de severidad en pacientes con COVID-19 atendidos en emergencia del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Lima-Perú, abril del 2021.

1.3.2. Objetivos específicos

1. Determinar los recuentos absolutos de neutrófilos y linfocitos en pacientes COVID-19 atendidos por emergencia del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, abril del 2021.

2. Determinar el índice neutrófilos/linfocitos en pacientes COVID-19 atendidos por Emergencia del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, abril del 2021.

3. Determinar los niveles de dímero D en pacientes COVID-19 atendidos por emergencia del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, abril del 2021.

4. Determinar la relación existente entre el índice neutrófilos/linfocitos y los niveles de dímero D en pacientes atendidos por emergencia del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, abril del 2021.

1.4. Justificación de la investigación

1.4.1. Justificación Teórica

El índice neutrófilos/linfocitos es un marcador de gran importancia utilizado por el clínico para el pronóstico de muchas enfermedades, como las cardiovasculares, oncológicas e infecciosas. En la actualidad este índice viene siendo muy empleado en pacientes con COVID-19. En algunos estudios se ha reportado la asociación que existe entre el índice neutrófilo/linfocito ≥ 3 con la severidad y la tasa de mortalidad en pacientes afectados por COVID-19². Otros estudios mencionan que el índice neutrófilos/linfocitos es un marcador de importancia en la detección temprana de la enfermedad COVID-19, y constituye un sustituto para el diagnóstico y estratificación de esta patología.¹⁵

Así mismo hay reportes en los cuales se menciona que aproximadamente un 71,4% de los pacientes con SARS-CoV-2 presentan cambios significativos en los factores de coagulación, así como una elevación de los productos de degradación del fibrinógeno (PDF), especialmente el dímero D y que este está asociado a una mayor gravedad de los casos de COVID-19¹². Han y col. demostraron que en pacientes con COVID-19, los niveles en plasma del dímero D eran significativamente más altos que en pacientes sanos (10,36 frente a 0,26 ng; $P < 0,001$), y que además era marcadamente incrementado en las muertes producidas por

neumonía por este nuevo coronavirus, demostrando así una correlación positiva entre el aumento de este biomarcador y la letalidad de COVID-19.^{13,14}

Según el estudio realizado por Weijing Ye y col.¹⁰ sobre los cambios dinámicos del dímero D y la relación neutrófilos/linfocitos en pacientes con COVID-19 como una utilidad, se observó que el incremento de ambos biomarcadores era más alto que los valores críticos, lo que indicaban un riesgo de muerte en estos pacientes.

Considerando los estudios realizados en otros países, se torna necesario verificar si todas las evidencias científicas reportadas son similares en nuestra población.

1.4.2. Justificación Metodológica

El presente estudio busca correlacionar el índice neutrófilo/linfocito y los niveles de dímero D en pacientes COVID-19, como un factor de riesgo. Para ello se realiza un estudio tipo descriptivo correlacional, se utilizará una ficha de datos en el cual se contemplará datos como el recuento absoluto de neutrófilos, recuento absoluto de linfocitos, relación neutrófilo/linfocito, niveles de dímero D, sexo, edad, fecha de ingreso, etc.

1.4.3. Justificación Práctica

El presente estudio busca evaluar el papel y la utilidad clínica del índice neutrófilo/linfocito y los niveles de dímero D, para el diagnóstico temprano y la estratificación de COVID-19. Estudios realizados han demostrado un incremento tanto en el índice neutrófilo/linfocito, así como en los niveles del dímero D asociados a una evolución desfavorable en estos pacientes, por ello su potencial utilidad como marcador pronóstico ayudaría a una mejor estratificación de los pacientes en grupos de riesgo después del diagnóstico, asegurando una asignación óptima de los recursos disponibles. De esta manera se podría brindar un tratamiento oportuno y un mejor manejo según el grado de severidad del cuadro.

1.5. Delimitaciones de la investigación

1.5.1. Temporal

Este estudio se realizará en el mes de abril del 2021.

1.5.2. Espacial

El presente estudio será realizado en el área de triaje diferenciado para pacientes COVID de emergencia del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen en Lima-Perú.

1.5.3. Recursos

El presente estudio hará uso de la información obtenida de los resultados del hemograma, así como de los niveles de dímero D incluidas en las historias clínicas de pacientes con COVID-19.

2. MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes

- **Ye et al. (2020).** En la mencionada investigación se tuvo como objetivo evaluar los “Cambios dinámicos del dímero D y la relación de neutrófilos/linfocitos como biomarcadores de pronóstico en COVID-19”, este estudio refiere la utilidad que tienen los niveles de estos marcadores en el pronóstico y severidad de la enfermedad. Para ello este grupo de investigadores realiza un estudio retrospectivo en el cual se evalúan los datos de 349 pacientes con COVID-19 hospitalizados en el Hospital de Wuhan. Así mismo para el análisis de datos utilizaron curvas ROC y análisis de regresión de Cox con la finalidad de encontrar el punto de corte óptimo y el papel pronóstico de los niveles del dímero D y el índice neutrófilos/linfocitos. Del total de pacientes que fueron incluidos en el estudio, 14,9% fallecieron, encontrándose en

estos pacientes niveles de dímero D y NLR estadísticamente más altos en comparación a los que sobrevivieron ($P < 0,001$).¹⁰

- **Zhang et al. (2020).** En este estudio, publicado sobre los niveles de dímero D como predictor de mortalidad, tuvo como objetivo evaluar si los niveles elevados de dímero D podrían predecir la mortalidad en pacientes con COVID-19. El estudio se realizó en 343 pacientes del Hospital General de Wuhan de enero a marzo del 2020, siendo el valor de corte óptimo de dímero D usado como predictor de mortalidad de 2 ug/ml, en dicho estudio se vio que aquellos pacientes que tenían niveles de dímero D \geq a 2 ug/ml tenían mayor incidencia de mortalidad en comparación de los que tenían niveles $<$ de 2,0 ug/ml grupo de sobrevivientes. Concluyeron que el dímero D es un marcador de gran utilidad en el pronóstico y mejora del tratamiento en pacientes con COVID -19 y que los niveles \geq a 2,0 ug/ml podrían predecir eficazmente la mortalidad en este grupo de pacientes.¹⁶
- **Fei et al. (2020).** En la investigación se tiene como objetivo principal “investigar la importancia clínica de la proporción de neutrófilos/linfocitos (NLR) en la clasificación de pacientes con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19)”, para dicho estudio los investigadores realizaron un análisis de tipo retrospectivo en 72 pacientes ingresados a la sala de cuidados críticos del Hospital de la Unión con dicha patología, los cuales fueron divididos en dos grupos: graves y no graves. Se determinó en ambos grupos los recuentos de glóbulos blancos, neutrófilos, linfocitos, IL-6, dímero D y la relación neutrófilo/linfocito. Posteriormente se evaluó con la curva de característica operativa del receptor (ROC), se observaron que los niveles de los parámetros antes mencionados en el grupo de los graves fueron significativamente mucho más altos que las del grupo de los no graves. Los resultados del análisis de la curva ROC mostraron que las áreas bajo la curva ROC

de leucocitos, neutrófilos, linfocitos, IL-6, dímero D e índice neutrófilo/linfocitos, a un intervalo de confianza de 95%, fue de 0.790, 0.869, 0.719, 0.790, 0.676, y 0.888 respectivamente. Así mismo el valor del índice neutrófilo/linfocito fue más alto (valor de corte >3 , sensibilidad de 100% y especificidad de 73,1%) y es de gran valor diagnóstico.¹⁶

- **Mahmoud M Alkhatip et al., (2021).** En la investigación que realizan tienen como objetivo “evaluar la precisión diagnóstica y pronóstica del índice neutrófilos/linfocitos en pacientes Covid-19”. Para realizar este metaanálisis se hace uso de una búsqueda de artículos relevantes en siete bases de datos, en total se incluyeron 8120 personas observando que los pacientes con COVID-19 presentaban niveles más altos del índice N/L comparándolos con los pacientes que no presentaban la enfermedad y que los pacientes que cursaban con un cuadro más avanzado de la enfermedad presentaban niveles aún más altos del índice neutrófilos linfocitos. Los investigadores concluyen que una evaluación y manejo temprano y eficiente son esenciales para disminuir la mortalidad en estos pacientes.¹⁸
- **Kalabin A. et al., (2021).** En este estudio los investigadores se plantean como objetivo investigar “la importancia pronóstica de las proporciones de neutrófilos a linfocitos, linfocitos a monocitos y plaquetas a linfocitos en pacientes con COVID-19”, para ello realizaron un trabajo de tipo retrospectivo en el cual pudieron analizar a 184 pacientes con COVID-19 ingresados a hospitalización en el periodo de marzo a abril del 2020. Para el manejo de datos utilizaron pruebas con la prueba t de Student, prueba de chi cuadrado de Pearson, modelos de regresión logística, así como el coeficiente de correlación de Rho de Spearman, entre otros. Se concluye de esta manera que los hallazgos sobre el papel pronóstico de estos índices (NLR, LMR, PLR), en pacientes COVID-19 no fueron validados y se recomendó contra el uso de

dichas proporciones como marcadores independientes en la gravedad de la enfermedad.²¹

- **Acosta G. et al., (2020).** En la investigación que realizan tienen como objetivo “describir las manifestaciones de pacientes con enfermedad por COVID-19”. Este trabajo se realizó en 17 pacientes ingresados por emergencia del Hospital Edgardo Rebagliati Martins en la ciudad de Lima, evaluaron variables sociodemográficas, antecedentes, manifestaciones clínicas, tratamiento y evolución de todos estos pacientes. Entre los factores de riesgo detectados estuvieron la hipertensión, edad, obesidad, entre los principales síntomas tos, fiebre, y disnea; los hallazgos de laboratorio más frecuentes está el incremento de la proteína C reactiva, y la linfopenia.¹⁹
- **Culquichicón Carlos, (2020).** En el proyecto de tesis presentado por el autor, se relaciona factores de riesgo asociados a infección severa y muerte en pacientes con COVID-19, se tiene como objetivo principal “describir las características clínicas y los resultados en los pacientes con neumonía por COVID-19 que desarrollaron neumonía severa o fallecieron”, para esto, el autor realizó un estudio retrospectivo en pacientes hospitalizados diagnosticados con neumonía por COVID-19.²⁰

2.2. Bases teóricas

2.2.1 Introducción

Desde el inicio de la pandemia originada por el SARS-CoV-2 en diciembre del 2019 hasta la actualidad, existe poca evidencia clínica sobre muchos aspectos de esta enfermedad y la manera como afecta a los diferentes órganos, así, en el sistema hematopoyético pudieron observar neutrofilia y linfopenia generalmente severa en pacientes con cuadros graves de la enfermedad, en la hemostasia pudieron evidenciar coagulopatías relacionadas a hipercoagulabilidad con valores de fibrinógeno incrementado y niveles de dímero D por encima del valor de corte indicadas en el inserto del reactivo, en especial en aquellos pacientes que presentaban cuadros severos de distrés respiratorio agudo y mayor mortalidad donde los valores de dímero D fueron superiores a 1ug/ml.²⁹

El uso de biomarcadores de laboratorio que sean eficaces y que ayuden a poder clasificar a los pacientes en función del riesgo que presentan al momento de ingresar a un servicio de emergencia es necesario, ya que esto garantiza un mejor manejo clínico, un tratamiento oportuno y menor tiempo de permanencia en los hospitales⁵.

Existen muchos biomarcadores entre ellos los hematológicos, bioquímicos e inmunológicos utilizados en la actualidad que ayudan al clínico a tener un mejor manejo del paciente con COVID-19. En el presente trabajo se revisará dos biomarcadores hematológicos el índice neutrófilo/linfocito (INL) y el dímero D, ambos de gran relevancia en el manejo de pacientes con COVID-19, y que han servido como predictores de severidad y de ayuda para optimizar estrategias de cuidado en el paciente.²

El índice neutrófilo/linfocito (INL) es un biomarcador hematológico muy usado desde hace mucho tiempo en el pronóstico de muchas enfermedades como las cardiovasculares, oncológicas e infecciosas como lo es el COVID-19. Existen estudios que

asocian un valor de corte de este biomarcador \geq a 3 a casos graves de COVID-19 y a una mayor tasa de mortalidad.²

Por otro lado, muchos estudios han demostrado que el dímero D es un biomarcador de laboratorio de gran utilidad pronóstica al ingreso y durante la estadía en hospitalización como marcador de severidad de la enfermedad por COVID-19³⁰.

2.2.2 Generalidades del SARS-CoV-2

Taxonómicamente, el virus del SARS-CoV-2, patógeno causante de la COVID-19, pertenece a la familia Coronavirica, subfamilia Orthocoronaviridae, del género Beta coronavirus. Es un virus esférico de aproximadamente 100-160 nm de diámetro, cuyo material genético está formado por una sola cadena de ARN de aproximadamente 30.000 pares de bases,²² la codifican 4 proteínas estructurales la proteína S (spike), la proteína E (proteína de la envoltura), la proteína M (membrana) y la proteína N (nucleocápside). De todas estas proteínas, la spike es la más importante, ya que contiene el dominio de unión al receptor de la célula, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE 2). Una vez que el virus pierde su envoltura ingresa a la célula huésped y deposita su ARN viral a nivel del citoplasma de la célula huésped. Finalmente, y gracias al gran parecido con el ARNm del hospedador, esta se adhiere directamente a los ribosomas para poder traducirse.

2.2.3 Epidemiología

El virus del SARS-CoV-2 se puede transmitir entre animales y humanos (zoonosis), usando a los mamíferos como su reservorio u hospedero intermediarios. En la infección a mamíferos, los coronavirus infectan fundamentalmente células del tracto respiratorio y el tracto gastrointestinal.

En el año 2003 se produjo un brote del Síndrome Respiratorio Agudo y Severo (SARS)²³, afectando a más de 8000 personas con una tasa de mortalidad del 10%. Afectó a

muchos países en Norteamérica, Sudamérica, Europa, y Asia, lo cual motivó que la OMS emitiera una alerta sanitaria global.

En el año 2012 fue identificada una nueva variedad de este virus en Arabia Saudí a la cual la denominaron como Coronavirus del Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV), con una tasa de mortalidad del 34,4%. Esto motivó a que la OMS emitiera una nueva alerta sanitaria a nivel mundial.²¹

En diciembre del 2019 en la ciudad de Wuhan provincia de Hubei, China, se detectó una nueva variedad del virus llamado nuevo coronavirus o COVID-19, el cual producía cuadros de neumonía de origen desconocido en las personas, y cuya secuencia genómica era muy semejante al SARS-CoV y usaba como receptor a la proteína ACE2²²

El primer caso confirmado de COVID-19 en nuestro país fue el 5 de marzo, en un paciente proveniente de Europa. Desde esa fecha hasta la actualidad se han informado más de 2.16 millones de infectados y más de 198,764 fallecidos.³⁷

2.2.4 Etiopatogenia del SARS-CoV-2

El virus del SARS-CoV-2 ingresa al organismo a través de las vías respiratorias, en ese lugar, la proteína S se une a los receptores ACE2 presentes en la célula huésped, liberando el genoma viral en el interior de la célula y provocando una respuesta inmunitaria innata. Si esta respuesta inmunitaria no controla eficazmente la replicación viral, el virus se propagaría de forma eficaz produciendo como consecuencia un mayor daño tisular a nivel pulmonar, activándose casi inmediatamente una respuesta celular que activaría a macrófagos y granulocitos conduciendo a una liberación masiva de citoquinas proinflamatorias (IL-6, IL-1, IL-10, GM-CSF, IFN, TNF alfa, etc.), conocida como tormenta de citoquinas, la cual se asociaría a una mayor gravedad del cuadro clínico y a una disminución de linfocitos.

Esta sobre activación del sistema inmunitario, también llamada tormenta de citoquinas, ocasiona daño del sistema microvascular y por lo tanto activación del sistema de coagulación e inhibición de la fibrinólisis, es por ello frecuente encontrar en los pacientes con COVID-19, niveles menores de antitrombina y niveles mayores de fibrinógeno y dímero D²². La pandemia ocasionada por el virus SARS-CoV-2, y el Síndrome Respiratorio Agudo Severo que produce en algunos pacientes, plantea sobre el papel fundamental que cumple la respuesta inmunitaria y los daños que pueden producir su desregulación en el organismo.

2.2.5 Tormenta de citoquinas en pacientes COVID-19

La tormenta de citoquinas también conocida como síndrome de liberación de citoquinas, es desencadenada por enfermedades autoinmunes, cáncer, terapias, patógenos, entre otros, llegando a producir un cuadro inflamatorio sistémico severo potencialmente mortal relacionado a una producción excesiva de citoquinas que conducen a una hiperinflamación e hiperactivación de las células inmunes.²⁴ Este cuadro de desregulación inmunitaria produce disfunción multiorgánica y posible muerte del paciente.

Generalmente casi todos los pacientes que presentan una tormenta de citoquinas tienen fiebre pudiendo ser alta en casos graves. Además, pueden presentar fatiga, anorexia, dolor de cabeza, exantema, diarrea, artralgia, mialgia y también hallazgos neuropsiquiátricos. Todos los síntomas antes mencionados pueden deberse directamente al daño tisular provocado por las citoquinas o a la respuesta mediada por células inmunitarias. Los pacientes pueden progresar rápidamente a cuadros más severos como la CID, disneas, hipotensión, hipoxemia, desequilibrio hemostático, choque vasodilatador y finalmente la muerte.²⁴ Se ha visto que, en casos graves de tormenta de citoquinas, se puede desarrollar insuficiencia renal, lesión hepática aguda o una miocardiopatía relacionada con el estrés.²⁵

Una de las características clínicas más frecuentes de la tormenta de citoquinas es la fiebre, la cual puede ser ocasionada por diferentes mecanismos producidos por la IL-1, IL-6

o el TNF. Así mismo es importante mencionar que la IL-6 constituye una de las citoquinas más complejas ya que es producida y actúa sobre células inmunes y no inmunes en múltiples sistemas de órganos.²⁶ Así, existen varias citoquinas que de alguna manera cumplen un papel importante en la respuesta inmunitaria. (Cuadro N° 1)

En los pacientes con COVID-19, la tormenta de citoquinas se asoció con malos resultados, principalmente relacionados a cuadros de neumonía potencialmente mortal y falla multiorgánica, aunque esto aún está bajo investigación.²⁴

Entre las citoquinas que se encuentran incrementadas en pacientes COVID-19 están la IL-1, IL-6, IP-10, TNF, interferón-gamma, MIP 8, proteínas inflamatorias de macrófagos, entre otras. La respuesta inmunitaria frente al virus SARS-CoV-2 varía en pacientes asintomáticos y aquellos que hacen la enfermedad grave, además existen condiciones preexistentes como la hipertensión, diabetes y obesidad que influyen a que el cuadro sea más severo en algunos pacientes con COVID-19, probablemente debido al estado inflamatorio crónico preexistente o debido a presentar un umbral más bajo para el desarrollo de disfunción orgánica a partir de la respuesta inmune.²⁴

Existen diferencias entre la tormenta de citoquinas asociadas a COVID-19 y aquellas que son debidas a otras causas, una de estas diferencias que es importante mencionar es la presencia de linfopenia, la cual es característica del COVID-19 grave. Actualmente aún no está claro si esta disminución de linfocitos se debe a la infiltración tisular o a la destrucción de linfocitos. Una segunda diferencia es la presencia de eventos tromboembólicos los cuales parecen estar más relacionados a la tormenta de citoquinas en este grupo de pacientes.

Cuadro N°1: Mediadores comunes en tormenta de citoquinas

Table 1. Soluble Mediators in Cytokine Storm.*		
Mediator	Main Cell Source	Type and Function
Cytokines and growth factors		
Interleukin-1	Macrophages, epithelial cells; pyroptotic cells	Proinflammatory alarmin cytokine; pyrogenic function, macrophage and Th17 cell activation
Interleukin-2	T cells	Effector T-cell and regulatory T-cell growth factor
Interleukin-6	Macrophages, T cells, endothelial cells	Proinflammatory cytokine; pyrogenic function, increased antibody production, induction of acute-phase reactants
Interleukin-9	Th9 cells	Protection from helminth infections, activation of mast cells, association with type I interferon in Covid-19 ²⁶
Interleukin-10	Regulatory T cells, Th9 cells	Antiinflammatory cytokine; inhibition of Th1 cells and cytokine release
Interleukin-12	Dendritic cells, macrophages	Activation of the Th1 pathway; induction of interferon- γ from Th1 cells, CTLs, and NK cells; acting in synergy with interleukin-18
Interleukin-17	Th17 cells, NK cells, group 3 innate lymphoid cells	Promoting neutrophilic inflammation, protection from bacterial and fungal infections
Interleukin-18	Monocytes, macrophages, dendritic cells	Proinflammatory alarmin cytokine; activation of Th1 pathway, acting in synergy with interleukin-12
Interleukin-33	Macrophages, dendritic cells, mast cells, epithelial cells	Proinflammatory alarmin cytokine; amplification of Th1 and Th2 cells, activation of NK cells, CTLs, and mast cells
Interferon- γ	Th1 cells, CTLs, group 1 innate lymphoid cells, and NK cells	Proinflammatory cytokine; activation of macrophages
Tumor necrosis factor	Macrophages, T cells, NK cells, mast cells	Increasing vascular permeability; pyrogenic function
GM-CSF	Th17 cells	Proinflammatory cytokine
VEGF	Macrophages	Angiogenesis
Chemokines		
Interleukin-8 (CXCL8)	Macrophages, epithelial cells	Recruitment of neutrophils
MIG (CXCL9)	Monocytes, endothelial cells, keratinocytes	Interferon-inducible chemokine; recruitment of Th1 cells, NK cells, plasmacytoid dendritic cells
IP-10 (CXCL10)	Monocytes, endothelial cells, keratinocytes	Interferon-inducible chemokine; recruitment of macrophages, Th1 cells, NK cells
MCP-1 (CCL2)	Macrophages, dendritic cells, cardiac myocytes	Recruitment of Th2 cells, monocytes, dendritic cells, basophils
MIP-1 α (CCL3)	Monocytes, neutrophils, dendritic cells, NK cells, mast cells	Recruitment of macrophages, Th1 cells, NK cells, eosinophils, dendritic cells; pyrogenic function
MIP-1 β (CCL4)	Macrophages, neutrophils, endothelium	Recruitment of macrophages, Th1 cells, NK cells, dendritic cells
BLC (CXCL13)	B cells, follicular dendritic cells	Recruitment of B cells, CD4 T cells, dendritic cells \dagger
Plasma proteins		
CRP	Hepatocytes	Monomeric CRP increases interleukin-8 and MCP-1 secretion; interleukin-6 increases CRP expression
Complement	Hepatocytes, other cells	Complement activation contributes to tissue damage in cytokine storm; complement inhibition can reduce immunopathologic effects of cytokine storm
Ferritin	Ubiquitous	Primary site of iron storage in cells

* BLC denotes B-lymphocyte chemoattractant; Covid-19 coronavirus disease 2019; CRP C-reactive protein; CTLs cytotoxic T lymphocytes; CXCL C-X-C motif chemokine ligand; GM-CSF granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; IP-10 interferon-inducible protein 10; MCP-1 monocyte chemoattractant protein 1; MIG monokine induced by interferon- γ ; MIP-1 α and MIP-1 β macrophage inflammatory protein 1 α and 1 β , respectively; NK natural killer; Th1, Th2, Th9, and Th17 cells types 1, 2, 9, and 17 helper T cells, respectively; and VEGF vascular endothelial growth factor.

\dagger In idiopathic multicentric Castleman's disease, the levels of CXCL13 are the most elevated of all the cytokines or chemokines.

Fuente: Feigenbaum David C., June Carl H., N Engl J Med 2020;383: 2255-

2273.DOI:10.1056/NEJMra 2026131

2.2.6 Estadios de la enfermedad por COVID-19 según el grado de severidad

La estratificación de la enfermedad por COVID-19, se basa en los síntomas y signos que presenta el paciente, como fatiga, fiebre mayor de 38.3°C, tos, a veces dolor abdominal y diarrea. Según la gravedad de la enfermedad se reconocen 4 niveles:

1. Leve: Caracterizada por que los pacientes no tenían neumonía por imágenes.
2. Moderado: Cuando el paciente presenta algunos síntomas y el examen por imágenes muestran neumonía.
3. Grave: Cuando el paciente desarrolla neumonía grave con disnea, además de frecuencia respiratoria > a 24-30 respiraciones por minuto; $SO_2 < 93\%$, índice de oxigenación ($PaO_2/FiO_2 < 300$ mmHg), compromiso pulmonar mayor al 50%.
4. Severo: El paciente requerirá de ventilación mecánica debido a que presenta una neumonía bilateral grave que ocasiona una severa insuficiencia respiratoria, hipoxemia e índice de oxigenación muy bajo $PaO_2/FiO_2 < 150-100$ mmHg, shock, disfunciones orgánicas e incluso la muerte.³⁶

2.2.7 Pruebas de laboratorio en pacientes COVID-19

Las pruebas de laboratorio son de gran utilidad en el manejo del paciente con COVID-19, permiten optimizar las estrategias de cuidado en pacientes recién diagnosticados y sirven como predictores de evolución de los mismos. Existe mucha evidencia que relacionan la severidad de la enfermedad con una desregulación de la respuesta inmunitaria que conllevan a un estado de hiperinflamación, por esta razón se considera importante monitorizar estos biomarcadores de inflamación (dímero D, índice neutrófilo/linfocitos (INL), ferritina, proteína C reactiva, DHL, etc.) al inicio de la enfermedad ya que constituyen un factor importante en la evolución y pronóstico del cuadro clínico.² En el presente trabajo

se revisarán dos de estos biomarcadores hematológicos, el índice neutrófilo/linfocito y el dímero D.

2.2.7.1 Hemograma

El hemograma o cuadro hemático es una prueba del laboratorio de hematología muy solicitada ya que aporta al clínico mucha información sobre la homeostasis del individuo. El hemograma evalúa una serie de parámetros que miden la integridad cuantitativa y cualitativa de los elementos celulares presentes en la sangre, como son los eritrocitos, leucocitos y las plaquetas.³⁸

2.2.7.2 Recuento total de leucocitos

El recuento total de leucocitos es la determinación de la cantidad de leucocitos en sangre periférica por unidad de volumen de sangre. La determinación de este parámetro se puede realizar desde los métodos manuales hasta los automatizados como la impedancia eléctrica y el enfoque hidrodinámico.

Los valores de referencia dependen de la edad, raza, ciclo circadiano, consumo de algunos medicamentos, embarazo del paciente, así en adultos va desde 4,500 a 11,000 por ul mientras que en niños son más elevados. El recuento total de leucocitos define los conceptos de leucopenia y leucocitosis.³⁸

2.2.7.3 Recuento absoluto de neutrófilos

Son las células encargadas de atacar a las sustancias extrañas como bacterias u otros agentes externos que ingresan al organismo y en situaciones de infección o inflamación su número aumenta en la sangre. Sus valores referenciales van desde 2,000 a 7,500 cel/mm³. Si los valores de los neutrófilos están disminuidos se conoce como neutropenia y si sus valores están incrementados como neutrofilia.³⁸

2.2.7.4 Recuento absoluto de linfocitos

Los linfocitos son un tipo de glóbulos blancos cuyos valores referenciales están entre 1,500 – 4,000 cel./mm³. Sus valores elevados generalmente están relacionados a enfermedades víricas y que producen anticuerpos, además de la edad, sexo, entre otras causas.³⁸

En relación al conteo absoluto de linfocitos, Yang y col. reportaron la presencia de linfopenia en el 80% de los pacientes con COVID19 severo⁴⁰, mientras que Chen et al. reporta que solo el 25 % de pacientes con COVID-19 leve presentaban linfopenia,⁴¹ estas observaciones sugieren que los casos graves de COVID-19, están asociados a linfopenia y por lo tanto conteos más altos de neutrófilos.

2.2.7.5 Índice neutrófilos linfocitos

El índice neutrófilo/linfocito (INL) es el cociente obtenido entre el recuento absoluto de neutrófilos y el recuento absoluto de linfocitos y representa un importante biomarcador de inflamación subclínica con valor pronóstico en patologías cardiovasculares, oncológicas e infecciosas. La obtención de este biomarcador es sencilla ya que los datos de recuentos de neutrófilos y linfocitos son obtenidos del hemograma por lo tanto constituye un marcador de bajo costo y de gran utilidad. Las evidencias sugieren que el incremento de este índice (INL ≥ 3) está relacionado a cuadros de severidad de COVID-19.²

El INL representa una herramienta de mucha utilidad si es utilizada en conjunto con la clínica, y otros estudios complementarios ayudando a establecer un pronóstico al momento del diagnóstico. Cabe remarcar también que hay evidencias científicas que mencionan que el INL tienen una especificidad superior a la ferritina, pero menor que la del dímero D y la proteína C reactiva (PCR). También se ha observado que un INL < 3 tiene un alto valor predictivo negativo (95%) para enfermedad grave por COVID-19, por lo que podría ser de

ayuda para descartar al momento del diagnóstico la posibilidad de evolucionar desfavorablemente. Estudios multivariados han considerado que los pacientes con $INL \geq 3$ presentan un mayor riesgo de desarrollar un cuadro grave por COVID-19 que aquellos con un $INL < 3$, independientemente de la edad y antecedente de hipertensión.²

En general el biomarcador neutrófilo/linfocitos representa un parámetro simple, disponible y confiable de la respuesta inflamatoria inmune, el estrés neuroendocrino y la respuesta a la enfermedad.³⁶

2.2.7.6 Valores fisiológicos del INL

Los valores normales del índice neutrófilo/linfocitos reportados en adultos se encuentran en el rango de 1.0-2.3 (Yanti, 2016), con una mediana de 1.85-2.2 (Azab et al, 2014) y una la zona gris del INL que va de 0,7-1,0 y de 2,3-3,0. Los valores patológicos del INL son superiores a 3 e inferiores a 0,7.³⁶

Este aumento en el INL se debe a que los pacientes con COVID-19 cursan con una disminución progresiva en el recuento de linfocitos (linfopenia) dependiendo de la severidad del cuadro. En la forma asintomática y leve de la enfermedad está asociada a un recuento normal de leucocitos e INL , y, en algunos casos incluso se ha relacionado a leucopenia $< 4.0 \times 10^9 /_{ul}$ e INL menor a 1,2. Los casos más graves generalmente van acompañados de leucocitosis y valores de INL aumentados generalmente superiores a 3,13 (Liu et al, 2020) o inclusive mayores a 5,0 (Song et al,2020) ha dado a conocer en múltiples investigaciones, visto que en pacientes no sobrevivientes, la media del recuento de linfocitos fue de 0,6 mil/ul (0,5 – 0,8) comparándolo con el recuento en los sobrevivientes en los cuales la media fue de 1 mil/ul (0,8 - 1,5).³⁶

2.2.7.7 Pruebas de hemostasia

Según un informe presentado en la Revista de Trombosis y Hemostasia, la incidencia de tromboembolismo venoso fue del 25%. Esto debido a que estos pacientes presentan cuadros de hipercoagulabilidad sanguínea, demostrados por estudios de tromboelastometría. Entre los marcadores de laboratorio de hemostasia más usados para monitorizarlos se tiene al tiempo de protrombina (TP), el tiempo de tromboplastina activada (TTPa), el fibrinógeno, dímero D y recuento de plaquetas los cuales se encuentran alterados.²⁷

Los cambios en la hemostasia en pacientes con COVID-19 se relacionan con la hiperinflamación producto de la tormenta de citoquinas, la activación del endotelio y macrófagos que desencadena una excesiva activación de la cascada de la coagulación y de las plaquetas, lo cual origina la formación de depósitos de fibrina a nivel intraalveolar y la activación del sistema fibrinolítico para romper la malla de fibrina formada.⁴²

Importante no dejar de mencionar que los pacientes con COVID-19 presentan una hipercoagulabilidad grave, con aumentos elevados de fibrinógeno y dímero D, y no una coagulopatía por consumo, como en el CID.²⁹

2.2.7.8 Dímero D

El dímero D es una mezcla heterogénea producto de la degradación de la fibrina por acción de la plasmina, por lo tanto, es un importante biomarcador de activación de la coagulación y la fibrinólisis.³⁰

La medición de los niveles de dímero D representa actualmente una prueba de laboratorio necesaria para la evaluación de los pacientes con COVID-19 ya que están directamente relacionados con una mayor gravedad y mortalidad de la enfermedad, por ello su identificación temprana es de gran utilidad para el clínico.¹²

2.2.7.9 Características del dímero D

El dímero D tiene una vida media de 6 a 8 horas, siendo su depuración principalmente renal y en menor proporción por el sistema retículo endotelial.

Normalmente existen niveles de dímero D en circulación, esto debido a que entre el 2-3 % del fibrinógeno es convertido en fibrina y su incremento puede encontrarse en condiciones fisiológicas y patológicas. Entre las condiciones fisiológicas se tiene a los neonatos, mujeres embarazadas, personas de edad avanzada presentan niveles superiores a los valores de referencia del adulto. Así también existen algunas patologías no asociadas a TEV en las que este biomarcador esté aumentado.³¹

En la enfermedad por el SARS-Cov-2 se produce, como se mencionó líneas arriba, un aumento de la actividad procoagulante con la formación de micro trombosis vasculares pulmonares y una disminución de la actividad fibrinolítica, lo cual contribuye a la formación de fibrina debido a disfunción del endotelio tras la respuesta proinflamatoria excesiva a la infección vírica, lo cual ocasiona un aumento significativo de los niveles de dímero D sobre todo en pacientes con COVID-19 grave, en comparación con aquellos que presentan la enfermedad con síntomas leves.³⁰

Esta molécula tiene una alta sensibilidad y baja especificidad para el diagnóstico de enfermedades tromboembólicas.²⁹

Los datos de la literatura publicadas desde inicio de la pandemia hasta la fecha, muestran que los valores de dímero D con frecuencia se incrementan en pacientes con COVID-19, e inclusive muestran valores más elevados en aquellos con enfermedad COVID-19 más grave que en aquellos que hacen forma leve de la enfermedad. Por lo tanto, la medición del dímero D puede estar asociada con una evolución hacia un cuadro clínico más severo. Tang et al. también destaca que la gran mayoría de pacientes con COVID-19 que fallecieron en hospitalización cumplían con los criterios para el diagnóstico de CID.²⁸

Se recomienda monitorizar los niveles de dímero D al ingreso y cada 24-48 horas, para la evaluación del pronóstico y de la progresión de la enfermedad, toda vez que los niveles elevados de este biomarcador se asocian a mayor gravedad, progresión de la enfermedad, síndrome de distrés respiratorio y finalmente la muerte.³³

2.2.7.10 Pruebas de laboratorio para la determinación de dímero D

Existen muchos ensayos con diferentes metodologías para la determinación del dímero D, algunos cualitativos, otros semicuantitativos y cuantitativos. Todos estos ensayos utilizan anticuerpos monoclonales para la detección del dímero D, cada uno con diferente especificidad y sensibilidad. Lo que se mide en una prueba de dímero D es un conjunto heterogéneo de fragmentos liberados por la acción de la plasmina sobre la fibrina.

De acuerdo a los resultados sobre las metodologías más usadas en Latinoamérica presentadas por el grupo CLAHT en el XXVI Congreso del Grupo CLAHT de Costa Rica en el 2019, es el inmunturbidimétrico (62%) y enzimoimmunoensayo con fluorescencia ELFA (14%). Para la determinación de dímero D en pacientes con COVID-19 se requiere contar con métodos cuantitativos ya que se observa resultados muy elevados en pacientes con cuadros severos de la enfermedad.³¹

2.2.7.11 Unidades y magnitudes usadas en la determinación del dímero D

Los resultados de dímero D pueden ser expresados en dos tipos de unidades dependiendo del tipo de calibrador que use, así se tiene a las unidades equivalentes de fibrinógeno (FEU) y las unidades Dímero D (DDU), siendo las unidades FEU equivalente a el doble de las unidades DDU.

Los resultados también son expresados en diferentes magnitudes de concentración: ng/ml, mg/L, ug/ml, etc.

Al respecto la CLSI H59 A, recomienda que los resultados deben informarse en las unidades que especifica el fabricante y no deben convertirse.³² Esto es importante ya que muchos de los estudios presentados sobre COVID-19 presentan resultados en diferentes unidades y muchas veces no indican la metodología usada en el estudio.³³

2.2.7.12 Valor pronóstico del dímero D en pacientes COVID-19

En valor pronóstico que tiene el dímero D en pacientes con COVID-19, es relevante ya que se ha visto la relación entre los niveles incrementados de dímero D y la severidad del cuadro, así en un metaanálisis publicado por Lippi y Favaloro se encontró que un dímero D de 3 mg/L (aproximadamente 6 veces el límite superior normal) podría ser considerado como valor de corte de severidad de la enfermedad.³³

Del mismo modo en el estudio de Zhou y col., encontraron que los pacientes con un dímero D > 1 ug/ml al momento del ingreso al hospital, tenían 18 veces más riesgo de mortalidad,³⁴ por otro lado Zhang y col (2020), en un estudio encontró que la mortalidad de pacientes hospitalizados fue mayor en aquellos pacientes con dímero D mayor o igual a 2 ug/ml, al ingreso, que aquellos que tenían un dímero D menor de 2 ug/ml al ingreso.³⁵

2.3. Formulación de hipótesis

2.3.1. Hipótesis general

Existe relación entre el índice neutrófilo/linfocitos y los niveles de dímero D como factor de severidad en pacientes con COVID-19, atendidos en emergencia del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Lima-Perú, abril 2021.

2.3.2. Hipótesis específica

- Existe relación entre el incremento del índice neutrófilo/linfocito y la severidad de la enfermedad de COVID-19 en pacientes atendidos en emergencia del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Lima - Perú, abril de 2021.
- Existe relación entre el aumento de los niveles de dímero D y la enfermedad COVID-19 en pacientes atendidos en emergencia del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Lima – Perú, abril 2021.
- Existe relación entre el incremento del índice neutrófilos/linfocitos y los niveles de dímero D, según sexo en pacientes con COVID-19, ingresados al Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, abril del 2021.
- Existe relación entre el índice neutrófilos/linfocitos y los niveles de dímero D, según edad en pacientes con COVID-19, ingresados al Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, abril del 2021.

3. METODOLOGÍA

3.1. Método de la investigación

El método de investigación es hipotético inductivo.

3.2. Enfoque de la investigación

El enfoque de la investigación es cuantitativo.

3.3. Tipo de investigación

El tipo de investigación es aplicada.

3.4. Diseño de la investigación

El diseño de la investigación es observacional, retrospectivo y transversal con enfoque descriptivo correlacional.

3.5. Población, muestra y muestreo

3.5.1. Población

La población utilizada para este estudio está conformada por un total de 8194 pacientes atendidos en triaje COVID de Emergencia del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, durante el mes de abril del 2021.

3.5.2. Muestra

El tamaño de la muestra se calculó en base a nuestra población de 8194 pacientes atendidos en triaje COVID de emergencia del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen en el mes de abril del 2021, según la fórmula para población finita.

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

Donde:

n = Tamaño de la muestra

N= Total de la población

K^2 = Nivel de significancia al 95% (1,96)

p= Probabilidad de ocurrencia

q= Probabilidad de no ocurrencia (1 - p)

e^2 = Error de inferencia

3.5.3. Muestreo

El muestreo es tipo probabilístico aleatorio simple, donde se respetaron los criterios de inclusión y exclusión establecidos.

3.5.4. Criterios de inclusión

Para el presente estudio se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de COVID-19, mayores de 18 años, que cuenten con exámenes de laboratorio de hemograma y dímero D, que ingresaron por el área de triaje COVID de emergencia del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen en abril del 2021.

3.5.5. Criterios de exclusión

Para el presente estudio se excluyeron todos aquellos pacientes menores de 18 años, pacientes en cuyas historias clínicas no contaran con los resultados del hemograma y dímero D así como también pacientes gestantes, pacientes con cáncer, pacientes anticoagulados, y pacientes con antecedentes de TEV.

3.6. Variables y operacionalización

TÍTULO: “RELACIÓN ENTRE EL ÍNDICE NEUTRÓFILO/LINFOCITO Y LOS NIVELES DE DÍMERO D COMO FACTOR DE RIESGO EN PACIENTES CON COVID-19 ATENDIDOS EN EMERGENCIA DEL HNGAI, LIMA – PERÚ, ABRIL 2021”

Tabla 1: Variables y operacionalización

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DIMENSIÓN	INDICADOR	ESCALA DE MEDICIÓN	VALOR
Índice neutrófilo linfocito y niveles de dímero D (variable independiente)	Cuantitativa	. Recuento celular . Medición de dímero D	. Recuento de neutrófilos.	1800-8000	u/mm ³
			. Recuento de linfocitos.	1500-4000	u/mm ³
			. Índice neutrófilo/linfocito	>/= 2.4	
			. Medición niveles de dímero D	0.17-4.40	mg/L FEU
Severidad de la enfermedad COVID-19 (variable dependiente)	Cuantitativa	1. Leve	. TAC normal	T°36.4-37.4	°C
		2. Moderada	.T° > 38°C TAC anormal .FR 24-30 /min, SO ₂ <93%	FR 12-16	Res/min
		3.Grave	50% compromiso TAC PaO ₂ /FiO ₂ <300 mmHg	95-100	%
		4. Severa	.FR >24/min FC >125 /min Sat O ₂ < 90% pO ₂ <60 mmHg	<300	mmHg

3.7. Técnicas e instrumentos de recolección de dato

3.7.1. Técnica

La técnica utilizada para la recolección de datos será observacional, mediante la revisión de las historias clínicas de los pacientes atendidos por triaje COVID de emergencia del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen.

3.7.2. Descripción del instrumento

Para el desarrollo del presente trabajo de tesis se utilizará una ficha de recolección de datos que contenga la información necesaria para el desarrollo de la investigación. Cada una de estas fichas serán debidamente codificadas y ordenadas con la finalidad de mantener la confiabilidad de los datos del paciente. (Ver anexo N° 2)

3.7.3. Validación y Confiabilidad

Para la validez de los datos recolectados se utilizará la ficha de juicio de expertos, la cual será rellena y evaluada por los profesionales expertos quienes analizarán la coherencia, claridad de la redacción y la relevancia de cada uno de los datos a incluir. (Ver anexo N°3)

3.8. Plan de procesamiento y análisis de datos

3.8.1. Plan de procesamiento

La técnica que se utilizará en el procesamiento de los datos será la estadística descriptiva la cual “es una disciplina que se encarga de recoger, almacenar, ordenar, realizar tablas o gráficos y calcular parámetros básicos sobre el conjunto de datos.”

Para el presente estudio se recolectarán los datos del hemograma, dímero D, fecha de ingreso, edad, etc. provenientes del sistema de Gestión de Servicios de Salud (EsSI) del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, en el cual se encuentra la historia clínica digital de los pacientes que ingresaron al área de triaje COVID de emergencia del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. Los datos necesarios para el desarrollo del presente trabajo serán ingresados a la ficha de recolección de datos elaborada para el presente trabajo.

Una vez concluido el llenado de la ficha de datos por cada paciente seleccionado según los criterios de inclusión y exclusión, los datos serán ingresados a los cuadros

elaborados en el programa de Microsoft Office Excel 2010, para posteriormente llevar a cabo el análisis de los mismos a través del analizador estadístico SPSS versión 21 (Statistical Package for the Social Sciences).

3.8.2. Análisis de datos

El análisis de datos se realizará mediante el uso del analizador estadístico SPSS versión 21 (Statistical Package for the Social Sciences). el cual es un formato de IBM que es utilizado para un análisis completo de datos a través del software estadístico que incluye estadísticas descriptivas como la tabulación y frecuencias de cruces, estadísticas de dos variables, pruebas T, ANOVA y de correlación entre otros.

3.9. Aspectos éticos

Para el presente trabajo de investigación los datos serán recolectados de las historias clínicas digitales del sistema EsSI, manteniendo en todo momento en reserva la identidad de los participantes, para lograr dicho objetivo, cada ficha de recolección de datos será codificada, manteniendo de esta manera la confidencialidad de los datos del paciente, cumpliendo de esta manera los principios éticos. Así mismo se solicitará la autorización del comité de ética de la Universidad Norbert Wiener.

4. ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

4.1. Cronograma

ACTIVIDADES	2021																							
	JUL				AGOS				SET				OCTU				NOV				DIC			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
FASE I																								
Recolección de información																								
Redacción del proyecto																								
Presentación del proyecto																								
Aprobación del proyecto																								
FASE II																								
Ejecución del proyecto																								
Recolección de datos																								
Análisis de datos																								
Interpretación de datos																								
FASE III																								
Redacción del informe final																								
Revisión del informe final																								
Presentación del informe final																								
Sustentación de Tesis																								

4.2. Presupuesto

4.2.1. Recursos Humanos

Autor:

Asesor del proyecto:

4.2.2. Bienes

N°	DETALLE	UNIDAD DE MEDIDA	CANTIDAD	TOTAL (S/)
1	BIENES			
1.1	Laptop	Unidad	1	S/ 3,500.00
1.2	Cuaderno para anotaciones	Unidad	1	S/ 5.00
1.3	Papel bond	½ Millar	2	S/ 15.00
1.4	Materiales de escritorio	Unidad	30	S/ 80.00
1.5	Impresiones	Unidad	2000	S/ 200.00
1.6	Estadística	Unidad	1	S/ 500.00
1.7	Encuadernación	Unidad	2	S/ 100.00
1.8	Otros	Unidad	5	S/ 200.00
Sub Total de Bienes				S/ 4,600.00

4.2.3 Servicios

o	DETALLE	UNIDAD DE MEDIDA	CANTIDAD	TOTAL (S/)
SERVICIOS				
.1	Recolección de datos	Unidad	1	S/ 100.00
.2	Movilidad	Unidad	25	S/ 100.00
.3	Análisis de datos	Unidad	02	S/ 400.00
.4	Traducción		06	S/ 300.00
.5	Otros			S/ 100.00
Sub Total de Servicios				S/1,000.00

4.2.4. Presupuesto final

Sub Total de Bienes	S/ 4,600.00
Sub Total de Servicios	S/ 1,000.00
Total	S/ 5,600.00

ANEXOS

ANEXO 01: MATRIZ DE CONSISTENCIA

RELACIÓN ENTRE EL ÍNDICE NEUTRÓFILO/LINFOCITO Y LOS NIVELES DE DÍMERO D COMO FACTOR DE RIESGO EN

PACIENTES CON COVID-19 ATENDIDOS EN EMERGENCIA DEL HNGAI, LIMA – PERÚ, ABRIL 2021

FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	HIPÓTESIS	VARIABLES	DISEÑO METODOLÓGICO
<p>PROBLEMA GENERAL</p> <p>¿Cuál es la relación entre el índice neutrófilo/linfocito y los niveles de dímero D como factor de severidad en pacientes con COVID-19, atendidos en emergencia del Hospital Nacional Guillermo Almenara, Lima- Perú abril 2021?</p> <p>PROBLEMAS ESPECÍFICOS</p> <ul style="list-style-type: none"> • ¿Qué relación existe entre el incremento del índice neutrófilos/linfocitos y la severidad de la enfermedad de COVID-19 en pacientes atendidos en emergencia del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Lima – Perú, abril 2021? • ¿Qué relación existe entre el aumento de los niveles de dímero D y la enfermedad COVID-19 en pacientes atendidos en emergencia del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Lima – Perú, abril 2021? • ¿Cuál es la relación entre el incremento del índice neutrófilos/linfocitos y los niveles de dímero D, según sexo en pacientes con COVID-19, ingresados al HNGAI, abril del 2021? • ¿Cuál es la relación entre el índice neutrófilos/linfocitos y los niveles de dímero D, según edad en pacientes con COVID-19, ingresados al HNGAI, abril del 2021? 	<p>OBJETIVO GENERAL</p> <p>Identificar la relación entre el índice neutrófilo/linfocito y los niveles de dímero D como factor pronóstico en pacientes con COVID-19 atendidos en emergencia del HNGAI, Lima-Perú, abril del 2021.</p> <p>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.Determinar los recuentos de neutrófilos y linfocitos en pacientes COVID-19 atendidos por emergencia del HNGAI, abril del 2021 2.Determinar el índice neutrófilos/linfocitos en pacientes COVID-19 atendidos por emergencia del HNGAI, abril del 2021. 3.Determinar los niveles de dímero-D en pacientes COVID-19 atendidos por emergencia del HNGAI, abril del 2021. 4.Determinar la relación existente entre el índice neutrófilos/linfocitos y los niveles de dímero D en pacientes atendidos por emergencia del HNGAI, abril del 2021. 	<p>HIPÓTESIS GENERAL</p> <p>Existe relación entre el índice neutrófilo /linfocitos y los niveles de dímero d como factor de severidad en pacientes con COVID-19, atendidos en emergencia del Hospital Nacional Guillermo Almenara, Lima-Perú, abril 2021.</p> <p>HIPÓTESIS ESPECÍFICA</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Existe relación entre el incremento del índice neutrófilo/linfocito y la severidad de la enfermedad de COVID-19 en pacientes atendidos en emergencia del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen, Lima-Perú, abril 2021. 2. Existe relación existe entre el aumento de los niveles de dímero D y la enfermedad COVID-19 en pacientes atendidos en emergencia del Hospital Guillermo Almenara, Lima – Perú, abril 2021. 3. Existe relación entre el incremento del índice neutrófilos/linfocitos y los niveles de dímero D, según sexo en pacientes con COVID-19, ingresados al HNGAI, abril del 2021. 4. Existe relación entre el índice neutrófilos/linfocitos y los niveles de dímero D, según edad en pacientes con COVID-19, ingresados al HNGAI, abril del 2021. 	<p>VARIABLE INDEPENDIENTE</p> <p>Índice neutrófilo linfocito</p> <p>Niveles de dímero D</p> <p>VARIABLE DEPENDIENTE</p> <p>Severidad de la enfermedad COVID-19</p>	<p>TIPO DE INVESTIGACIÓN</p> <p>La investigación es aplicada, el diseño es observacional, retrospectivo y transversal con enfoque descriptivo correlacional.</p> <p>MÉTODO Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN</p> <p>Para el desarrollo del proyecto de investigación se usó la técnica del análisis documental de las HC de los pacientes COVID-19, ingresados por emergencia del HNGAI en abril del 2021.</p> <p>POBLACIÓN Y MUESTRA</p> <p>Todas las HC de los pacientes con Covid-19 ingresados por emergencia del HNGAI en abril del 2021</p>

ANEXO N° 02: INSTRUMENTO



FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Escuela Académico Profesional de Tecnología Médica Laboratorio Clínico y

Anatomía Patológica

I. Datos:

Código de ficha:

Edad: años

Sexo:

HC: Fecha de Ingreso: Días de enfermedad:

II. Variable Independiente:

PRUEBA	RESULTADO (AL INGRESO)	RANGO DE REFERENCIA
RECUENTO DE NEUTRÓFILOS		1,800 – 8,000 u/mm ³
RECUENTO DE LINFOCITOS		1,500 – 4,000 u/mm ³
INDICE NEUTRÓFILO/LINFOCITO		≥ 2.4
NIVEL DE Dímero D		<0.5 mg/L FEU

III. Variable Dependiente:

SIGNOS	VALORES AL INGRESO	RANGO DE REFERENCIA	SOBREVIVIENTE	NO SOBREVIVIENTE
TEMPERATURA		36.4 – 37.4 °C		
FRECUENCIA RESPIRATORIA		15-20 RES /MIN		
SATURACIÓN DE O ₂		95-100 %		
PaO ₂ /FiO ₂		< 300 mmHg		
TOMOGRFÍA PULMONAR		% de compromiso		

ANEXO N° 03: VALIDEZ DEL INSTRUMENTO

EVALUACIÓN DE JUICIO DE EXPERTOS

Estimado profesional, usted ha sido invitado a participar en el proceso de evaluación de un instrumento para investigación en humanos, titulado “**RELACIÓN ENTRE EL ÍNDICE NEUTRÓFILOS/LINFOCITOS Y LOS NIVELES DE DÍMERO D COMO FACTOR DE SEVERIDAD EN PACIENTES CON COVID-19 ATENDIDOS EN EMERGENCIA DE HNGAI, LIMA-PERÚ, ABRIL 2021** “. En razón a ello se le alcanza el instrumento motivo de evaluación y el presente formato que servirá para que Ud. pueda hacernos llegar sus apreciaciones para cada ítem del instrumento de investigación.

Agradecemos de antemano sus aportes que permitirán validar el instrumento y obtener información válida, criterio requerido para toda investigación.

I. DATOS GENERALES

1.1. Apellidos y nombre del experto (a):

1.2. Grado académico:

1.3 Profesión:

1.4 Cargo que desempeña:

II. VALIDACIÓN

Marque con una (x) en SI o NO, en cada criterio según su opinión

ITEMS	CRITERIO	SI	NO	OBSERVACIÓN
1	El instrumento recoge información que permite dar respuesta al problema de investigación			
2	El instrumento propuesto responde a los objetivos de estudio			
3	La estructura del instrumento es adecuada			
4	Los ítems del instrumento responden a la operacionalización de la variable.			
5	La secuencia presentada facilita el desarrollo del instrumento			
6	Los ítems son claros en lenguajes entendible			
7	El número de ítems es adecuado para la aplicación			

FIRMA Y SELLO DEL EXPERTO (A)

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Huihui W, Xuemei L, Tao L, et al. The genetic sequence, origin, and diagnosis of SARS-CoV-2. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. Vol. 39,1629-1635 (2020), DOI: [10.1007 / s10096-020-03899-4](https://doi.org/10.1007/s10096-020-03899-4)

2. Basbus Luis, Lapidus Martín, Martingano Ignacio et al. Índice neutrófilo-linfocito como factor pronóstico de Covid-19. *Revista Medicina. Buenos Aires*. Vol. 80, suple.32020;80.

3. OMS. Informes de situación del nuevo coronavirus (2019 nCoV). <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/> .

4. Nalbant Ahmet, Kaya Tezcan, Varim Ceyhun, et al. Can the neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) have a role in the diagnosis of coronavirus 2019 disease (COVID-19), *Rev. Assoc. Medicina.Bras.* 2020; Vol. 66 N° 6. 746-751, Sao Paulo.<https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.6.746>

5. Ponti Giovanni, Maccaferri Monia, Ruiné Cristel et al. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Crit Rev Clin Lab Sci*. Vol 57(6): 389-399, 2020. <https://doi.org/10.1080/10408363.2020.1770685>

6. Rong-Hui Du, Li-Rong Liana, Cheng-Qing Yang et al, Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study, *Eur Respir J.*, Vol. 55(5):2000524.2020. DOI: 10.1183/13993003.00524-2020.

7. Zhang G, Zhang J, Wang B et al, Analysis of clinical characteristics and laboratory findings of 95 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a retrospective analysis. *Respir Res.* 2020; 21 (1): 74. doi: 10.1186/s12931-020-01338-8.

8. Yang X, Yu Y, Xu J et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020; Vol 8 (5): 475 - 481. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.

9. Chen N, Zhou M, Dong X et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020; 395 (10223): 507 - 513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.

10. Ye Wenjing, Chen Guoxi, Li Xiaopan et al. Dynamic changes of D-dimer and neutrophil-lymphocyte count ratio as prognostic biomarkers in COVID-19. *Respir Res.* 2020, Vol.21(1): 169. doi: 10.1186/s12931-020-01428-7.

11. Terpos Evangelos, Ntanasis Ionnis, Elalamy Ismail et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *American Journal of Hematology*, 2020. *American Journal of Hematology*, vol. 95 (7), p.834-847. <https://doi.org/10.1002/ajh.25829>

12. Lima William G, Barra Ayslan, Brito Julio Cesar et al. D Dimer serum levels as a biomarker associated for the lethality in patients with coronavirus disease 2019: a meta-analysis. *Blood Coagulation and Fibrinolysis.* Volumen 31(5). pag 335-338. doi: 10.1097 / MBC.0000000000000927

13. Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu K, Li J, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med* 2020. Vol 58(7):1116-1120. Doi:10.1515/cclm
14. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameter are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020; 18(4): 844–847. doi: [10.1111/jth.14768](https://doi.org/10.1111/jth.14768)
15. Zahorec R, Hulin Yo, Zahorec P. Rationale use of neutrophil-to-lymphocyte ratio for early diagnosis and stratification of COVID-19. *Bratisl Lek Listy*.2020; 121(7):466-470. doi: 10.4149 / BLL_2020_077.
16. Zhang Litao, Yan Xinsheng, Fan de Qingkun et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost*. Junio 2020;18 (6):1324-1329. DOI: [10.1111/jth.14859](https://doi.org/10.1111/jth.14859)
17. Fei M, Tong F, Tao X, Wang J. [Value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in the classification diagnosis of coronavirus disease 2019]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2020 May;32(5):554-558. Chinese. Doi: 10.3760/cma.j.cn121430-20200413-00506. PMID: 32576346.
18. Alkhatip AA, Kamel MG, Hamza MK, Farag EM, et al. The diagnostic and prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Expert Rev. Mol Diagn*. 2021, Vol 21(5): 505-514. doi: 10.1080 / 14737159.2021.1915773.
19. Acosta Giancarlo, Escobar Gerson, Bernaola Gissela, et al. Caracterización de pacientes con Covid-19 grave atendidos en un hospital de referencia nacional del Perú. *Rev*

Perú Med EXp Salud Pública (2) Apr-jun 2020.

<https://doi.org/10.17843/rpmesp.2020.372.5437> .

20. Culquichicón Carlos, Factores de riesgo asociado a infección severa y muerte por neumonía de coronavirus-19 en pacientes del seguro social de salud. 2020. Proyecto de tesis

21. Kalabin Aleksandr, Kumar Mani V, Cristobal S. et al. Role of neutrophil-to-lymphocyte, lymphocyte-to-monocyte and platelet-to-lymphocyte ratios as predictors of disease severity in COVID-19 patients. *Infez Med.* 2021; 29(1): 46-53. PMID 33664172

22. Coronavirus: COVID-19 Informe técnico del Consejo General de Colegios Farmacéuticos . Julio 2020

23. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC et al. Remdesivir for the Treatment of COVID-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2020; NEJMoa2007764. DOI: 10.1056/NEJMoa2007764.

24. Feigenbaum David, June carl; Tormenta de citocinas. *The new England Journal of Medicine.* 2020.; Vol. 383:2255-2273. DOI: 10.1056/ NEJMra2026131

25. Templin C, Ghadri JR, Diekmann J y col. Clinical Features and Outcomes of Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2015; 373: (10):929 - 938 . Doi: 10.1056/NEJMoa1406761.

26. Lucas C, Wong P, Klein J et al. Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. *Nature* 2020; Vol. 584(7821): 463 - 469. doi: 10.1038/s41586-020-2588-y. Epub 2020 Jul 27.

27. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. Laboratory haemostasis monitoring in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020; Volumen 18(8): 2058-2060
<https://doi.org/10.1111/jth.14866>
28. Lippi G, Favaloro E. D-dimer is associated with severity of Coronavirus Disease 2019: A Pooled Analysis. *Thromb Haemost* 2020;120(05): 876-878. DOI: 10.1055/s-0040-1709650
29. Moreno G, Carbonell R, Bodí M, et al., Systematic review of the prognostic utility of D-dimer, disseminated intravascular coagulation, and anticoagulant therapy in COVID-19 critically ill patients. *Med Intensiva (Engl Ed)* 2021; Vol. 45; (1), 42-55. DOI: 10.1016/j.medin.2020.06.006
30. Bao J, Li C, Zhang K et al. Comparative analysis of laboratory indexes of severe and non-severe patients infected with COVID19. *Clin Chim Acta* 519 (2020) 180-194. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.06.009>.
31. Duboscq C, Ceresetto JM, Martinuzzo M, Bottaro F, Ramos G, Echenagucia M, Saavedra J, Gálvez KM, Garzón A, Díaz L, Sua LF. Uso y limitaciones del dímero D en la exclusión del tromboembolismo venoso. *HEMATOLOGÍA* 2018. Vol.22 (1): 55-65.
32. CLSI. Quantitative D-dimer for the Exclusion of Venous Thromboembolic Disease; Approved Guideline. CLSI document H59-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2011.
34. Zhou F, Yu T, Du R Et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1054–62.

35. Zhang L, Yan X, Fan Q et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020; 18:1324–1329. doi:10.1111/JTH.14859.

36. Zahorec R, Hulin I, Zahorec P. Rationale Use of Neutrophil-to-lymphocyte ratio for early diagnosis and stratification of COVID-19. *Bratisl Lek Listy*, 2020;121(7) pg. 466-470,

37. Brote de enfermedad por coronavirus (COVID-19). Organización Mundial de la Salud

38. Da Silva Paulo, Alves Hemerson et al., *Hematología Laboratorial, teoría y procedimientos.* Editorial Artmed 2016.

39. Ponce de León Zoila, *Sistema de salud en el Perú y el Covid-19. Documentos de Políticas de Salud PUCP.* Mayo 2021

40. Yang X, Yu Y, Xu J y col. Curso clínico y resultados de pacientes críticamente enfermos con neumonía por SARSCoV-2 en Wuhan, China: un estudio observacional, retrospectivo y centrado en un solo centro. *Lancet Respir Med.* 2020; 8 (5): 475–481

41. Chen N, Zhou M, Dong X y col. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020; 395 (10223): 507–513, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.

42.- Mehrdad Rostami, Hassan Mansouritorghabed. D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review .2020; Vol. 13, (11):1265-1275. doi: 10.1080/17474086.2020.1831383. Epub 2020 Oct 12.