



# **UNIVERSIDAD RICARDO PALMA**

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**

**ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA**

**VARIACIÓN DE PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS Y MORTALIDAD EN  
PACIENTES HOSPITALIZADOS POR COVID-19 EN EL HOSPITAL  
NACIONAL HIPÓLITO UNANUE EN EL PERIODO ABRIL A DICIEMBRE  
DEL 2020**

## **TESIS**

Para optar el título profesional de Médica Cirujana

### **AUTOR(ES)**

Benavides Luyo, Claudia Elizabeth (0000-0003-4062-0442)

Velasquez Manrique, Annie Thalia (0000-0001-6175-9975)

### **ASESOR(ES)**

Soto Tarazona, Alonso Ricardo (0000-0001-8648-8032)

**Lima, Perú**

**2023**

## Metadatos Complementarios

### **Datos de autor**

AUTOR: Benavides Luyo, Claudia Elizabeth

Tipo de documento: DNI

Número de documento de identidad: 76568121

AUTOR: Velasquez Manrique, Annie Thalia

Tipo de documento: DNI

Número de documento de identidad: 70248430

### **Datos de asesor**

ASESOR: Soto Tarazona, Alonso Ricardo

Tipo de documento: DNI

Número de documento de identidad: 09873944

### **Datos del jurado**

PRESIDENTE: Cano Cárdenas, Luis Alberto

DNI: 10625112

ORCID: 0000-0002-6745-4846

MIEMBRO: Palomino Portilla, Eugenio Américo

DNI: 22308486

ORCID: 0000-0003-0525-2402

MIEMBRO: Cerna Barco, Jorge Arturo

DNI: 09189548

ORCID: 0000-0002-0011-9867

### **Datos de la investigación**

Campo del conocimiento OCDE: 3.02.28

Código del Programa: 912016

## ***DEDICATORIA***

*A aquellos valientes que enfrentaron la  
adversidad del COVID-19, su resiliencia  
es inspiradora y admirable.*

## **AGRADECIMIENTOS**

Expresamos nuestro más sincero agradecimiento a nuestro estimado asesor por su excepcional orientación, dedicación y apoyo inquebrantable a lo largo de todo el proceso de nuestra tesis. Su guía y estímulo constante nos han motivado a seguir explorando y contribuyendo al campo de la investigación. Asimismo, agradecemos a todos los doctores que nos apoyaron y brindaron motivación y fortaleza para continuar en este arduo proceso.

Extendemos nuestro agradecimiento a nuestros amigos, quienes proporcionaron un apoyo emocional incondicional y aliento durante el desarrollo de nuestra tesis. Su amistad y respaldo han sido fundamentales en este importante logro académico. Y, por último, pero no menos importante a nuestra familia por ser el soporte en nuestro día a día.

## RESUMEN

**Introducción:** Aunque la afectación principal del COVID-19 involucra al sistema respiratorio, esta debe ser considerada como una enfermedad sistémica. La variación en el tiempo de los parámetros hematológicos puede ser un marcador pronóstico importante; sin embargo, ha sido poco estudiada.

**Objetivo:** Determinar la asociación entre la variación de los parámetros hematológicos y la mortalidad en los pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue durante el periodo de abril a diciembre del 2020.

**Métodos:** Se incluyeron a todos los pacientes hospitalizados por COVID-19 de abril a diciembre del 2020 que cumplieron los criterios de inclusión. Se realizó la prueba de U de Mann-Whitney para comparar la variación al día 3 y 7 con respecto al valor basal de parámetros hematológicos incluyendo leucocitos, linfocitos, neutrófilos, plaquetas e índice linfocito-neutrófilo (INL), en el grupo de fallecidos y no fallecidos. Para evaluar la asociación de la variación de parámetros hematológicos con la mortalidad ajustado a posibles confusores, se elaboraron modelos de regresión de Poisson para cada uno de los parámetros evaluados.

**Resultados:** Se incluyeron 1033 casos de pacientes hospitalizados con COVID-19, de los cuales 68.05% fueron varones. Los pacientes fallecidos presentaron un incremento en el valor de leucocitos totales, neutrófilos e INL tanto al tercer día (1.0 K/ $\mu$ L; 1.2 K/ $\mu$ L y 2.4) como al séptimo día (1.6 K/ $\mu$ L; 1.9 K/ $\mu$ L y 6.9) en comparación con las cifras basales. Por otro lado, los sobrevivientes presentaron una disminución de leucocitos, neutrófilos e INL tanto al tercer (-1.7 K/ $\mu$ L; -1.8 K/ $\mu$ L y 1.1) como séptimo día (-1.8 K/ $\mu$ L; -2.2 K/ $\mu$ L y -2.2). El recuento plaquetario no presentó modificaciones significativas en los fallecidos, mientras que mostró un incremento significativo tanto al tercer (49.0 K/ $\mu$ L) como en el séptimo día (90.0 K/ $\mu$ L) en los sobrevivientes. Las diferencias encontradas en todos estos parámetros fueron significativas tanto en el análisis crudo como en el ajustado.

**Conclusiones:** Se encontró una asociación entre el incremento en los leucocitos, neutrófilos e ILN tanto a los tres como a los siete días, y la mortalidad. Por otro lado, el incremento en el recuento plaquetario tanto al tercer como al séptimo día se asoció con un menor riesgo de muerte. La evaluación del cambio en el recuento de leucocitos, neutrófilos, plaquetas e ILN es un marcador pronóstico importante en pacientes hospitalizados por COVID-19.

**Palabras clave:** COVID-19; Biomarcadores; Mortalidad; Pruebas Hematológicas; SARS-CoV-2 (DeCS)

## ABSTRACT

**Introduction:** Although the primary impact of COVID-19 involves the respiratory system, it must be considered as a systemic disease. Variation over time in hematological parameters can serve as a significant prognostic marker; however, it has been understudied.

**Objective:** To determine the association between variations in hematological parameters and mortality among COVID-19 patients hospitalized at the Hipólito Unanue National Hospital during the period from April to December 2020.

**Methods:** All COVID-19 hospitalized patients from April to December 2020 who met the inclusion criteria were included. The Mann-Whitney U test was performed to compare the variation on days 3 and 7 with respect to the baseline value of hematological parameters, including leukocytes, lymphocytes, neutrophils, platelets, and lymphocyte-neutrophil ratio (LNR), in both deceased and surviving groups. To assess the association between variation in hematological parameters and mortality while adjusting for potential confounders, Poisson regression models were developed for each of the evaluated parameters.

**Results:** A total of 1033 cases of COVID-19 hospitalized patients were included, of which 68.05% were males. Deceased patients exhibited an increase in the total leukocyte count, neutrophils, and LNR on the third day (1.0 K/ $\mu$ L; 1.2 K/ $\mu$ L, and 2.4) as well as on the seventh day (1.6 K/ $\mu$ L; 1.9 K/ $\mu$ L, and 6.9), compared to baseline figures. Conversely, survivors showed a decrease in leukocytes, neutrophils, and LNR on the third day (-1.7 K/ $\mu$ L; -1.8 K/ $\mu$ L, and 1.1) as well as on the seventh day (-1.8 K/ $\mu$ L; -2.2 K/ $\mu$ L, and -2.2). Platelet count did not exhibit significant modifications in deceased patients, whereas a significant increase was observed on the third day (49.0 K/ $\mu$ L) as well as on the seventh day (90.0 K/ $\mu$ L) among survivors. The differences observed in all these parameters were significant both in the raw and adjusted analyses.

**Conclusions:** An association was found between an increase in leukocytes, neutrophils, and LNR at both three and seven days, and mortality. Conversely, an increase in platelet count on both the third and seventh days was associated with a lower risk of death. The evaluation of changes in leukocyte, neutrophil, platelet, and LNR counts serves as an important prognostic marker in COVID-19 hospitalized patients.

**Key words:** COVID-19; Biomarkers; Mortality; Hematologic tests; SARS-CoV-2 (MESH)

# ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
<b>CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN</b>	<b>2</b>
1.1. DESCRIPCIÓN DE LA REALIDAD PROBLEMÁTICA: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	2
1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	2
1.3. LINEA DE INVESTIGACIÓN NACIONAL Y DE LA URP VINCULADA	3
1.4 JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN	3
1.5. DELIMITACION DEL PROBLEMA	3
1.6 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	4
1.5.1. OBJETIVO GENERAL	4
1.5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	4
<b>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO</b>	<b>5</b>
2.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN	5
2.2. BASES TEÓRICAS	9
2.3. DEFINICIÓN DE CONCEPTOS OPERACIONALES	14
<b>CAPITULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES</b>	<b>16</b>
3.1. HIPÓTESIS: GENERAL, ESPECÍFICAS	16
3.2. VARIABLES PRINCIPALES DE INVESTIGACIÓN	16
<b>CAPITULO IV: METODOLOGÍA</b>	<b>18</b>
4.1. TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN	18
4.2. POBLACIÓN Y MUESTRA	18
4.3. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES	19
4.4. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	19
4.5. RECOLECCIÓN DE DATOS	19
4.6. TÉCNICA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS	20
4.7. ASPECTOS ÉTICOS	20

<b>CAPITULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>	<b>21</b>
5.1. RESULTADOS	21
5.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	32
<b>CAPITULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES</b>	<b>35</b>
6.1. CONCLUSIONES	35
6.2. RECOMENDACIONES	35
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>37</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>43</b>
ANEXO 1: ACTA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS	44
ANEXO 2: CARTA DE COMPROMISO DEL ASESOR DE TESIS	45
ANEXO 3: CARTA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS, FIRMADO POR LA SECRETARÍA ACADÉMICA	46
ANEXO 4: CARTA DE ACEPTACIÓN DE EJECUCIÓN DE LA TESIS POR LA SEDE HOSPITALARIA CON APROBACION POR EL COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACIÓN	47
ANEXO 5: ACTA DE APROBACIÓN DEL BORRADOR DE TESIS	48
ANEXO 6: AUTORIZACIÓN PARA EL USO DE BASE DE DATOS	49
ANEXO 7: MATRIZ DE CONSISTENCIA	50
ANEXO 8: OPERACIONALIZACION DE VARIABLES	62
ANEXO 9: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS O INSTRUMENTOS UTILIZADOS	64
ANEXO 10: BASES DE DATOS (EXCEL, SPSS), O EL LINK A SU BASE DE DATOS SUBIDA EN EL INICIB-URP	66
ANEXO 11: REPORTE DE ORIGINALIDAD DEL TURNITIN	67

## **LISTA DE TABLAS**

**Tabla 1.** Características y comorbilidades de acuerdo a mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue en el periodo abril a diciembre del 2020.

**Tabla 2.** Medianas de los valores hematológicos de acuerdo a mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue en el periodo abril a diciembre del 2020.

**Tabla 3.** Medianas de los otros parámetros de laboratorio de acuerdo a mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue en el periodo abril a diciembre del 2020.

**Tabla 4.** Medianas de la variación de los parámetros hematológicos de acuerdo a mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue en el periodo abril a diciembre del 2020.

**Tabla 5.** Medianas de la variación de otros parámetros de laboratorio de acuerdo a mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue en el periodo abril a diciembre del 2020.

**Tabla 6.** Análisis multivariado crudo y ajustado a edad, sexo y comorbilidades de la variación de los parámetros hematológicos de acuerdo a mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue en el periodo abril a diciembre del 2020.

**Tabla 7.** Análisis multivariado crudo y ajustado a edad, sexo y comorbilidades de la variación de los otros parámetros de laboratorio de acuerdo a mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue en el periodo abril a diciembre del 2020.

## **LISTA DE GRAFICOS**

**Gráfico 1.** Evolución de los parámetros hematológicos basales al ingreso, tercer día y al séptimo día de acuerdo a mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue en el periodo abril a diciembre del 2020.

**Gráfico 2.** Evolución de parámetros de laboratorio basales al ingreso, tercer día y al séptimo día de acuerdo a mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue en el periodo abril a diciembre del 2020.

**Gráfico 3.** Variación de los parámetros de hematológicos al tercer día y séptimo día de acuerdo a mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue en el periodo abril a diciembre del 2020.

**Gráfico 4.** Variación de otros parámetros de laboratorio al tercer día y séptimo día de acuerdo a mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue en el periodo abril a diciembre del 2020.

## INTRODUCCIÓN

La pandemia de COVID-19, causada por el virus SARS-CoV-2, ha tenido un impacto significativo a nivel mundial desde su aparición en Wuhan, China, a fines de 2019. Esta enfermedad ha afectado a diversas regiones, incluyendo América Latina, y Perú ha sido uno de los países más afectados. Además de los casos positivos y las defunciones relacionadas, la pandemia ha colapsado el sistema de salud y ha generado consecuencias sociales.

Aunque el COVID-19 se considera principalmente una enfermedad respiratoria, investigaciones recientes han demostrado su capacidad para afectar otros sistemas del organismo, como el cardiovascular, gastrointestinal, neurológico, hematopoyético e inmunológico. En particular, se ha observado variación en los parámetros hematológicos de pacientes hospitalizados con COVID-19, y estos cambios podrían estar vinculados con el curso de la enfermedad y el desenlace de los pacientes.

A pesar de que se ha informado sobre posibles alteraciones en los niveles de leucocitos, neutrófilos, linfocitos y plaquetas en pacientes hospitalizados con COVID-19, existen escasos estudios que investiguen la variación de estos parámetros a lo largo del tiempo y su relación con la mortalidad. Por tanto, es necesario llevar a cabo un análisis exhaustivo de las variaciones en los parámetros hematológicos en pacientes hospitalizados durante su estancia y determinar si existen discrepancias entre los pacientes fallecidos y los sobrevivientes.

La relevancia del presente estudio reside en la obtención de una comprensión más profunda de los factores determinantes en la evolución de la enfermedad y su repercusión en los pacientes hospitalizados. Los resultados podrían tener implicaciones clínicas al identificar marcadores hematológicos vinculados con un pronóstico adverso, contribuyendo así a mejorar la atención y el manejo de los pacientes con COVID-19.

En este contexto, el objetivo de nuestro estudio es determinar la asociación entre la variación de los parámetros hematológicos y la mortalidad en los pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue durante el periodo de abril a diciembre de 2020, con el fin de establecer posibles diferencias entre los pacientes fallecidos y los supervivientes.

La evidencia científica en América Latina acerca de este tema es limitada, y es necesario realizar investigaciones adicionales para adquirir una comprensión más profunda de las particularidades hematológicas en pacientes hospitalizados con COVID-19 en nuestra región. Este estudio contribuirá a colmar este vacío y aportará información pertinente para perfeccionar la atención y el manejo de esta enfermedad en el contexto local.

# CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

## 1.1. DESCRIPCIÓN DE LA REALIDAD PROBLEMÁTICA

A fines de 2019, se reportó el primer caso de neumonía de causa desconocida en Wuhan, China. A las pocas semanas se descubrió que el causante de esta era un nuevo tipo de coronavirus (SARS-Cov-2), la cual origina la enfermedad llamada Síndrome Respiratorio Agudo Severo Coronavirus 2 (COVID-19). Este virus se propagó a muchos países en varios continentes y finalmente se declaró pandemia en marzo del 2020 por la Organización Mundial de la Salud (OMS) <sup>1,2</sup>. Ante esta nueva emergencia sanitaria, muchas regiones se han visto afectadas, incluida América Latina. Perú uno de los países más afectados, con 3 675 152 casos infectados y 213 685 muertes hasta la fecha, <sup>3</sup> con mayor incidencia en adultos y ancianos que presentan comorbilidades. <sup>4</sup> Asimismo, los efectos de la pandemia han ido más allá de los casos positivos, las muertes y las secuelas de la enfermedad, ya que ha provocado el colapso del sistema de salud, además de consecuencias sociales. <sup>5-7</sup>

La principal afectación del COVID-19 es al sistema respiratorio, debiendo considerarse como una enfermedad sistémica, ya que afecta múltiples sistemas, como el cardiovascular, gastrointestinal, neurológico, hematopoyético e inmunológico, pudiendo en algunos casos provocar manifestaciones clínicas distintas a la afectación pulmonar o adicionado a esta. <sup>8-11</sup> Asimismo, se observó que durante el periodo de infección, especialmente en pacientes hospitalizados, había una variación en los indicadores hematológicos de control de estos pacientes, los cuales diferían según el curso de la enfermedad y el desenlace de los mismos. <sup>12-15</sup> Por lo general, los pacientes hospitalizados con COVID-19 presentan leucocitosis, neutrofilia, linfopenia y plaquetopenia, entre otras alteraciones de exámenes hematológicos. <sup>16,17</sup>

La variación en el tiempo de estos parámetros hematológicos ha sido poco estudiada, al igual que el cambio de estos parámetros según la evolución de los pacientes, es decir, de acuerdo con la mortalidad. Ante lo expuesto, es necesario evaluar las variaciones en los parámetros hematológicos en pacientes hospitalizados por COVID-19 durante el periodo de abril a diciembre del 2020 e identificar si existe diferencia entre aquellos pacientes fallecidos en comparación con los no fallecidos en pacientes con laboratorios al ingreso, al tercer y séptimo día ya que son los días en que se realizan habitualmente los controles de hemograma en los pacientes hospitalizados. Además, es un tiempo razonable para poder evaluar cambios en el hemograma.

## 1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿Existe asociación entre la variación de los parámetros hematológicos y la mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue durante el periodo de abril a diciembre del 2020?

### 1.3. LINEA DE INVESTIGACIÓN NACIONAL Y DE LA URP VINCULADA

El presente trabajo de investigación se enmarca en el cuarto problema sanitario de “Infecciones Respiratorias y Neumonías”, según las “Prioridades Nacionales de Investigación en Salud en el Perú 2019-2023” establecida por el Ministerio de Salud (MINSA). Además, se ubica en la “Línea número 4: Infecciones respiratorias y neumonías” de las líneas de investigación de la Universidad Ricardo Palma según el acuerdo de CU N°0510-2021 virtual.

### 1.4. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

El COVID-19 es una enfermedad altamente contagiosa con un porcentaje de mortalidad importante, lo cual ha tenido un profundo impacto en diversos ámbitos, provocando un colapso de nuestro sistema de salud e impacto social.

Durante los primeros años de la pandemia, se observó un aumento gradual en los casos positivos y hospitalizaciones. Se identificaron diferentes cursos de la enfermedad, clasificándolos en: 1) casos sintomáticos, que se dividieron en leves, moderados y graves; este último presentó una evolución en muchos casos complicada, llevando a una alta tasa de mortalidad; 2) casos asintomáticos, en los que se observó la presencia de la infección sin síntomas.

A medida que la pandemia se estableció en nuestro entorno, surgió un desafío considerable. Aunque se comprendían las vías de contagio y las medidas de prevención, había desconocimiento en aspectos clínicos y médicos, como las diferencias en la evolución de la enfermedad entre los pacientes, así como las intervenciones para mejorar el cuadro clínico y prevenir secuelas. La novedad del fenómeno impulsó la investigación de la COVID-19, abordando tanto su impacto social como sus implicaciones médicas en diversas regiones, debido a nuestras diferencias epidemiológicas.

Numerosos estudios han revelado diversas características en los parámetros hematológicos de pacientes hospitalizados por COVID-19, incluyendo leucocitosis y linfopenia,<sup>18,19</sup> las cuales se han asociado a un pronóstico desfavorable.<sup>16,20</sup> Algunas investigaciones también sugieren que las variaciones en estos parámetros podrían tener valor pronóstico;<sup>15,16</sup> no obstante, la evidencia es escasa y no concluyente. La escasez de investigaciones en América Latina sobre la variación de parámetros hematológicos en pacientes hospitalizados por COVID-19, así como su asociación con los desenlaces en nuestro entorno, motiva la realización de este trabajo de investigación.

### 1.5. DELIMITACION DEL PROBLEMA:

- Límites temáticos: Variación de parámetros hematológicos en pacientes con COVID-19 y su asociación con la mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19.
- Límites espaciales: Hospital Nacional Hipólito Unanue, Lima, Perú.

- Límites poblacionales: Pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue.
- Límites temporales: abril a diciembre del 2020.

## 1.6 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

### 1.5.1. OBJETIVO GENERAL

- Determinar la asociación entre la variación de los parámetros hematológicos y la mortalidad en los pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue durante el periodo de abril a diciembre del 2020.

### 1.5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Comparar la variación de la cifra de leucocitos totales al ingreso con respecto a los 3 y 7 días de evolución entre pacientes fallecidos y no fallecidos hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue durante el periodo de abril a diciembre del 2020.
- Comparar la variación de la cifra de linfocitos totales al ingreso con respecto a los 3 y 7 días de evolución entre paciente fallecidos y no fallecidos hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue durante el periodo de abril a diciembre del 2020.
- Comparar la variación de la cifra de plaquetas al ingreso con respecto a los 3 y 7 días de evolución entre pacientes fallecidos y no fallecidos por COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue durante el periodo de abril a diciembre del 2020.
- Comparar la variación de la cifra de neutrófilos al ingreso con respecto a los 3 y 7 días de evolución entre pacientes fallecidos y no fallecidos hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue durante el periodo de abril a diciembre del 2020.
- Evaluar la asociación entre variaciones de los parámetros hematológicos ajustadas a predictores conocidos de mortalidad por COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue durante el periodo de abril a diciembre del 2020.

## CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

### 2.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

#### Antecedentes internacionales

En el trabajo realizado por Sánchez N. et al. (2021), titulado “Parámetros de laboratorio clínico en pacientes con la COVID-19”, se llevó a cabo un estudio descriptivo durante los meses de marzo y abril del 2020. Se obtuvo que el 46,7% de los pacientes graves y un 7,5% de los no graves fallecieron, siendo el 14,6% el total de fallecidos. En cuanto a los parámetros de laboratorio, se encontró a los linfocitos por debajo del límite inferior del valor de referencia,  $1,50 \pm 0,69 \times 10^3$  en los no graves y  $0,90 \pm 0,69 \times 10^3$  en los graves ( $p=0,004$ ), mientras que el dímero D ( $1,50 \pm 0,69 \text{ ug/mL}$  en los no graves y  $0,90 \pm 0,69 \text{ ug/mL}$  en los graves;  $p<0,001$ ), creatinina ( $109,96 \pm 38,71 \text{ umol/L}$  en los no graves y  $237,33 \pm 249,34 \text{ umol/L}$  en los graves;  $p=0,068$ ) se encontraron por encima. La urea fue de  $6,59 \pm 1,62 \text{ mmol/L}$  en los no graves y  $6,44 \pm 1,75 \text{ mmol/L}$  en los graves ( $p=0,860$ ), plaquetas en  $217,78 \pm 62,04$  en los no graves y  $210,60 \pm 99,30$  en los graves. En conclusión, se observó disminución en los valores medios de la hemoglobina y del conteo global de los linfocitos, especialmente en los casos graves; así como aumento de los analitos dímero D, creatinina, ALT, AST, ALP, GGT, y LD. <sup>12</sup>

En este estudio retrospectivo de cohorte multicéntrico realizado por Zhou F. et al (2020), titulado “Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study”, se investigaron los factores de riesgo para la mortalidad y el curso clínico detallado de la enfermedad en pacientes adultos hospitalizados. Se halló que los 191 pacientes incluidos, 137 fueron dados de alta y 54 fallecieron en el hospital. El 48% de los pacientes presentaban comorbilidades, siendo la hipertensión arterial la más común 30%, seguida de diabetes mellitus 19% y la enfermedad coronaria con un 8%. El análisis de regresión multivariable reveló que la edad avanzada, un mayor puntaje SOFA y niveles de dímero D superiores a  $1 \text{ ug/mL}$  al ingreso estaban asociados con un mayor riesgo de muerte durante la hospitalización. La duración mediana de eliminación viral fue de 20 días en los sobrevivientes, pero en los no sobrevivientes se detectó el virus hasta el momento de la muerte. La duración más prolongada de eliminación viral observada en los sobrevivientes fue de 37 días. En conclusión, los factores de riesgo potenciales asociados con un peor pronóstico en pacientes con COVID-19 fueron la edad avanzada, un puntaje alto en la escala SOFA y niveles elevados de dímero D al ingreso. Estos hallazgos pueden ayudar a los médicos a identificar tempranamente a los pacientes con peor pronóstico y guiar las decisiones de tratamiento. <sup>21</sup>

En este estudio realizado por Burke H. et al. (2021), titulado “Biomarker identification using dynamic time warping analysis: a longitudinal cohort study of patients with COVID-19 in a UK tertiary hospital”, se buscó describir las características clínicas, el curso de la enfermedad y los resultados en pacientes hospitalizados por COVID-19 en los Países Bajos. Se realizó un estudio retrospectivo de cohortes multicéntrico que incluyó a 952 hospitalizados entre el 2 de marzo de 2020 y el 22 de mayo de 2020. Se recopilaron las características clínicas y los parámetros de laboratorio al ingreso y durante la hospitalización hasta el 1 de julio. Se obtuvo una mediana de edad de 69 años, y el 63.6% eran hombres. La enfermedad cardiovascular estuvo presente en el 58.6% de los pacientes. Se observaron valores más altos de PCR, LDH, ferritina y dímero D, así como recuentos de neutrófilos más altos y recuentos de linfocitos más bajos en los pacientes gravemente enfermos al ingreso y durante la hospitalización. La tasa de mortalidad hospitalaria global fue del 25.1%, y el 19.1% de los pacientes que fueron admitidos en la unidad de cuidados intensivos (UCI), de los cuales el 30.6% fallecieron. Los pacientes de  $\geq 70$  años presentaron una alta mortalidad tanto en la sala de hospitalización (52.4%) como en la UCI (47.4%). La mediana de la estancia en la UCI fue de 8 días más larga en los pacientes de  $\geq 70$  años en comparación con los pacientes de  $\leq 60$  años. En conclusión, los pacientes hospitalizados por COVID-19 en  $\geq 70$  años presentaron una alta mortalidad y una estancia más prolongada en la UCI en comparación con los pacientes de  $\leq 60$  años. Este estudio proporciona información importante sobre las características y resultados de los pacientes hospitalizados por COVID-19 en los Países Bajos, destacando la mayor vulnerabilidad de los pacientes de edad avanzada y la importancia de investigar la utilidad de la admisión en la UCI en este grupo de pacientes.<sup>22</sup>

En el estudio longitudinal descriptivo realizado por Lanini S. et al. (2020), titulado “COVID-19 disease – Temporal analyses of complete blood count parameters over course of illness, and relationship to patient demographics and management outcomes in survivors and non-survivors: A longitudinal descriptive cohort study”, se llevó a cabo un análisis detallado de los parámetros completos de conteo sanguíneo en pacientes con enfermedad por COVID-19. El objetivo de identificar biomarcadores clínicos pronósticos y analizar su evolución en relación a la edad, género, comorbilidades y resultados de manejo en sobrevivientes y no sobrevivientes. Del total de 379 pacientes, 72% eran hombres y la edad promedio era de 61,67 años. Se encontró que los recuentos de neutrófilos eran significativamente más altos en los no sobrevivientes en comparación con los sobrevivientes ( $p < 0,001$ ), mientras que los linfocitos eran significativamente más altos en los sobrevivientes ( $p < 0,001$ ). Los recuentos promedio de plaquetas ( $p < 0,001$ ) y el volumen mediano de plaquetas ( $p < 0,001$ ) eran significativamente diferentes entre los sobrevivientes y los no sobrevivientes, y estas diferencias también variaban en el tiempo, siendo consistentes con la presencia de

inflamación aguda seguida de recuperación o fallecimiento. También se observó anemia con anisocitosis en la fase posterior de la enfermedad en los no sobrevivientes únicamente. La mortalidad fue significativamente mayor en pacientes con diabetes mellitus, obesidad, insuficiencia renal crónica, EPOC, enfermedades cardiovasculares y en aquellos mayores de 60 años. En conclusión, el aumento de neutrófilos, la reducción de linfocitos, el aumento del volumen mediano de plaquetas y la presencia de anemia con anisocitosis son indicadores pronósticos desfavorables para COVID-19. Esto se mantuvo constante después de ajustar por el efecto confundidor de la obesidad, la insuficiencia renal crónica, la EPOC, las enfermedades cardiovasculares y la edad mayor a 60 años.<sup>23</sup>

En el estudio realizado por Ferrari D. et al. (2020), titulado “Role of time-normalized laboratory findings in predicting COVID-19 outcome”, se tuvo como objetivo analizar los parámetros de laboratorio que podrían predecir el resultado de la enfermedad y proporcionar información pronóstica confiable. Los resultados del estudio mostraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de fallecidos y no fallecidos en la mayoría de los parámetros de laboratorio analizados. Se encontró que algunos parámetros pueden considerarse indicadores pronósticos tempranos, mientras que otros mostraron diferencias significativas en etapas más avanzadas de la enfermedad. Entre los parámetros identificados como indicadores tempranos se encuentran: plaquetas, linfocitos, lactato deshidrogenasa, creatinina, alanina aminotransferasa, proteína C reactiva, glóbulos blancos y neutrófilos. Se concluye que el estudio longitudinal proporciona una descripción de las características de laboratorio de pacientes italianos con COVID-19 en una escala de tiempo normalizada; sin embargo, presentan una variación dependiente del tiempo y pueden ser utilizados por los médicos para el tratamiento efectivo de los pacientes y la adecuada gestión de las camas de cuidados intensivos, lo cual se convierte en un problema crítico durante los picos de la pandemia.<sup>24</sup>

#### Antecedentes nacionales

En el trabajo realizado por Soto A. et al. (2022), titulado “Mortality and associated risk factors in patients hospitalized due to COVID-19 in a Peruvian reference hospital”, se llevó a cabo un estudio de cohorte, retrospectivo en pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue durante los meses de abril a agosto del 2020, del cual se recolectó 1418 historiales de pacientes. Se observó que la edad promedio fue de 58 años y 66,6% fueron varones. El promedio de tiempo en hospitalización fue de 7 (4-13) días y el rango de mortalidad de 46%. Además, las comorbilidades halladas de forma más frecuentes fue de diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial y obesidad. En el análisis ajustado, la mortalidad se asoció con la edad (HR 1,02; IC 95% 1,02-1,03), antecedente de cirugía (HR 1,89; IC 95% 1,31-2,74), menor saturación de oxígeno al ingreso (HR 4,08; IC 95% 2,72-

8,05 para  $\text{SatO}_2 < 70\%$  frente a  $\text{SatO}_2 > 94\%$ ), la presencia de mal estado general (HR 1,81; IC 95% 1,29-2,53), alteración del estado de conciencia (HR 1,58; IC 95% 1,18-2,11) y leucocitos (HR 1,01; IC95% 1,00-1,02). El tratamiento con ivermectina (HR 1,44; IC 95% 1,18-1,76) y azitromicina (HR 1,25; IC 95% 1,03-1,52) se asoció con una mayor mortalidad. El tratamiento con corticosteroides en dosis bajas a moderadas se asoció con una menor mortalidad (HR 0,56 IC 95% 0,37-0,86) en comparación con la ausencia de esteroides. Se concluye que una baja saturación de oxígeno al ingreso, la edad y la presencia de alteraciones hematológicas y bioquímicas se asociaron con mayor mortalidad.<sup>25</sup>

En el trabajo realizado por Díaz-Vélez C. et al. (2021) titulado “Risk factors for mortality in hospitalized patients with COVID-19 from three hospitals in Peru: a retrospective cohort study”, consistió un estudio de cohorte retrospectivo. Se obtuvo 493 historias de adultos hospitalizados, de los cuales 72,8% eran varones, la edad media fue de  $63,3 \pm 14,4$  años. Los síntomas de COVID-19 aparecieron en promedio  $7,9 \pm 4,0$  días antes del ingreso al hospital, y la saturación de oxígeno promedio al ingreso fue de  $82,6 \pm 13,8$ . En cuanto a la hospitalización, el 67,6% (n=333) requirió ingreso en la unidad de cuidados intensivos, pero solo el 3,3% (n=16) fue ingresado en esta unidad y el 60,2% (n=297) de la muestra falleció. En el análisis de regresión ajustado, se encontró que tener 60 años o más (HR=1,57; IC 95%: 1,14-2,15), presentar dos o más comorbilidades (HR=1,53; IC 95%: 1,10-2,14), saturación de oxígeno entre 85-80% (HR=2,52; IC 95%: 1,58-4,02), menor al 80% (HR=4,59; IC 95%: 3,01-7,00), y estar en el medio (HR=1,65; 95% IC: 1,15-2,39) y tercil superior (HR=2,18; IC 95%: 1,51-3,15) de la relación neutrófilos-linfocitos, aumentaban el riesgo de mortalidad. Se concluye que la edad avanzada, una baja saturación al ingreso, la presencia de comorbilidades se asocia a una mayor mortalidad.<sup>26</sup>

En el trabajo de Mas-Ubillus G. et al. (2022) titulado “High mortality among hospitalized adult patients with COVID-19 pneumonia in Peru: A single centre retrospective cohort study”, consistió en un estudio de cohorte retrospectivo el cual incluyó a 1537 pacientes adultos hospitalizados por SARS-CoV-2 entre mayo de 2020 y agosto de 2020. La mortalidad hospitalaria fue del 49,71%. La edad media fue de  $60 \pm 14,25$  años y el 68,38% eran varones. Asimismo, se encontró asociación entre mortalidad y marcadores inflamatorios, principalmente leucocitos, dímero D, lactato deshidrogenasa, proteína C reactiva y ferritina. Un modelo multivariado ajustado por edad, hipertensión arterial, diabetes mellitus y uso de corticoides demostró que la mortalidad hospitalaria se asoció con una mayor edad (RR: 2,01, IC 95%: 1,59-2,52) y un mayor nivel de requerimiento de oxígeno (RR: 2,77, IC95%: 2,13-3,62). Se concluye que la mortalidad intrahospitalaria de los pacientes con COVID-19 en el Perú es alta y se asocia con mayor edad y mayores requerimientos de oxígeno.<sup>27</sup>

## 2.2. BASES TEÓRICAS

### 2.2.1 SÍNDROME RESPIRATORIO AGUDO SEVERO POR CoV-2

#### 2.2.1.1 ETIOLOGÍA

La infección respiratoria denominada COVID-19 (Coronavirus Disease-19) o Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV-2) es causada por una especie de coronavirus, que corresponde a la familia Coronaviridae del género *Betacoronavirus*.<sup>28,29</sup>

#### 2.2.1.2 EPIDEMIOLOGÍA

El coronavirus es una gran familia de virus que son comunes en humanos y muchas especies diferentes de animales. Muchas personas se infectan con estos virus en algún momento de sus vidas incluso los coronavirus humanos con frecuencia producen infección del tracto respiratorio superior (ITRS), como el resfriado común. Sin embargo, algunas variantes pueden causar síntomas leves similares a los de la influenza. Inicialmente, los casos relacionados con el SARS-CoV-2 se asociaron con altas tasas de mortalidad, especialmente en personas con comorbilidades.<sup>10,30</sup>

Hay cuatro géneros principales de coronavirus: alfa ( $\alpha$ ), beta ( $\beta$ ), gamma ( $\gamma$ ) y delta ( $\delta$ ). Los primeros coronavirus humanos se identificaron a mediados de la década de 1960. Las variantes comunes que afectan a personas de todo el mundo incluyen 229E, NL63, OC43 y HKU1. Entre ellos, 229E y NL63 son  $\alpha$ -coronavirus, mientras que OC43 y HKU1 son  $\beta$ -coronavirus.<sup>31</sup> Los signos y síntomas frecuentes son similares al resfriado común, acompañados de ITRS de leves a moderadas. Sin embargo, algunas variantes que infectan a los animales pueden sufrir mutaciones y adaptaciones, dando lugar a la coevolución de los coronavirus que pueden convertirse en un nuevo coronavirus humano (HCoV).<sup>32</sup> Por tanto, estas infecciones por HCoV son zoonóticas y sus síntomas se acompañan de síndromes respiratorios más graves que los de las anteriores. Tres ejemplos recientes de estos son: (i) SARS-CoV-2 (el nuevo coronavirus, que causa la enfermedad por coronavirus en 2019 o COVID-19), (ii) SARS-CoV (el  $\beta$ -coronavirus que causa el síndrome respiratorio agudo severo, o SARS) y (iii) MERS-CoV (el  $\beta$ -coronavirus, que causa el síndrome respiratorio de Oriente Medio o MERS).<sup>32,33</sup>

Al principio, se consideró que el COVID-19 era una enfermedad zoonótica con origen en los murciélagos, que pudo haber experimentado múltiples eventos de transmisión entre especies. Esto ocurrió al cruzar inicialmente la barrera de especies hacia los pangolines y posteriormente hacia los seres humanos. El brote parecía haberse iniciado a raíz de uno o varios incidentes de transmisión zoonótica en el mercado húmedo de Wuhan.<sup>34</sup> Como tal, inicialmente se sospechó que el contacto directo con animales huéspedes intermedios o el

consumo de animales salvajes era la principal vía de transmisión del SARS-CoV-2.<sup>30</sup> Su vínculo epidemiológico se demostró por primera vez con la aparición de varios casos notificados de dificultad respiratoria grave, que tenían un patrón radiológico característico típico (p. ej., las imágenes torácicas iniciales demostraron opacidades multifocales del espacio aéreo y consolidación en el 70-80 % de los pacientes infectados por coronavirus).<sup>35</sup> El SARS-CoV-2 es altamente transmisible y los informes preliminares han sugerido que el número reproductivo (R0) de personas que una persona infectada podría infectar es de aproximadamente 2,2.<sup>36</sup> Comparado con la influenza y otras enfermedades, el alto R0, que varía de 3 a 5, representa una infección más contagiosa.<sup>37</sup> El número de casos de COVID-19 aumentó rápidamente debido a la naturaleza altamente infecciosa del virus y a la falta de conocimiento y disponibilidad de kits de diagnóstico en las etapas iniciales de la pandemia.<sup>38</sup>

La mortalidad por COVID-19 parece ser más alta que la de la influenza, especialmente la influenza estacional. Las primeras estimaciones se basaron en gran medida en pruebas genéticas, que son el gold standar para diagnosticar COVID-19, ya sea a partir de esputo o hisopos nasales de la parte posterior de la nariz.<sup>39</sup> Sin embargo, estas pruebas solo brindan una imagen clara de la infección activa; no son un reflejo exacto de posibles eventos infecciosos pasados. Además de las pruebas genéticas, también se utilizan estudios serológicos que indican si el individuo ha estado infectado previamente según la respuesta de anticuerpos.<sup>40</sup>

### 2.2.1.3 FISIOPATOLOGÍA

#### Ingreso a la célula hospedadora

El virus del SARS-COV-2 presenta diferentes estructuras proteicas en su membrana que permiten su unión a la célula hospedadora, como la proteína espícula (S), proteína de membrana (M), proteína de envoltura (E). La proteína S tienen mayor afinidad (10-20 veces más que otros virus de la misma familia) por los receptores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA-2). Estos receptores de ECA-2 se encuentran en diferentes tejidos y órganos del organismo, en su mayoría están en los pulmones, riñones y el intestino.<sup>29,41</sup>

Una vez el virus entra en contacto con la célula hospedadora, la subunidad S1 de la proteína S permite la unión y el reconocimiento del receptor de ECA-2, lo que conduce a la fusión de ambas membranas celulares y a la entrada viral a la célula por endocitosis. Estos pasos son mediados por la subunidad S2 de la proteína S. Una vez dentro de la célula, el virus inicia el proceso de replicación viral.<sup>29,41,42</sup>

## Respuesta del sistema inmune

Los macrófagos y los linfocitos T tienen un papel fundamental en la instauración de la inmunidad innata frente al coronavirus, siendo esta la primera línea de defensa. Los macrófagos, como células presentadoras de antígenos, adquieren las proteínas virales, ya sea por fagocitosis o por infección directa mediante el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2), para activar a los linfocitos T (LT), tanto a los LT CD4 y CD8. Durante esta respuesta inmune encontramos una desregulación de los LT CD4, que genera un aumento de citocinas que atraen monocitos y neutrófilos; asimismo, activan otras cascadas inflamatorias que llevan a la llamada tormenta de citocinas por el aumento exacerbado de citocinas como: TNF-alfa, interleucinas (IL-2R, IL-6, IL8 y IL 10). Contrariamente se ha encontrado niveles bajos de IFN-1, lo que compromete el control de replicación viral del COV-2.<sup>43,44</sup>

Los alvéolos son las células donde se da principalmente la respuesta inmune, es decir, hay mayor migración linfocitaria al tejido pulmonar, que junto con los macrófagos van a generar daño intersticial por la producción de la respuesta inflamatoria, generando una alteración en el intercambio gaseoso teniendo como principal manifestación el distrés respiratorio que compromete la captación de oxígeno.<sup>41,44</sup>

Entonces este proceso es la respuesta inflamatoria primaria, caracterizado por el incremento de la producción de citocinas, quimiocinas y daño celular por apoptosis. La siguiente respuesta en activarse es la inmunidad adaptativa, la producción de anticuerpos neutralizantes para controlar y disminuir la carga viral, pero esta respuesta mediada por anticuerpo puede generar severos daños por un disparo de la respuesta inflamatoria.<sup>43,44</sup>

### 2.2.1.4 CUADRO CLÍNICO

#### 2.2.1.4.1 Periodo de incubación

Periodo de incubación es variable según los diferentes estudios. En general es dentro de 14 días después de la exposición, aunque la mayoría de casos se da a los cuatro o cinco días tras la exposición. Entonces el promedio es de 5,1 días.<sup>41,45</sup>

#### 2.2.1.4.2 Manifestaciones clínicas generales

En los pacientes con COVID-19, el cuadro característico es la presencia de tos, fiebre y malestar general. A estos se le puede agregar otros de menor frecuencia y variable de persona a persona, como el dolor de garganta, congestión nasal mareos, dolor muscular, escalofríos, debilidad, artralgias, opresión o dolor de pecho, hemoptisis y disnea.<sup>45,46</sup>

#### 2.2.1.4.3 Manifestaciones radiológicas

La tomografía axial computarizada (TAC) es más sensible que la radiografía a las características imagenológicas causadas por COVID-19. Las principales características es la presencia de opacidades en vidrio esmerilado con o sin consolidaciones, engrosamiento pleural adyacente, lesiones multilobulares y lesiones focales. Es más frecuente que estas lesiones se ubiquen en la periferia de los pulmones. Además, algunos estudios que en pacientes críticos las lesiones eran especialmente en el pulmón derecho. Otras características que se pueden encontrar es el engrosamiento del haz broncovascular, hidrotórax, broncograma aéreo.<sup>45-47</sup>

#### 2.2.1.4.4 Espectro clínico

Se definen los siguientes:

- Asintomático: paciente con RT-PCR (reacción en cadena de la polimerasa) positivo, pero sin manifestaciones clínicas aparentes ni cambios en los exámenes de imágenes.<sup>41,46</sup>
- Leve: paciente con manifestaciones de síntomas respiratorios con fiebre, fatiga, malestar general, cefalea y ageusia; o pueden presentar otros síntomas atípicos como: náuseas vómitos, diarrea o dolor abdominal. RT-PCR positivo, sin cambios radiológicos.<sup>41,46</sup>
- Moderado: paciente con neumonía, fiebre generalmente persistente y tos seca. RT-PCR positivo y cambios imagenológicos (opacidades en vidrio esmerilado y consolidación).<sup>41,46</sup>
- Severo: paciente con disnea, taquipnea (mayor de 30 respiraciones por minuto), hipoxia (saturación de oxígeno menor de 93%), RT-PCR positivo y con lesiones imagenológicas que progresan en más del 50% entre las 24 a 48 horas. También pueden presentarse efusión pleural y linfadenopatías<sup>41,45</sup>.
- Crítico: paciente con severa dificultad respiratoria, rápida progresión a fallo respiratorio, necesidad ventilación asistida, shock, fallo multiorgánico y RT-PCR positivo.<sup>41,46</sup>

#### 2.2.1.4.5 Exámenes de laboratorio

Según estudios realizados se encontró que los niveles de linfocitos se correlacionan con la gravedad de la enfermedad por COVID-19. Es decir, que aquellos con un cuadro grave e incluso aquellos que necesitaron ventilación mecánica presentaron mayor linfopenia que aquellos con cuadros moderados a leves, mientras que los niveles de neutrófilos y leucocitos fueron más elevados y directamente proporcional a la gravedad del cuadro clínico. El recuento de linfocitos es un parámetro más accesible y rápido para predecir la gravedad de

la enfermedad por COVID-19. En el caso de las plaquetas, algunos estudios señalan que se puede encontrar en niveles bajos y se asocia a mayor riesgo de gravedad y mortalidad.<sup>48,49</sup>

Sobre los reactantes inflamatorios, el dímero D se encuentra elevado, y en mayor cantidad en los pacientes que ingresan a las unidades de cuidados intensivos. Este parámetro está relacionado con la aparición de alteraciones de la coagulación, por lo que es un indicador de progresión en la enfermedad por COVID-19. También se elevan los niveles de PCR, que es significativamente más alto en los pacientes graves (109.25 [35.00-170.28]) que en los no graves (3,22 mg [1,04-21,80]); valores mayores de 5 mg/L se asocian con el desarrollo de síndrome de dificultad respiratoria.<sup>48,49</sup>

Entonces se menciona que en aquellos pacientes que no sobreviven, desarrollan linfopenia muy profundas, leucocitosis y neutrofilia de mayor magnitud, así como niveles de dímero D elevados.<sup>48,49</sup>

#### 2.2.1.5 PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

##### Test de amplificación del ácido nucleico

Son pruebas que detectan directamente el material genético del coronavirus. En este caso, se detectan los genomas de la nucleocápside, envoltura, y la proteína S. Tenemos la prueba de RT-PCR, siendo una prueba muy específica con raros resultados falsos positivos. La sensibilidad de esta prueba depende de la carga viral, siendo menos sensible en pacientes asintomáticos o con síntomas muy leves. Esta situación que puede ocurrir cuando la carga viral baja porque estaba habiendo un control de la replicación viral.<sup>50,51</sup>

##### Test de antígenos

Las pruebas de antígeno se utilizan para detectar una infección activa mediante la detección de la presencia de proteínas virales. La muestra se procesa en el mismo punto de recogida y puede tardar varios minutos. Un resultado positivo significa que el virus está presente y es probable que la infección continúe.

Esto debe hacerse dentro de los primeros 7 días después de la infección, cuando la carga viral está en su punto más alto. Además, al igual que las pruebas PCR, no puede determinar si la enfermedad ya pasó.<sup>50,51</sup>

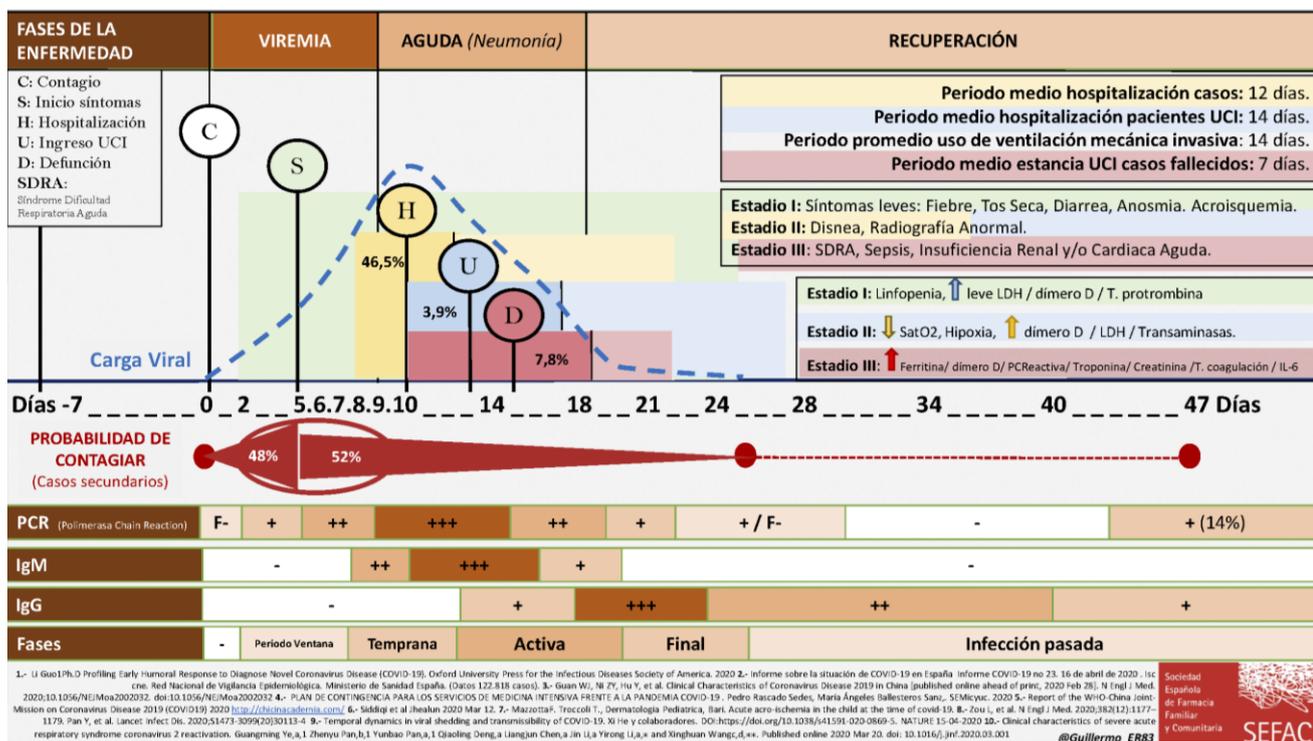


IMAGEN 1. Evolución, fases, pruebas diagnósticas del COVID-19.

Tomado de SEFAC<sup>52</sup>

### 2.3. DEFINICIÓN DE CONCEPTOS OPERACIONALES

- Edad: Tiempo de existencia del paciente desde el nacimiento hasta la fecha.
- Sexo: Condición orgánica que distingue al género masculino del femenino en los seres humanos.
- Hospitalizados: Pacientes ingresados en el hospital debido a una infección por COVID-19.
- Leucocitos: Cantidad de leucocitos en la sangre 4,500 a 11,000 GB por microlitro (de  $4.5$  a  $11.0 \times 10^9/L$ ).
- Plaquetas: Cantidad de plaquetas en la sangre 150,000 a 400,000 plaquetas por microlitro (uL) o  $150$  a  $400 \times 10^9/L$ .
- Linfocitos: Cantidad de linfocitos en la sangre 1000 y 4500/mL.
- Neutrófilos: Cantidad de neutrófilos en la sangre 2.000 y 7.500/mL.
- Comorbilidades: Patologías concomitantes durante el tiempo de hospitalización por COVID-19.
- Proteína C Reactiva (PCR): Reactante de fase aguda en los procesos inflamatorios.
- Dímero D: Valor de dímero d anormal ( $>500\text{ng/ml}$ ).

- Urea: Valor de urea 6 y 24 mg/dL (2,1 a 8,5 mmol/L).
- Creatinina: Valor de creatinina 0.7 a 1.3 mg/dL (de 61.9 a 114.9  $\mu$ mol/L) para los hombres y de 0.6 a 1.1 mg/dL (de 53 a 97.2  $\mu$ mol/L) para las mujeres.
- COVID-19: Enfermedad respiratoria muy contagiosa causada por el virus SARS-CoV-2.
- SARS-Cov-2: Síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2.
- Mortalidad: Pacientes que hayan fallecido a causa de COVID-19.
- Casos Positivos: Pacientes que dieron positivo a COVID-19.
- Hospitalización: Ingreso de una persona enferma en un hospital para su examen, diagnóstico, tratamiento y curación por parte del personal médico.
- Variación: Se define como la diferencia del valor al día tres y siete con el valor basal de los parámetros hematológicos en el grupo de fallecidos y no fallecidos.
- Índice neutrófilo linfocito (INL): Cociente entre el número de neutrófilos y el número de linfocitos en un determinado momento de la evolución del paciente.

## CAPITULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

### 3.1. HIPÓTESIS: GENERAL, ESPECÍFICAS

#### Hipótesis General

- Existe diferencia en la variación temporal de parámetros hematológicos entre los pacientes fallecidos y no fallecidos hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue.

#### Hipótesis Específica

- El cambio de la cifra de leucocitos totales al ingreso en comparación con los días de hospitalización 3 y 7 difiere entre pacientes fallecidos y no fallecidos hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue.
- El cambio en la cifra de neutrófilos al ingreso en comparación con los días de hospitalización 3 y 7 difiere entre pacientes fallecidos y no fallecidos hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue.
- El cambio en la cifra de linfocitos totales al ingreso en comparación con los días de hospitalización 3 y 7 difiere entre pacientes fallecidos y no fallecidos hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue.
- El cambio en la cifra de plaquetas al ingreso en comparación con los días de hospitalización 3 y 7 difiere entre pacientes fallecidos y no fallecidos hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue.

### 3.2. VARIABLES PRINCIPALES DE INVESTIGACIÓN

#### Variable dependiente

- Mortalidad

#### Variables independientes

- Variación de leucocitos a los tres días en comparación con las cifras basales
- Variación de leucocitos a los siete días en comparación con las cifras basales
- Variación de linfocitos a los tres días en comparación con las cifras basales
- Variación de linfocitos a los siete días en comparación con las cifras basales
- Variación de neutrófilos a los tres días en comparación con las cifras basales
- Variación de neutrófilos a los siete días en comparación con las cifras basales
- Variación de plaquetas a los tres días en comparación con las cifras basales
- Variación de plaquetas a los siete días en comparación con las cifras basales
- Variación de INL a los tres días en comparación con las cifras basales
- Variación de INL a los siete días en comparación con las cifras basales

Variables intervinientes:

- Edad, género, comorbilidades

Otras Variables (análisis secundario):

- Proteína C reactiva (PCR), dímero D, urea y creatinina.

## CAPITULO IV: METODOLOGÍA

### 4.1. TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

El diseño de investigación del presente estudio fue de tipo observacional, analítico, cuantitativo, de cohorte retrospectivo.

- Observacional, ya que no se manipulo ninguna de las variables estudiadas
- Analítico, ya que se buscó establecer una asociación de la variación de parámetros hematológicos y mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19.
- Retrospectivo, ya que se recopiló información de las historias clínicas de pacientes de años anteriores analizadas en un solo periodo de tiempo.
- De cohorte, ya que se evaluó si las variaciones en el hemograma se asocian a la presencia de mortalidad en pacientes hospitalizados en el periodo de abril a diciembre del 2020.

### 4.2. POBLACIÓN Y MUESTRA

La población de estudio incluyó a todos los pacientes hospitalizados por COVID-19 dentro del periodo de abril a diciembre del 2020, totalizando 1963 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue.

- a) Tipo de muestreo: No se realizó un muestreo, ya que se incluyó a la totalidad de los pacientes hospitalizados por COVID-19 dentro del periodo de abril a diciembre del 2020 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue.
- b) Muestra: Todos los pacientes hospitalizados durante el periodo de estudio mencionado fueron incluidos, lo que constituye un censo completo. Por lo tanto, no se requiere un cálculo de tamaño muestral, y se estimó la potencia esperada. En base a información preliminar <sup>25</sup> se estima contar con un mínimo de 800 registros. Se llevó a cabo un cálculo de potencia estadística para la diferencia de medias (diferencia de leucocitos basales con los leucocitos a los 7 días). Para ello se realizó una prueba piloto, en la cual los valores de la diferencia de leucocitos al ingreso en comparación a los 7 días fueron de  $-1,7 \pm 8,1$  y  $2,3 \pm 5,9$  en los fallecidos y no fallecidos respectivamente. Con un nivel de confianza del 95%, se determinó que la potencia estadística para la diferencia mencionada fue del 100%.
- c) Características de la muestra o participantes
  - b.1. Criterios de selección
    - Pacientes hospitalizados por COVID-19, confirmado mediante prueba molecular o antigénica, dentro del periodo de abril a diciembre del 2020 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue.

- Pacientes con dos o más análisis de laboratorio dentro de los 7 primeros días de hospitalización.

#### b.2. Criterios de exclusión

- Pacientes con historias clínicas incompletas.
- Historias clínicas de pacientes menores de 18 años y gestantes.
- Historias clínicas de pacientes fallecidos dentro de las 24 horas de admisión hospitalaria.

### 4.3. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

La descripción de las variables se presenta en una tabla donde se incluye la definición operacional, tipo de variable, valores y criterios de medición (consultar Anexo 9).

### 4.4. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Se realizó una revisión de las historias clínicas con el propósito de recopilar los datos de los exámenes de laboratorio realizados al paciente desde el ingreso hasta el séptimo día de hospitalización. Estos exámenes incluyeron el recuento de leucocitos, linfocitos, neutrófilos, plaquetas, así como otros exámenes de laboratorio como proteína C reactiva (PCR), dímero D, urea y creatinina. Se recopilaron los valores de laboratorio al ingreso (basal), al tercer y séptimo día de hospitalización y se evaluaron las diferencias en la evolución de los recuentos celulares mediante métodos de análisis de datos temporales. Además, se recopilaron datos clínicos como la edad, género y comorbilidades de los pacientes.

### 4.5. RECOLECCIÓN DE DATOS

Se empleó una ficha de recolección de datos para las variables de interés para el presente trabajo de investigación. Se contó con información parcial de algunas variables basales de los pacientes hospitalizados por COVID-19 en el periodo de abril a agosto de 2020, obtenido de un estudio previamente publicado<sup>25</sup>. No obstante, estos datos únicamente abarcan los valores de laboratorio basales (valores al ingreso). Por consiguiente, se realizó una revisión de las historias clínicas para obtener los datos correspondientes a los valores de laboratorio posteriores, los cuales constituyen la base de nuestro estudio. Los datos de agosto a diciembre de 2020 no se encuentran incluidos en dicha base de datos, por lo tanto, se realizó la revisión de las historias clínicas para la recolección de los datos. Se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión, y los datos recolectados fueron recopilados en una ficha de recolección de datos (Anexo 10). Finalmente, los datos fueron transcritos en el programa Microsoft Excel que posteriormente fueron analizados en el programa estadístico STATA v.16.

#### 4.6. TÉCNICA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

Los datos recolectados fueron transcritos a una base de datos en Microsoft Excel, mientras que el análisis estadístico se realizó en el programa estadístico STATA v.16.

Se realizó un análisis descriptivo, donde las variables cuantitativas se presentaron utilizando medidas de tendencia central, como la mediana y el rango intercuartil (RIC), según su distribución. Por otro lado, las variables cualitativas se presentaron en forma de frecuencias y porcentajes.

Para el análisis bivariado, se realizó la prueba de U de Mann-Whitney para comparar las medianas de los parámetros hematológicos. En primer lugar, se compararon los valores de los parámetros hematológicos basales con el tercer día, así como los del basal con el séptimo día. Luego, se realizó la comparación de los parámetros hasta el tercer día, definida como la diferencia del valor hematológico al tercer día y el basal en el grupo de fallecidos y no fallecidos. Del mismo modo, se realizó la comparación de los parámetros hasta el séptimo día, definida como la diferencia del valor hematológico al séptimo día y el basal en el grupo de fallecidos y no fallecidos.

Posteriormente, se realizó el análisis de Regresión de Poisson con varianzas robustas para establecer la relación entre los valores de las variaciones hematológicas al tercer día y al séptimo día con mortalidad, ajustado a sexo, edad, comorbilidades (HTA, enfermedad cerebrovascular). Se obtuvieron los valores de riesgo relativo (RR) de acuerdo al modelo utilizado con sus respectivos intervalos de confianza al 95% (IC95%) y los valores de p correspondientes, se consideró significativo un  $p < 0.05$ .

Finalmente, se realizaron gráficos de cajas y bigotes para visualizar la diferencia de la variación al tercer día y séptimo día respecto al basal de las variables. Lo mismo se realizó con los valores hematológicos basales, al tercer día y séptimo día según mortalidad. Para la realización de estos gráficos se realizó la eliminación de outliers (valores atípicos) para una mejor visualización.

#### 4.7. ASPECTOS ÉTICOS

El presente trabajo de investigación fue evaluado por el comité de ética del Hospital Nacional Hipólito Unanue para su revisión, corrección y posterior ejecución. Las historias clínicas revisadas con fines exclusivamente académicos e investigativos garantizan la confidencialidad de la información obtenida, respetando los principios éticos de autonomía y protección de datos personales. En ningún caso se divulgarán nombres, ni datos que puedan revelar la identidad de los pacientes incluidos en el estudio. Durante la ejecución del trabajo de investigación, se respetaron los principios éticos basados en la Declaración de Helsinki. Además, se solicitó el permiso de los autores del estudio previo<sup>25</sup> para acceder a la base de datos utilizada en su estudio. (Anexo 5)

## CAPITULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 5.1. RESULTADOS

En el presente estudio se incluyeron 1033 casos de pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue, donde el 68.05% de los pacientes hospitalizados por esta enfermedad fueron varones; la mediana de la edad fue de 64,0 (RIC 54,0-73,0) en los pacientes fallecidos y 53,0 (RIC 43,0-63,0) en los pacientes no fallecidos. (Tabla 1)

**Tabla 1.** Características y comorbilidades de acuerdo a mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue en el periodo abril a diciembre del 2020.

Variables	Mortalidad		Total N=1033	Valor de p
	No (n=616)	Sí (n=417)		
Sexo				0.053
Femenino	211 (63.9%)	119 (36.1%)	330 (100%)	
Masculino	405 (57.6%)	298 (42.4%)	703 (100%)	
Edad (mediana, RIC)	53.0 (43.0-63.0)	64,0 (54,0-73,0)	57,0 (46,0-67,0)	<0.001
Antecedentes de neoplasia maligna				0.53
No	611 (59.7%)	412 (40.3%)	1023 (100%)	
Sí	5 (50.0%)	5 (50.0%)	10 (100%)	
Antecedentes de cirugía				0.91
No	590 (59.6%)	400 (40.4%)	990 (100%)	
Sí	26 (60.5%)	17 (39.5%)	43 (100%)	
Antecedentes de tuberculosis				0.15
No	603 (59.4%)	413 (40.6%)	1016 (100%)	
Sí	13 (76.5%)	4 (23.5%)	17 (100%)	
Asma				0.93
No	593 (59.7%)	401 (40.3%)	994 (100%)	
Sí	23 (59.0%)	16 (41.0%)	39 (100%)	
Diabetes mellitus				0.57
No	466 (60.1%)	309 (39.9%)	775 (100%)	
Sí	150 (58.1%)	108 (41.9%)	258 (100%)	
Enfermedad cerebrovascular				0.093
No	614 (59.8%)	412 (40.2%)	1026 (100%)	
Sí	2 (28.6%)	5 (71.4%)	7 (100%)	
Hipertensión arterial				0.017
No	519 (61.3%)	327 (38.7%)	846 (100%)	
Sí	97 (51.9%)	90 (48.1%)	187 (100%)	
Obesidad				0.30
No	537 (60.3%)	354 (39.7%)	891 (100%)	
Sí	79 (55.6%)	63 (44.4%)	142 (100%)	
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica				0.006
No	615 (60.0%)	410 (40.0%)	1025 (100%)	
Sí	1 (12.5%)	7 (87.5%)	8 (100%)	
Antecedentes patológicos				0.58
Sin antecedentes	331 (62,5%)	199 (37,5%)	530 (100%)	
Algún antecedente	285 (56,7%)	218 (43,3%)	503 (100%)	
Ingreso a UCI				0.012
No	561 (61,0%)	359 (39,0%)	920 (100,0%)	
Sí	55 (48,7%)	58 (51,3%)	113 (100,0%)	

RIC: rango intercuartílico; UCI: unidad de cuidados intensivos

En la tabla 1 se describen las comorbilidades. Del total de la muestra, el 48.69% presentó algún antecedente patológico, de los cuales la diabetes mellitus 24.97%, la hipertensión arterial 18.10% y la obesidad 13.74% siendo estas las de mayor frecuencia. En cuanto a la mortalidad, el 40.36% de la población falleció por COVID-19. De estos, el sexo masculino representó el 42.4% de los pacientes fallecidos. Asimismo, el 48.1% de los pacientes que padecían de hipertensión arterial fallecieron, al igual que el 87.5% de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el 71.4% de los pacientes con enfermedad cerebrovascular.

Es importante destacar que dentro de los pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), el 10.93% requirió este nivel de atención. La tasa de mortalidad en UCI fue 51.33% de los pacientes falleciendo mientras estaban bajo cuidados intensivos. Asimismo, El 6.2% de los pacientes utilizó corticoides, aunque el valor de p ( $p < 0.059$ ) no resultó significativo

**Tabla 2.** Medianas de los valores hematológicos de acuerdo a mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue en el periodo abril a diciembre del 2020.

Variables	Mortalidad		Total N=1033	Valor de p
	No (n=616)	Sí (n=417)		
<b>Hemograma</b>				
Leucocitos basales (K/uL)	11.0 (8.4-14.7)	12.4 (8.8-16.9)	11.5 (8.5-15.4)	<0.001
Leucocitos a los 3 días (K/uL)	9.5 (7.3-12.6)	14.5 (10.1-18.6)	11.0 (8.1-15.3)	<0.001
Leucocitos a los 7 días (K/uL)	9.2 (7.2-11.8)	14.2 (10.9-18.4)	10.6 (7.8-14.2)	<0.001
Linfocitos basales (K/uL)	1.0 (0.6-1.4)	0.7 (0.5-1.1)	0.9 (0.5-1.3)	<0.001
Linfocitos los 3 días (K/uL)	1.0 (0.6-1.4)	0.6 (0.4-1.0)	0.8 (0.5-1.2)	<0.001
Linfocitos a los 7 días (K/uL)	1.0 (0.6-1.5)	0.6 (0.3-0.9)	0.8 (0.5-1.3)	<0.001
Neutrófilos basales (K/uL)	9.3 (6.6-12.9)	10.9 (7.3-15.3)	9.9 (6.8-13.9)	<0.001
Neutrófilos a los 3 días (K/uL)	7.6 (5.5-10.7)	12.8 (8.6-17.1)	9.4 (6.3-13.7)	<0.001
Neutrófilos a los 7 días (K/uL)	7.4 (5.2-10.1)	12.6 (9.1-17.1)	8.7 (5.8-12.6)	<0.001
Hemoglobina basal (g/dL)	13.4 (12.2-14.4)	13.4 (12.0-14.5)	13.4 (12.1-14.5)	0.72
Hemoglobina a los 3 días (g/dL)	12.9 (11.0-14.1)	13.2 (11.8-14.4)	13.0 (11.2-14.2)	0.019
Hemoglobina a los 7 días (g/dL)	12.9 (11.3-14.3)	13.2 (11.7-14.4)	13.0 (11.4-14.4)	0.14
Plaquetas basales (K/uL)	284.0 (224.0-376.0)	274.0 (221.0-364.0)	280.0 (223.0-373.0)	0.27
Plaquetas a los 3 días (K/uL)	338.0 (254.0-430.0)	271.5 (182.0-354.0)	313.0 (226.0-395.5)	<0.001
Plaquetas a los 7 días (K/uL)	400.0 (302.0-497.0)	282.0 (162.0-374.0)	350.0 (242.0-464.0)	<0.001
INL basal	10.0 (5.5-16.9)	15.3 (9.0-25.2)	11.8 (6.6-2.,0)	<0.001
INL a los 3 días	8.2 (4.6-14.0)	20.5 (10.8-37.5)	11.5 (6.0-22.5)	<0.001
INL a los 7 días	7.3 (4.0-13.4)	22.6 (12.2-38.5)	11.0 (4.8-22.2)	<0.001

INL: índice neutrófilos linfocitos. Las variables se presentan como mediana y rango intercuartílico.

En la tabla 2 se describen las medianas de los valores hematológicos. Se observa que la mediana de los leucocitos a los 3 días y a los 7 días fueron mayores en los pacientes fallecidos en comparación de aquellos no fallecidos, con un  $p < 0.001$  en ambos casos. Un resultado similar se encuentra en el valor de la mediana de los neutrófilos, siendo estos mayores en los pacientes fallecidos al tercer y séptimo día, con un valor de  $p < 0.001$ . Por otro lado, los valores de linfocitos y plaquetas al tercer y séptimo día fueron menores en los pacientes fallecidos que aquellos no fallecidos, con un valor de  $p < 0.001$  en ambos casos. Asimismo, la mediana del índice de neutrófilos-linfocitos fue mayor en los pacientes fallecidos al ingreso (basal), al tercer y al séptimo día respecto a los no fallecidos. En cuanto a la hemoglobina, se encontró que la mediana de los valores basales es similar en los pacientes fallecidos y no fallecidos, mientras que hubo una ligera disminución de los valores de hemoglobina al tercer y séptimo día en los pacientes no fallecidos.

Se observa que la mediana de parámetros inflamatorios como proteína C reactiva (PCR), urea y dímero-D se encontraron elevados al tercer y séptimo día en los pacientes que fallecieron en comparación con aquellos que no fallecieron, con un valor de  $p < 0.001$  en ambos casos (tabla 3).

**Tabla 3.** Medianas de los otros parámetros de laboratorio de acuerdo a mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue en el periodo abril a diciembre del 2020.

Variables	Mortalidad		Total n=1033	Valor de p
	No (n=616)	Sí (n=417)		
Dímero-D basal (ug/ml) (n=829)	0.9 (0.5-2.0)	1.8 (0.8-4.6)	1.2 (0.6-2.8)	<0.001
Dímero-D a los 3 días (ug/ml) (n= 347)	0.9 (0.5-2.3)	3.1 (1.6-5.0)	1.6 (0.7-4.1)	<0.001
Dímero-D a los 7 días (ug/ml) (n=376)	1.2 (0.6-2.5)	3.9 (1.8-6.3)	1.8 (0.7-4.4)	<0.001
PCR basal (mg/dL) (n=866)	11.2 (4.7-19.6)	17.2 (8.8-24.3)	13.7 (5.8-21.3)	<0.001
PCR a los 3 días (mg/dL) (n=408)	5.0 (2.0-11.2)	13.4 (7.4-20.3)	8.4 (3.0-16.7)	<0.001
PCR a los 7 días (mg/dL) (n=481)	2.9 (0.8-8.2)	11.8 (5.6-1.6)	5.1 (1.2-13.3)	<0.001
Urea basal (mg/dL) (n=916)	31.0 (24.2-41.1)	40.7 (30.4-62.9)	34.6 (25.5-48.8)	<0.001
Urea a los 3 días (mg/dL) (n=398)	34.9 (25.7-44.9)	45.4 (33.4-76.6)	38.3 (27.6-56.7)	<0.001
Urea a los 7 días (mg/dL) (n=439)	34.7 (27.2-44.3)	53.8 (36.4-95.3)	38.1 (28.7-56.1)	<0.001
Creatinina basal (mg/dL) (n=909)	0.7 (0.5-0.8)	0.7 (0.6-1.0)	0.7 (0.6-0.9)	<0.001
Creatinina a los 3 días (mg/dL) (n=401)	0.6 (0.5-0.8)	0.7 (0.6-1.0)	0.7 (0.5-0.8)	0.003
Creatinina a los 7 días (mg/dL) (n=454)	0.6 (0.5-0.8)	0.7 (0.6-1.2)	0.6 (0.5-0.8)	<0.001

PCR: proteína C reactiva. Las variables se presentan como mediana y rango intercuartílico.

En la tabla 4 se muestran las medianas de la variación de los parámetros hematológicos donde la cifra de los leucocitos al tercer día y séptimo respecto del basal aumentó en los pacientes fallecidos

en comparación con los no fallecidos ( $p<0.001$ ). Se encontró un resultado similar en la mediana del cambio de los neutrófilos al tercer día y séptimo respecto del basal incrementándose en los pacientes fallecidos ( $p<0.001$ ) comparado con los no fallecidos.

Por el contrario, se halló que la mediana del recuento de las plaquetas aumentó en los pacientes no fallecidos al tercer día y séptimo respecto al basal, a diferencia de los pacientes fallecidos ( $p<0.001$ ) en quienes no presento variaciones sustanciales. La mediana de la variación de los linfocitos al tercer día respecto al basal no difiere significativamente en los pacientes fallecidos y no fallecidos, mientras que la mediana del cambio al séptimo día respecto al basal en los pacientes fallecidos fue menor que en los no fallecidos ( $p<0.001$ ).

En cuanto al índice neutrófilos-linfocitos, este presenta un aumento tanto al tercer como séptimo día en los pacientes fallecidos, mientras que disminuye en los no fallecidos ( $p<0.001$ ).

**Tabla 4.** Medianas de la variación de los parámetros hematológicos de acuerdo a mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue en el periodo abril a diciembre del 2020.

Variables	Mortalidad		Total n=1033	Valor de p
	No (n=616)	Sí (n=417)		
<b>Hemograma</b>				
Variación de leucocitos a los 3 días (K/uL)	-1.7 (-4.3-0.5)	1.0 (-1.7-5.4)	-0.8 (-3.4-2.4)	<0.001
Variación de leucocitos a los 7 días (K/uL)	-1.8 (-5.0-0.9)	1.6 (-1.9-4.9)	-0.8 (-4.0-2.7)	<0.001
Variación de linfocitos a los 3 días (K/uL)	0.0 (-0.3-0.3)	0.0 (-0.4-0.2)	0.0 (-0.3-0.3)	0.15
Variación de linfocitos a los 7 días (K/uL)	0.0 (-0.3-0.4)	-0.2 (-0.5-0.1)	0.0 (-0.4-0.3)	<0.001
Variación de neutrófilos a los 3 días (K/uL)	-1.8 (-4.6-0.6)	1.2 (-1.7-4.9)	-0.7 (-3.4-2.5)	<0.001
Variación de neutrófilos a los 7 días (K/uL)	-2.2 (-5.2-0.6)	1.9 (-1.5-5.8)	-1.0 (-4.7-2.7)	<0.001
Variación de hemoglobina a los 3 días (g/dL)	-0.5 (-1.3-0.3)	-0.4 (-1.1-0.5)	-0.5 (-1.2-0.3)	0.031
Variación de hemoglobina a los 7 días (g/dL)	-0.3 (-1.1-0.6)	-0.2 (-1.4-0.6)	-0.2 (-1.2-0.6)	0.41
Variación de plaquetas a los 3 días (K/uL)	49.0 (-34.0-128.0)	1.0 (-88.0-73.0)	25.0 (-53.0-113.0)	<0.001
Variación de plaquetas a los 7 días (K/uL)	90.0 (-5.0-201.0)	0.0 (-102.0-92.0)	67.0 (-45.0-173.0)	<0.001
Variación del INL a los 3 días	-1.1 (-6.4-2.3)	2.4 (-4.4-16.3)	-0.2 (-6.1-5.6)	<0.001
Variación del INL a los 7 días	-2.2 (-8.1-2.4)	6.9 (-2.4-22.2)	-0.2 (-6.5-7.9)	<0.001

INL: Índice neutrófilo-linfocito. Las variables se presentan como mediana y rango intercuartílico.

Variación a los 3 días: diferencia del valor del tercer día respecto al basal.

Variación a los 7 días: diferencia del valor del séptimo día respecto al basal.

**Tabla 5.** Medianas de la variación de otros parámetros de laboratorio de acuerdo a mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue en el periodo abril a diciembre del 2020.

Variables	Mortalidad		Total N=1033	Valor de p
	No (n=616)	Sí (n=417)		
Variación de dímero-D a los 3 días (ug/ml) (n= 347)	0.0 (-0.3-0.3)	0.6 (0.0-2.5)	0.1 (-0.2-0.9)	<0.001
Variación de dímero-D a los 7 días (ug/ml) (n=376)	0.0 (-0.4-0.8)	1.3 (0.0-4.1)	0.2 (-0.3-1.7)	<0.001
Variación de proteína C reactiva a los 3 días (mg/dL) (n=408)	-4.6 (-10.9-0.1)	-2.5 (-12.0-3.8)	-3.8 (-11.1-2.3)	0.24
Variación de proteína C reactiva a los 7 días (mg/dL) (n=481)	-8.7 (-16.4-1.6)	-3.5 (-14.2-5.6)	-7.4 (-15.9-0.3)	<0.001
Variación de urea a los 3 días (mg/dL) (n=398)	1.5 (-8.9-9.0)	1.6 (-6.8-14.1)	1.5 (-7.1-10.9)	0.12
Variación de urea a los 7 días (mg/dL) (n=439)	1.5 (-8.4-9.6)	8.2 (-4.1-33.4)	3.0 (-7.5-13.7)	<0.001
Variación de creatinina a los 3 días (mg/dL) (n=401)	-0.1 (-0.1-0.0)	-0.1 (-0.2-0.0)	-0.1 (-0.2-0.0)	0.38
Variación de creatinina a los 7 días (mg/dL) (n=454)	-0.1 (-0.2-0.1)	-0.1 (-0.2-0.1)	-0.1 (-0.2-0.1)	0.89

Las variables se presentan como mediana y rango intercuartílico.

Variación a los 3 días: diferencia del valor del tercer día respecto al basal.

Variación a los 7 días: diferencia del valor del séptimo día respecto al basal.

Asimismo, en la tabla 5 se observa que la mediana de la variación al tercer día y séptimo día respecto al basal de los valores de urea fue similar en los pacientes no fallecidos. Además, la mediana de la variación de urea al séptimo día respecto al basal fue mayor en los pacientes fallecidos que en los no fallecidos; mientras que la mediana de la variación de creatinina en los pacientes fallecidos y no fallecidos fue igual al tercer día y séptimo día. Por otro lado, los valores del dímero D tendieron a aumentar en los pacientes fallecidos en comparación con niveles similares al basal en los no fallecidos.

**Tabla 6.** Análisis multivariado crudo y ajustado a edad, sexo y comorbilidades (hipertensión arterial y enfermedad cerebrovascular) de la variación de los parámetros hematológicos de acuerdo a mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue en el periodo abril a diciembre del 2020.

Variable	Crudo			Ajustado		
	RRc	IC 95%	Valor de p	RRa	IC 95%	Valor de p
<b>Hemograma</b>						
Variación de leucocitos a los 3 días (K/uL)	1.068	1.052- 1.085	<0.001	1.05	1.037- 1.071	<0.001
Variación de leucocitos a los 7 días (K/uL)	1.056	1.040- 1.073	<0.001	1.04	1.031- 1.064	<0.001
Variación de linfocitos a los 3 días (10 <sup>3</sup> /uL)	0.924	0.834- 1.024	0.132	0.90	0.789- 1.032	0.136
Variación de linfocitos a los 7 días (10 <sup>3</sup> /uL)	0.941	0.869- 1.020	0.139	0.95	0.880- 1.037	0.281
Variación de neutrófilos a los 3 días (10 <sup>3</sup> /uL)	1.064	1.045- 1.083	<0.001	1.05	1.033- 1.067	<0.001
Variación de neutrófilos a los 7 días (10 <sup>3</sup> /uL)	1.066	1.048- 1.084	<0.001	1.05	1.040- 1.075	<0.001
Variación de hemoglobina a los 3 días (g/dL)	1.015	1.010- 1.021	<0.001	1.01	1.005- 1.018	<0.001
Variación de hemoglobina a los 7 días (g/dL)	1.029	1.003- 1.055	0.029	1.02	0.997- 1.043	0.075
Variación de plaquetas a los 3 días (10 <sup>3</sup> /uL)	0.998	0.998- 0.999	<0.001	0.998	0.997- 0.999	<0.001
Variación de plaquetas a los 7 días (10 <sup>3</sup> /uL)	0.998	0.997- 0.998	<0.001	0.997	0.997- 0.998	<0.001
Variación del índice neutrófilo linfocito a los 3 días	1.011	1.008- 1.014	<0.001	1.009	1.006 -1.012	<0.001
Variación del índice neutrófilo linfocito a los 7 días	1.013	1.008- 1.017	<0.001	1.012	1.008- 1.016	<0.001

RRc: Riesgo relativo crudo; RRa: Riesgo relativo ajustado; IC95%: intervalo de confianza al 95%

Variación a los 3 días: diferencia del valor del tercer día respecto al basal.

Variación a los 7 días: diferencia del valor del séptimo día respecto al basal.

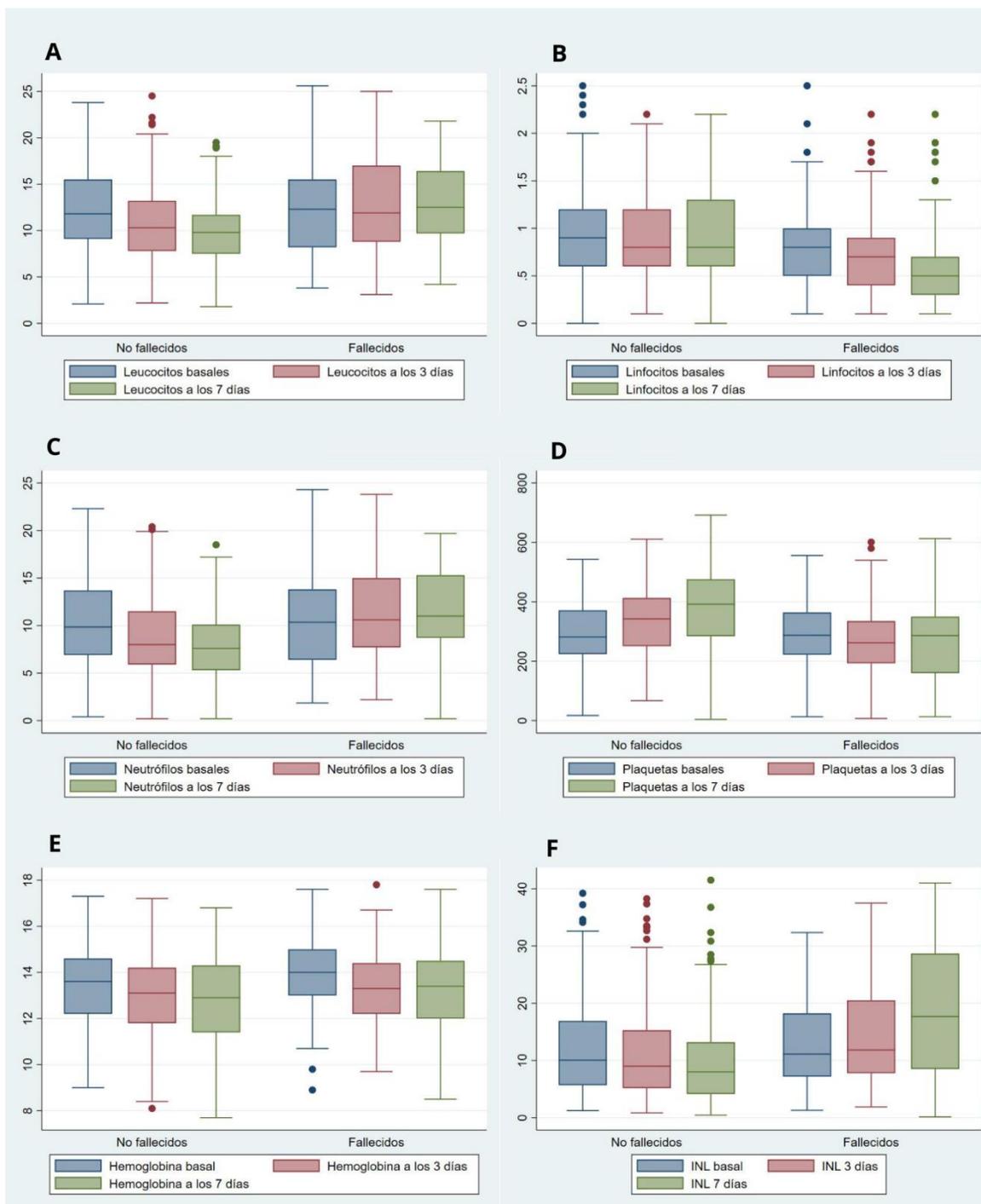
En el análisis multivariado se encontró que la mortalidad aumenta cuando aumenta la variación de los leucocitos, neutrófilos a los tres días y siete días ( $p < 0.001$ ). En contraparte, el aumento de la cifra de plaquetas a los tres días y siete días se asoció a una menor mortalidad ( $p < 0.001$ ). Por otro lado, se encontró una relación significativa entre el aumento de los valores del índice neutrófilos-linfocitos ( $p < 0.001$ ) a los tres días y siete días con la mortalidad. (tabla 6)

En la evaluación de otros parámetros de laboratorio, los valores de PCR a los siete días con la mortalidad ( $p < 0.001$ ). En cuanto al aumento valores de urea y creatinina a los siete días también se halla relación significativa con la mortalidad ( $p < 0.001$ ). (tabla 7)

**Tabla 7.** Análisis multivariado crudo y ajustado a edad, sexo y comorbilidades (hipertensión arterial y enfermedad cerebrovascular) de la variación de los otros parámetros de laboratorio de acuerdo a mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue en el periodo abril a diciembre del 2020.

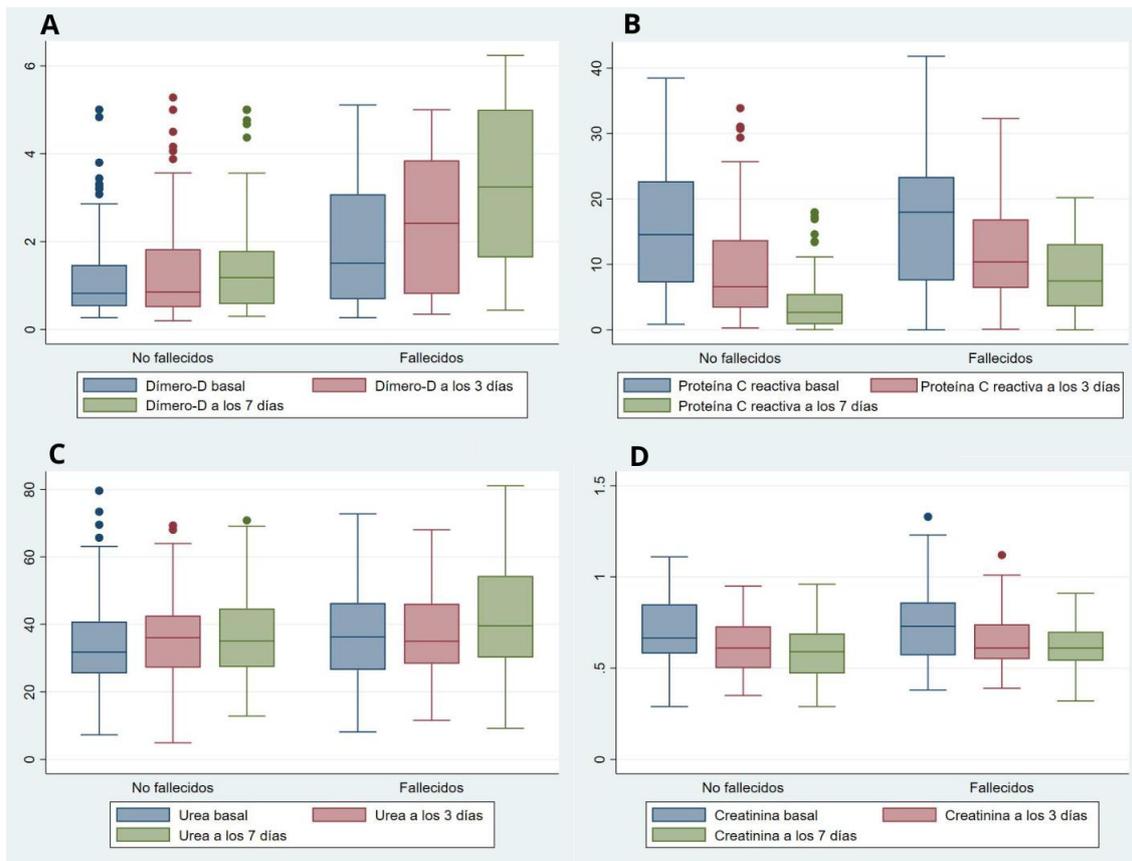
Variable	Crudo			Ajustado		
	RRc	IC 95%	Valor de p	RRa	IC 95%	Valor de p
Variación de dímero D a los 3 días (ug/ml) (n= 347)	1.015	1.006- 1.024	0.001	1.010	1.001- 1.019	0.027
Variación de dímero D a los 7 días (ug/ml) (n=376)	1.031	1.015- 1.047	<0.001	1.027	1.014- 1.041	<0.001
Variación de proteína C reactiva a los 3 días (mg/dL) (n=408)	1.004	0.997- 1.011	0.239	1.00	0.999- 1.011	0.097
Variación de proteína C reactiva a los 7 días (mg/dL) (n=481)	1.022	1.015- 1.030	<0.001	1.02	1.012- 1.028	<0.001
Variación de urea a los 3 días (mg/dL) (n=398)	1.002	0.997- 1.007	0.428	1.001	0.997- 1.005	0.493
Variación de urea a los 7 días (mg/dL) (n=439)	1.005	1.002- 1.008	0.002	1.004	1.001- 1.007	0.005
Variación de creatinina a los 3 días (mg/dL) (n=401)	0.973	0.921- 1.027	0.318	0.980	0.955 -1.006	0.143
Variación de creatinina a los 7 días (mg/dL) (n=454)	1.2	1.107- 1.301	<0.001	1.173	1.082- 1.273	<0.001

RRc: Riesgo relativo crudo; RRa: Riesgo relativo ajustado; IC95%: intervalo de confianza al 95%  
 Variación a los 3 días: diferencia del valor del tercer día respecto al basal.  
 Variación a los 7 días: diferencia del valor del séptimo día respecto al basal.

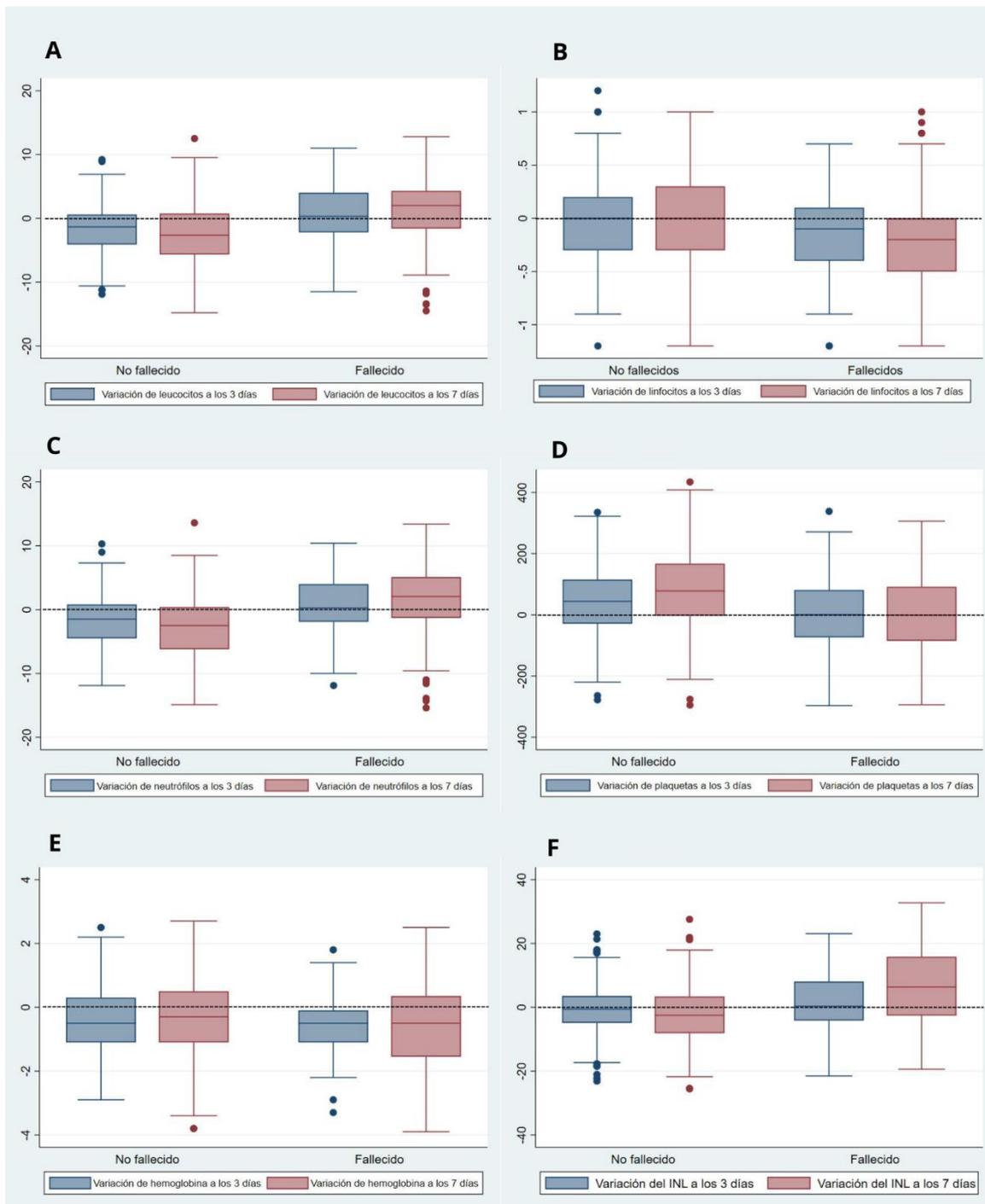


**Gráfico 1.** Evolución de los parámetros hematológicos basales al ingreso (azul), tercer día (rojo) y al séptimo día (verde) según la mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue en el periodo abril a diciembre del 2020. A) Evolución de los leucocitos basales, al día 3 y día 7 (K/uL). B) Evolución de los linfocitos(10<sup>3</sup>/uL). C) Evolución de los neutrófilos (10<sup>3</sup>/uL). D)Evolución de las plaquetas (10<sup>3</sup>/uL). E) Evolución de la hemoglobina (g/dL). F) Evolución del Índice neutrófilo-linfocito (INL).

En el gráfico 1 se observa una disminución de los valores de leucocitos, neutrófilos e INL en los pacientes no fallecidos desde el día de ingreso hasta el día siete; mientras que la mediana de las plaquetas aumentó hasta el día siete en el mismo grupo de pacientes. Asimismo, los valores de los linfocitos disminuyeron desde el ingreso hasta el día siete, y la hemoglobina disminuyó desde el ingreso hasta el día tres en los pacientes fallecidos por COVID-19. En otros hallazgos, se observa en el gráfico 2 la disminución de los valores de PCR desde el ingreso hasta el día siete tanto en los pacientes no fallecidos como en los fallecidos, pero siendo mayor la disminución en el primer grupo, por otro lado, los valores de dímero D aumentan desde el ingreso hasta el día siete en los pacientes fallecidos.

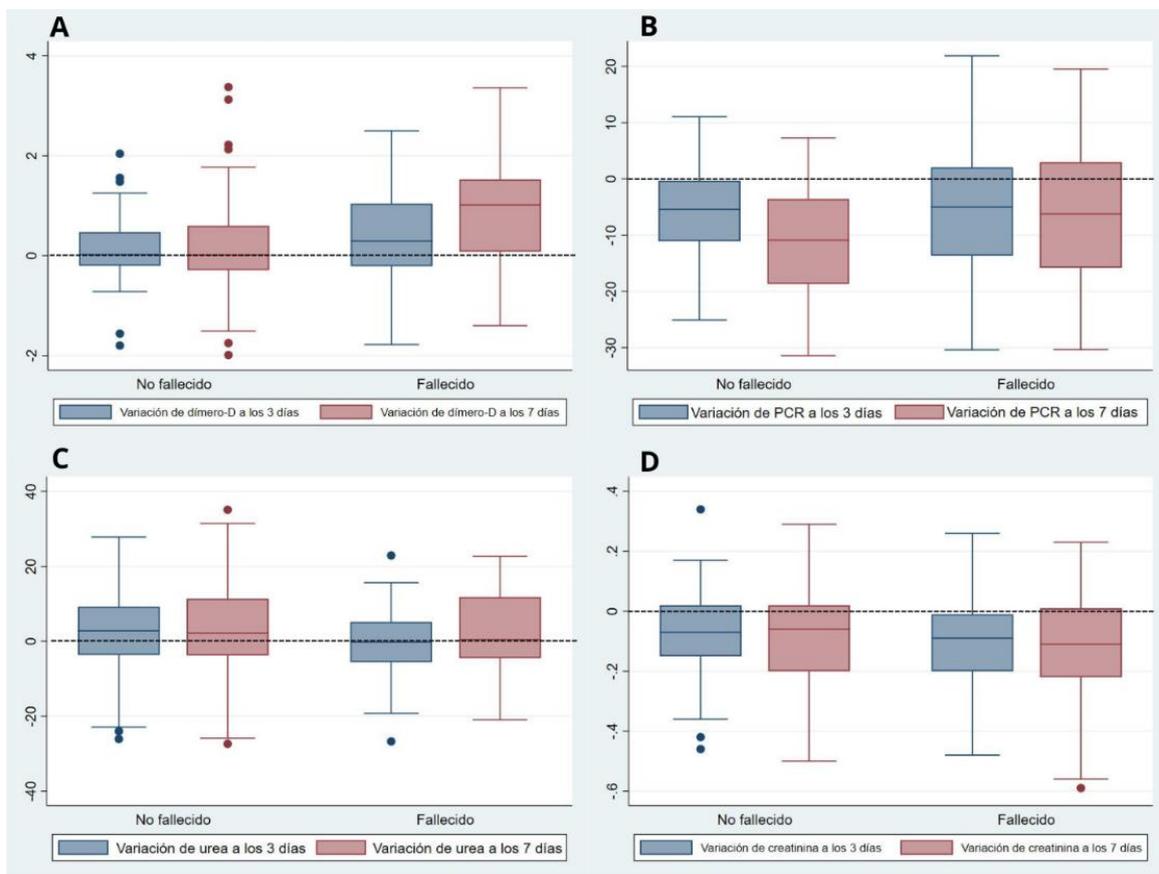


**Gráfico 2.** Evolución de otros parámetros de laboratorios basales al ingreso (azul), tercer día (rojo) y al séptimo día (verde) según la mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue en el periodo abril a diciembre del 2020. A) Evolución del Dímero-D (ug/ml). B) Evolución de las Proteína C reactiva (mg/dL). C) Evolución de las Urea (mg/dL). D) Evolución de las Creatinina (mg/dL).



**Gráfico 3.** Cambio de los parámetros de hematológicos al tercer día (azul) y séptimo día (rojo) con respecto a valores basales según la mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue en el periodo abril a diciembre del 2020. A) Variación de los leucocitos (K/uL). B) Variación de los linfocitos ( $10^3/uL$ ). C) Variación de los neutrófilos ( $10^3/uL$ ). D) Variación de plaquetas ( $10^3/uL$ ). E) Variación de la hemoglobina (g/dL). F) Variación de índice neutrófilo linfocito (INL).

En el gráfico 3 se observa una variación negativa de leucocitos, neutrófilos e INL del día tres respecto al día siete en los pacientes no fallecidos, además se observa un aumento de la variación de plaquetas del día tres respecto al día siete en los pacientes no fallecidos; mientras que hay una disminución de la variación de linfocitos del día tres respecto al día siete en los pacientes fallecidos. Los hallazgos de la evaluación secundaria de otros parámetros de laboratorio evidencian una disminución de los valores de dímero D en el grupo de fallecidos y una disminución de los valores de PCR en los no fallecidos tanto en el día tres como el día siete comparándolos con el nivel basal. (Gráfico 4)



**Gráfico 4.** Cambio de otros parámetros de laboratorio al tercer día (azul) y séptimo día (rojo) con respecto a valores basales según la mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue en el periodo abril a diciembre del 2020. A) Variación de dímero-D (ug/ml). B) Variación de proteína C reactiva (PCR)(mg/dL). C) Variación de creatinina (mg/dL). D) Variación de urea al (mg/dL).

## 5.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En el presente estudio se encontró que la población estudiada, en su mayoría, fue del sexo masculino, similar a diversos estudios realizados en China<sup>21</sup>, Inglaterra<sup>22</sup> e Italia<sup>24</sup> donde la frecuencia de este hallazgo fue de 62%, 60% y 70%, respectivamente. Asimismo, un estudio realizado en Latinoamérica en Alto Paraná por Mereles et al.<sup>53</sup> encontró que el 62% de los pacientes fueron varones. Entonces, observamos que el sexo masculino es la población con mayor frecuencia hospitalizada. Una de las teorías que explica esta diferencia en relación con el sexo femenino es la respuesta del sistema inmune, debido a la menor activación de los linfocitos CD8; por otro lado, también se menciona que los pacientes varones sufren de mayores enfermedades subyacentes que las mujeres, esto también asociado a la edad<sup>54,55</sup>.

Por otro lado, en nuestra cohorte retrospectiva se identificaron como factores de riesgo a la mortalidad y la edad avanzada. Estos hallazgos son similares a otros estudios donde se asoció como un predictor de mortalidad<sup>21,22</sup>. Esto puede deberse a que es frecuente que a mayor edad en un paciente la carga de comorbilidades y otras afecciones sea mayor, así como la capacidad inmune de enfrentar una enfermedad, ya sea viral o bacteriana. Del mismo modo, el preexistente defecto dependiente de la edad en la función de las células T y las células B, y el exceso de producción de citoquinas tipo 2, todo esto conocido como “tormenta de citoquinas” podrían conducir a una deficiencia en el control de la replicación viral y a respuestas proinflamatorias más prolongadas, lo que podría conducir a un desenlace fatal<sup>56</sup>.

Las comorbilidades más frecuentes en nuestro estudio fueron la diabetes mellitus, hipertensión arterial (HTA) y obesidad. Este resultado fue similar a otros estudios como el realizado en China, donde encuentran que la HTA es la más frecuente con un 30%, seguida de diabetes mellitus con un 19% y enfermedad coronaria con un 8%<sup>21</sup>; similar en un estudio realizado en Estados Unidos donde la comorbilidad más frecuente fue HTA con un 68,7%, diabetes mellitus con un 40,1% y enfermedad pulmonar con un 21,1%<sup>57</sup>; igualmente otros estudios realizados en América del Sur, como el realizado por Vélez en Ecuador, donde un 33% presentó obesidad, un 14% HTA y un 12% diabetes mellitus<sup>58</sup>, o el estudio realizado en el Hospital Integrado Respiratorio del Alto Paraná, encuentran estas tres patologías como las más frecuentes. En primer lugar, se encuentra HTA (40%), seguida por la diabetes mellitus (31%), y la obesidad (26%)<sup>53</sup>.

Nuestro estudio evidencia que el aumento de los valores de los leucocitos, neutrófilos y la disminución de las plaquetas al día tres y siete están asociados significativamente con una mayor mortalidad. Estudios realizados en Estados Unidos<sup>57</sup> y China<sup>59</sup> hallaron que el cambio temporal del aumento de neutrófilos y el recuento de glóbulos blancos se asociaron significativamente con una mayor mortalidad, mientras que el aumento de plaquetas se asociaron con una mortalidad reducida durante la primera semana de hospitalización.. Esto se explica a que la respuesta inmune al virus

incrementa neutrófilos y macrófagos, activa linfocitos T CD4 y CD8, y disminuye los linfocitos, respuesta vinculada al estrés oxidativo e inflamación, que en conjunto con activación, agregación y atrapamiento de plaquetas perpetua daño<sup>44</sup>. Esto es relevante ya que nos permite identificar con exámenes de bajo costo el pronóstico del paciente durante la hospitalización.

No obstante, en nuestro estudio no se encontró asociación entre la variación de los linfocitos a los tres días con la mortalidad, resultado similar al estudio previamente citado. Esto difiere a un estudio realizado por Zhou<sup>21</sup> en un hospital de China donde se observó que el cambio temporal de los linfocitos mostró una disminución marcada a partir del día siete después del inicio de la enfermedad y mejoró durante la hospitalización, mientras que se observó linfopenia severa hasta la muerte en los no sobrevivientes. Cabe resaltar que nuestro estudio se evaluaron los valores de los parámetros hematológicos propuestos hasta el séptimo día desde el ingreso y no hasta el alta o fallecimiento del paciente; asimismo, la concentración de los linfocitos en nuestra población se encontraba dentro del rango de valores normales y una disminución de sus valores al día tres y siete no significativa estadísticamente.

Por otro lado, nuestro estudio se observa que el aumento de los valores del INL en el día tres y siete están asociados significativamente a la mortalidad. Similar al estudio de Burke<sup>22</sup> realizado en Reino Unido y al estudio de Chen<sup>59</sup> realizado en China, donde el marcador inflamatorio que daba un mejor pronóstico al desenlace de mortalidad fue la proporción de neutrófilos-linfocitos esto observado en la evolución del paciente desde el ingreso. Se cree que la respuesta viral impulsa directamente el incremento de los neutrófilos y la disminución de los linfocitos, lo cual se considera una respuesta posterior al estrés oxidativo y la inflamación resultantes<sup>60</sup>. Ante lo expuesto, el INL nos permitiría identificar el pronóstico del paciente al ingreso, independientemente de otros factores asociados como la edad, sexo o comorbilidad.

En los hallazgos de otros marcadores inflamatorios en nuestro estudio, se observa que el aumento de los valores de dímero D en el día tres y siete, al igual que el aumento de PCR al día siete, están asociados significativamente a la mortalidad. Similar a un estudio de Li<sup>61</sup> y sus valores desde el ingreso se correlacionan con un mayor riesgo de muerte, y su disminución dinámica indicaría la recuperación del paciente. Ante la inflamación asociada con COVID-19 y la subsiguiente activación de la coagulación, provocando un desequilibrio en la coagulación y fibrinólisis, formando parte de la activación de otras cascadas inflamatorias que llevan a la tormenta de citoquinas.<sup>44</sup> Por lo tanto, estas proteínas de fase aguda permitirían orientar al clínico sobre el abordaje y la terapéutica al ingreso del paciente.

El presente estudio presenta algunas limitaciones. En primer lugar, debido a su diseño retrospectivo, no se realizaron algunas pruebas de laboratorio en todos los pacientes. Otro aspecto relevante a considerar en la discusión es el potencial sesgo de selección al excluir a aquellos pacientes con

formas relativamente leves o extremadamente graves de la enfermedad, quienes tienen menor probabilidad de repetir un hemograma. No obstante, los resultados obtenidos tienen una magnitud significativa, son consistentes con la literatura revisada y son biológicamente plausibles. En resumen, la contribución principal de este trabajo radica en la evaluación del cambio en los parámetros hematológicos como un marcador pronóstico importante, un aspecto que ha sido escasamente estudiado en la literatura internacional.

## CAPITULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

### 6.1. CONCLUSIONES

- En los pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue durante el periodo de abril a diciembre del 2020, se encontró una asociación entre la variación de los parámetros hematológicos y la mortalidad. El incremento a los 3 y 7 días de los leucocitos, neutrófilos y el índice neutrófilo-linfocito, así como la disminución de plaquetas, se asociaron significativamente con un mayor riesgo de fallecimiento.
- La variación del recuento de linfocitos totales respecto al ingreso no evidencio diferencias significativas entre pacientes fallecidos y no fallecidos, tanto a los 3 y 7 días de evolución, en los pacientes fallecidos por COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue durante el periodo de abril a diciembre del 2020.
- Se encontró una asociación entre la variación de otros parámetros de laboratorio y la mortalidad. El incremento de PCR y dímero D se asociaron significativamente con un mayor riesgo de fallecimiento.
- Los hallazgos de nuestro estudio indican que los cambios en los parámetros hematológicos, en particular el incremento de leucocitos totales, polimorfonucleares y la relación neutrófilo-linfocito, así como la disminución del recuento de plaquetas, junto con la edad y las comorbilidades, pueden ser indicadores útiles para predecir la mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19. Estos resultados son consistentes con investigaciones previas realizadas en otros países y resaltan la importancia de monitorear y evaluar los parámetros hematológicos en el manejo clínico y evaluación pronóstica de los pacientes con COVID-19.

### 6.2. RECOMENDACIONES

- Se sugiere realizar un monitoreo regular del hemograma, en particular el recuento de leucocitos, neutrófilos, plaquetas e INL en pacientes hospitalizados por COVID-19, ya que cambios significativos en estos parámetros pueden ser indicativos de un agravamiento clínico y un mayor riesgo de resultados adversos. Esto permitiría una detección temprana de complicaciones y una intervención oportuna.
- Al tratar a pacientes hospitalizados por COVID-19, es esencial tener en cuenta la edad y las comorbilidades preexistentes, ya que estas pueden influir en el riesgo de mortalidad. Se debe prestar especial atención a los pacientes de edad avanzada y aquellos con condiciones médicas subyacentes, ya que pueden requerir un monitoreo más cercano y una intervención clínica más agresiva. Además, se recomienda utilizar una evaluación holística que

considere tanto los parámetros hematológicos como los factores de riesgo clínicos para una toma de decisiones clínicas adecuada.

- Se recomienda evaluar la inclusión de la variación de los parámetros hematológicos en el desarrollo de reglas de predicción clínica para mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. Cronología de la respuesta de la OMS a la COVID-19 [Internet]. Who.int. [Citado el 22 octubre 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/29-06-2020-covidtimeline>
2. Khan M, Adil SF, Alkathlan HZ, Tahir MN, Saif S, Khan M, et al. COVID-19: A Global Challenge with old history, epidemiology and progress so far. *Molecules* [Internet]. 2020;26(1):39. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules26010039>
3. Johns Hopkins University of Medicine. COVID-19 Map. [Internet]. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. 2022. [Citado el 19 mayo 2022]. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
4. Ge H, Wang X, Yuan X, Xiao G, Wang C, Deng T, et al. The epidemiology and clinical information about COVID-19. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39(6):1011–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03874-z>
5. Ministerio de Salud. Tiempos de pandemia 2020 – 2021. [Internet]. Ministerio de Salud del Perú. disponible en: <https://bibliotecavirtual.insnsb.gob.pe/tiempos-de-pandemia-2020-2021/>
6. Valdez W, Miranda JA, Napanga EO, Driver CR. Impacto de la COVID-19 en la mortalidad en Perú mediante la triangulación de múltiples fuentes de datos. *Rev Panam Salud Publica*. 2022;46(46):1. DOI: <https://doi.org/10.26633/RPSP.2022.53>
7. Médicos Sin Fronteras Argentina. Con altas tasas de mortalidad y hospitales colapsados, Perú enfrenta una brutal nueva ola de COVID-19. [Internet]. Médicos Sin Fronteras Argentina 2021. [Citado el 19 mayo 2022]. Disponible en: <https://www.msf.org.ar/actualidad/con-altas-tasas-de-mortalidad-y-hospitales-colapsados-peru-enfrenta-una-brutal-nueva-ola-de-covid-19>
8. 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. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajh.25829>
9. Brito AE. COVID-19: Rápida revisión general. *Anales de la Academia de Ciencias de Cuba*. 2020;10(2):828. Disponible en: <http://revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/828>
10. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review. *JAMA Cardiol* 2020;5(7):831. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1286>

11. Simon OJ, Timmermann L. COVID-19 aus Sicht der Neurologie. *Dtsch Med Wochenschr* 2020;145(15):1074–9. DOI: <https://doi.org/10.1055/a-1164-4323>
12. Sánchez N, Saavedra D, Hidalgo CJ, Águila M, Abreu G, Herrera V, et al. Parámetros de laboratorio clínico en pacientes con la COVID-19. *Rev Cub Med Mil.* 2021;50(2). Disponible en: <https://revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/article/view/1171>
13. Aggarwal S, Garcia-Telles N, Aggarwal G, Lavie C, Lippi G, Henry BM. Clinical features, laboratory characteristics, and outcomes of patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Early report from the United States. *Diagnosis (Berl).* 2020;7(2):91–6. DOI: <https://doi.org/10.1515/dx-2020-0046>
14. Wang K, Zuo P, Liu Y, Zhang M, Zhao X, Xie S, et al. Clinical and laboratory predictors of in-hospital mortality in patients with coronavirus disease-2019: A cohort study in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020;71(16):2079–88. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa538>
15. Ciceri F, Castagna A, Rovere-Querini P, De Cobelli F, Ruggeri A, Galli L, et al. Early predictors of clinical outcomes of COVID-19 outbreak in Milan, Italy. *Clin Immunol.* [Internet]. 2020;217:108509. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108509>
16. Soraya GV, Ulhaq ZS. Crucial laboratory parameters in COVID-19 diagnosis and prognosis: An updated meta-analysis. *Med Clin (Barc).* 2020;155(4):143–51. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.05.017>
17. Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, Lim GH, Lim KGE, Tan GB, et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol.* 2020;95(6). DOI: <https://doi.org/10.1002/ajh.25774>
18. Gan J, Li J, Li S, Yang C. Leucocyte subsets effectively predict the clinical outcome of patients with covid-19 pneumonia: a retrospective case-control study. *Front Public Health.* 2020; 8:299. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00299>
19. Chan SSW, Christopher D, Tan GB, Chong VCL, Fan BE, Lin CY, et al. Peripheral lymphocyte subset alterations in COVID-19 patients. *Int J Lab Hem.* [Internet]. 2020;42(5):e199-203. DOI: <https://doi.org/10.1111/ijlh.13276>
20. Zeng F, Huang Y, Guo Y, Yin M, Chen X, Xiao L, et al. Association of inflammatory markers with the severity of COVID-19: A meta-analysis. *Intl J of Infect Dis.* 2020; 96:467–74. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.05.055>
21. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, 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(10229),1054–1062. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
22. Burke H, Freeman A, O'Regan P, Wysocki O, Freitas A, Dushianthan A, et al. Biomarker identification using dynamic time warping analysis: a longitudinal cohort study of patients

- with COVID-19 in a UK tertiary hospital. *BMJ Open* 2022;12:e050331. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-050331>
23. Lanini S, Montaldo C, Nicastrì E, Vairo F, Agrati C, Petrosillo N, et al. COVID-19 disease- Temporal analyses of complete blood count parameters over course of illness, and relationship to patient demographics and management outcomes in survivors and non-survivors: A longitudinal descriptive cohort study. *PLoS One*. 2020;15:e0244129. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244129>
  24. Ferrari D, Seveso A, Sabetta E, Ceriotti D, Carobene A, Banfi G, et al. Role of time-normalized laboratory findings in predicting COVID-19 outcome. *Diagnosis (Berl)*. 2020;7:387–94. DOI: <https://doi.org/10.1515/dx-2020-0095>
  25. Soto A, Quiñones-Laveriano DM, Azañero J, et al. Mortality and associated risk factors in patients hospitalized due to COVID-19 in a Peruvian reference hospital. *PLoS One*. 2022;17(3):e0264789. DOI: [10.1371/journal.pone.0264789](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264789)
  26. Díaz-Vélez C, Urrunaga-Pastor D, Romero-Cerdán A, Peña-Sánchez ER, Fernández Mogollon JL, Cossio Chafloque JD, et al. Risk factors for mortality in hospitalized patients with COVID-19 from three hospitals in Peru: a retrospective cohort study. *F1000Res*. 2021;10:224. DOI: <https://doi.org/10.12688/f1000research.51474.1>
  27. Mas-Ubillus G, Ortiz PJ, Huaranga-Marcelo J, Sarzo-Miranda P, Muñoz-Aguirre P, Diaz-Ramos A, et al. High mortality among hospitalized adult patients with COVID-19 pneumonia in Peru: A single centre retrospective cohort study. *PLoS ONE*. 2022;17(3):e0265089. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0265089>
  28. SARS-CoV-2 - MeSH - NCBI. [Internet]. Nih.gov n.d. [Citado 19 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/2052180>
  29. Arandia-Guzmán J, Antezana-Llaveta G. SARS-CoV-2: estructura, replicación y mecanismos fisiopatológicos relacionados con COVID-19. *Gac Med Bol*. 2020;43(2):170-8. DOI: <https://doi.org/10.47993/gmb.v43i2.85>
  30. Guo, YR., Cao, QD., Hong, ZS. et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Military Med Res*. 2020; 7(11). DOI: <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>
  31. Center for Disease Control and Prevention. Human Coronavirus Types. CDC [Internet]. 2021 [citado 4 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/types.html>
  32. Ye ZW, Yuan S, Yuen KS, Fung SY, Chan CP, Jin DY. Zoonotic origins of human coronaviruses. *Int J Biol Sci*. 2020;16(10):1686-97. DOI: <https://doi.org/10.7150/ijbs.45472>

33. Li H, Liu SM, Yu XH, Tang SL, Tang CK. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(5):105951. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105951
34. Mackenzie JS, Smith DW. COVID-19: a novel zoonotic disease caused by a coronavirus from China: what we know and what we don't. *Microbiol*. 2020;41(1):45. DOI: 10.1071/MA20013
35. Hosseiny M, Kooraki S, Gholamrezanezhad A, Reddy S, Myers L. Radiology Perspective of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Lessons from Severe Acute Respiratory Syndrome and Middle East Respiratory Syndrome. *American Journal of Roentgenology*. 2020;214(5):1078-82. DOI: 10.2214/AJR.20.22969
36. Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *Journal of Travel Medicine*. 2020;27(2):taaa021. DOI: 10.1093/jtm/taaa021
37. Pan A, Liu L, Wang C, Guo H, Hao X, Wang Q, et al. Association of Public Health Interventions with the Epidemiology of the COVID-19 Outbreak in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(19):1915. DOI: 10.1001/jama.2020.6130
38. Nuccetelli M, Pieri M, Grelli S, Ciotti M, Miano R, Andreoni M, et al. SARS-CoV-2 infection serology: a useful tool to overcome lockdown? *Cell Death Discov*. 2020;6(1):38. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41420-020-0275-2>
39. Udugama B, Kadhiresan P, Kozlowski HN, Malekjahani A, Osborne M, Li VYC, et al. Diagnosing COVID-19: The Disease and Tools for Detection. *ACS Nano*. 2020;14(4):3822-35. DOI: 10.1021/acsnano.0c02624
40. Center for Disease Control and Prevention. COVID-19 test for past infections [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [citado 4 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/testing/serology-overview.html>
41. Sánchez Valverde AJ, Miranda Temoche CE, Castillo Caicedo CR, Arellano Hernández NB, Tixe Padilla TM, Sánchez Valverde AJ, et al. Covid-19: fisiopatología, historia natural y diagnóstico. *Revista Eugenio Espejo*. 2021;15(2):98-114. DOI: <https://doi.org/10.37135/ee.04.11.13>
42. Bedoya-Sommerkamp M, Medina-Ranilla J, Chau-Rodríguez V, Li-Soldevilla R, Vera-Albújar Á, García PJ. Variantes del SARS-CoV-2: epidemiología, fisiopatología y la importancia de las vacunas. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2021;38:442-51. DOI: <http://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2021.383.8734>
43. García-Salido A. Revisión narrativa sobre la respuesta inmunitaria frente a coronavirus: descripción general, aplicabilidad para SARS-COV-2 e implicaciones terapéuticas. *An Pediatr*. 2020;93(1):60.e1-60.e7. DOI: 10.1016/j.anpedi.2020.04.016

44. Lozada-Requena I, Núñez Ponce C. COVID-19: respuesta inmune y perspectivas terapéuticas. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2020;37(2):312-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2020.372.5490>
45. McIntosh K. COVID-19: Clinical features - UpToDate [Internet]. UpToDate. 2022 [citado 31 de mayo de 2022]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/covid-19-clinical-features?search=covid-19&source=search\\_result&selectedTitle=3~150&usage\\_type=default&display\\_rank=3#H749004236](https://www.uptodate.com/contents/covid-19-clinical-features?search=covid-19&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3#H749004236)
46. Baj J, Karakuła-Juchnowicz H, Teresiński G, Buszewicz G, Ciesielka M, Sitarz R, et al. COVID-19: Specific and Non-Specific Clinical Manifestations and Symptoms: The Current State of Knowledge. *J Clin Med*. 2020;9(6):1753. DOI: 10.3390/jcm9061753
47. Cabrera Martimbianco AL, Pacheco RL, Bagattini ÂM, Riera R. Frequency, signs and symptoms, and criteria adopted for long COVID-19: A systematic review. *J Altern Complement Med*. 2021;75(10):e14357. DOI: 10.1111/ijcp.14357
48. Pourbagheri-Sigaroodi A, Bashash D, Fateh F, Abolghasemi H. Laboratory findings in COVID-19 diagnosis and prognosis. *Clin Chim Acta*. 2020;510:475-82. DOI: 10.1016/j.cca.2020.08.019
49. Castellanos-Sinco HB, Pellón-Téllez K, Rodríguez-Fuentes K, Mendoza-Oliva M, Baltodano-Martínez Y, Muñoz-Vega J, et al. Anormalidades hematológicas en pacientes con el SARS-CoV-2 (COVID-19) y sus implicaciones pronósticas. *Gac Med Mex* 2022;157. <https://doi.org/10.24875/gmm.m21000465>
50. Aguilar Ramírez P, Enriquez Valencia Y, Quiroz Carrillo C, Valencia Ayala E, León Delgado J, Pareja Cruz A, et al. Pruebas diagnósticas para la COVID-19: la importancia del antes y el después. *Horizonte Médico (Lima)* [Internet]. [citado 5 de junio de 2022];20(2). DOI: <http://dx.doi.org/10.24265/horizmed.2020.v20n2.14>
51. Caliendo A, Hanson K. COVID-19: Diagnosis UpToDate [Internet]. UpToDate. [citado 5 de junio de 2022]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/covid-19-diagnosis?search=covid-19%20diagnostico&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H2498598133](https://www.uptodate.com/contents/covid-19-diagnosis?search=covid-19%20diagnostico&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H2498598133)
52. Sociedad Española de Farmacia Clínica, Familiar y Comunitaria (SEFAC). Evolución de la COVID-19 en el paciente: fases y características | SEFAC [Internet]. 2020 [citado 05 de junio del 2022]. Disponible en: <https://www.sefac.org/para-profesionales-publicaciones-sefac-publicaciones-sefac-materiales-disponibles-para-el-socio-5>
53. Mereles Aranda EF, Vargas Correa A, Santacruz G, Santacruz L, Poullion D, Ojeda ML, et al. Predictores de gravedad en pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Integrado Respiratorio del Alto Paraná, 2021. *Rev cient cienc salud* [Internet]. 2022 [citado

- 14 de mayo del 2023];4(1):105–13. DOI: <https://doi.org/10.53732/rccsalud/04.01.2022.105>
54. Takahashi T, Ellingson MK, Wong P, Israelow B, Lucas C, Klein J, et al. Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes. *Nature*. 2020;588(7837):315–20. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2700-3>
55. Garg S, Kim L, Whitaker M, O’Halloran A, Cummings C, Holstein R, et al. Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed Coronavirus disease 2019 - COVID-NET, 14 states, March 1-30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(15):458–64. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6915e3>
56. Pedroso RM. Tormenta de citoquinas en la infección por SARS-CoV-2 (COVID-19). *Rev Cuba Med Intensiva Emerg* [Internet]. 2021[citado 14 de mayo del 2023];20(3). Disponible en: <https://revmie.sld.cu/index.php/mie/article/view/830>
57. Lasso G, Khan S, Allen SA, Mariano M, Florez C, Orner EP, et al. Longitudinally monitored immune biomarkers predict the timing of COVID-19 outcomes. *PLoS Comput Biol* [Internet]. 2022 [citado 14 de mayo del 2023];18(1):e1009778. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pcbi.1009778>
58. Velez Paez JL. Predicción de la mortalidad con marcadores inmunológicos-inflamatorios y hematológicos en pacientes críticos con COVID-19 que habitan en elevada altitud [Internet] [Tesis Maestría]. [Lima, Perú]: Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2022. Disponible en: [https://repositorio.upch.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12866/11954/Prediccion\\_VelezPaez\\_Jorge.pdf?sequence=1](https://repositorio.upch.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12866/11954/Prediccion_VelezPaez_Jorge.pdf?sequence=1)
59. Chen R, Sang L, Jiang M, Yang Z, Jia N, Fu W, et al. Longitudinal hematologic and immunologic variations associated with the progression of COVID-19 patients in China. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2020 [citado 14 de mayo del 2023];146(1):89–100. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.003>
60. Yang A-P, Liu J-P, Tao W-Q, Li H-M. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2020 [citado 10 de mayo del 2023];84(106504):106504. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106504>
61. Li Q, Cao Y, Chen L, Wu D, Yu J, Wang H, et al. Hematological features of persons with COVID-19. *Leukemia*. 2020;34(8):2163–72. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41375-020-0910-1>

## **ANEXOS**

## ANEXO 1: ACTA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS



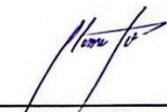
UNIVERSIDAD RICARDO PALMA  
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
**Manuel Huamán Guerrero**  
Oficina de Grados y Títulos

---

### ACTA DE APROBACIÓN DE PROYECTO DE TESIS

Los miembros que firman la presente acta en relación al Proyecto de Tesis “**VARIACIÓN DE PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS Y MORTALIDAD EN PACIENTES HOSPITALIZADOS POR COVID-19 EN EL HOSPITAL NACIONAL HIPÓLITO UNANUE EN EL PERIODO ABRIL A DICIEMBRE DEL 2020**”, que presenta la Srta. **CLAUDIA ELIZABETH BENAVIDES LUYO** y la Srta. **ANNIE THALIA VELASQUEZ MANRIQUE**, para optar el Título Profesional de Médico Cirujano, declaran que el referido proyecto cumple con los requisitos correspondientes, tanto en forma como en fondo; indicando que se proceda con la ejecución del mismo.

En fe de lo cual firman los siguientes docentes:



---

**Dr. Alonso Soto Tarazona**  
**ASESOR DE LA TESIS**

**Lima, 16 de septiembre de 2022**

## ANEXO 2: CARTA DE COMPROMISO DEL ASESOR DE TESIS



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA  
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas  
Oficina de Grados y Títulos  

---

FORMAMOS SERES HUMANOS PARA UNA CULTURA DE PAZ

### CARTA DE COMPROMISO DEL ASESOR DE TESIS

Por la presente, acepto el compromiso para desempeñarme como Asesor de Tesis del estudiante de Medicina Humana, de acuerdo a los siguientes principios:

1. Seguir los lineamientos y objetivos establecidos en el Reglamento de Grados y Títulos de la Facultad de Medicina Humana, sobre el proyecto de tesis.
2. Respetar los lineamientos y políticas establecidos por la Facultad de Medicina Humana y el INICIB, así como el jurado de tesis, designado por ellos.
3. Propiciar el respeto entre el estudiante, director de tesis, asesores y jurado de tesis.
4. Considerar seis meses como tiempo máximo para concluir en su totalidad la tesis, motivando al estudiante a finalizar y sustentar oportunamente.
5. Cumplir los principios éticos que corresponden a un proyecto de investigación científica y con la tesis.
6. Guiar, supervisar y ayudar en el desarrollo del proyecto de tesis, brindando asesoramiento para superar los puntos críticos o no claros.
7. Revisar el trabajo escrito final del estudiante y que cumplan con la metodología establecida.
8. Asesorar al estudiante para la presentación de la defensa de la tesis (sustentación) ante el jurado examinador.
9. Atender de manera cordial y respetuosa a los alumnos

Lima, 20 de octubre de 2022

Dr. Alonso Soto Tarazona

ANEXO 3: CARTA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS, FIRMADO POR LA SECRETARÍA ACADÉMICA



**UNIVERSIDAD RICARDO PALMA**  
LICENCIAMIENTO INSTITUCIONAL RESOLUCIÓN DEL CONSEJO DIRECTIVO N° 040-2016-SUNEDU/CD

**53 años**  
1969 - 2022

**Facultad de Medicina Humana**  
Manuel Huamán Guerrero

Oficio electrónico N° 1425-2023-FMH-D

Lima, 04 de mayo de 2023.

Señoritas  
**CLAUDIA BENAVIDES LUYO; y**  
**ANNIE VELÁSQUEZ MANRIQUE**  
Presente. -

ASUNTO: Aprobación del Proyecto de Tesis

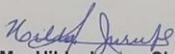
De mi consideración:

Me dirijo a ustedes para saludarlas cordialmente, y hacer de su conocimiento que el Proyecto de Tesis Titulado: **“VARIACIÓN DE PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS Y MORTALIDAD EN PACIENTES HOSPITALIZADOS POR COVID-19 EN EL HOSPITAL NACIONAL HIPÓLITO UNANUE EN EL PERÍODO ABRIL A DICIEMBRE DEL 2020”, Tesis Modalidad: Ordinaria;** presentado ante la Facultad de Medicina Humana para optar el Título Profesional de Médica Cirujana, ha sido aprobado por Acuerdo de Consejo de Facultad N°077-2023-FMH-D, de fecha 14 de abril de 2023.

Por lo tanto, quedan ustedes expeditas con la finalidad de que prosigan con la ejecución del mismo, teniendo en cuenta el Reglamento de Grados y Títulos.

Sin otro particular.

Atentamente,



**Mg. Hilda Júrupe Chico**  
Secretaria Académica

HJCH/pll  
c.c.: Oficina de Grados y Títulos.

*“Formamos seres humanos para una cultura de Paz”*

---

Av. Benavides 5440 - Urb. Las Gardenias - Surco	Central: 708-0000
Apartado postal 1801, Lima 33 - Perú	Anexo: 6010
Email: dec.medicina@urp.pe - www.urp.edu.pe/medicina	Telefax: 708-0106

## ANEXO 4: CARTA DE ACEPTACIÓN DE EJECUCIÓN DE LA TESIS POR LA SEDE HOSPITALARIA CON APROBACION POR EL COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACIÓN



"Año de la unidad, la paz y el desarrollo"

### CARTA N° 088 - 2023 - CIEI-HNHU

A : **CLAUDIA ELIZABETH BENAVIDES LUYO**  
**ANNIE THALIA VELASQUEZ MANRIQUE**

ASUNTO : **Aprobación de Proyecto de tesis**

Referencia : Expediente N° 23 - 004987 - 001

FECHA : El Agustino, 11 de julio del 2023

Es grato dirigirme a ustedes, para saludarles y dar respuesta al documento de referencia donde solicitan revisión y aprobación del Proyecto de tesis titulado: **"Variación parámetros hematológicos y mortalidad en pacientes Hospitalizados por Covid-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue en el periodo abril a diciembre del 2020"**, para optar el título profesional de Médico Cirujano FMH-MHG-URP.

El Comité, en sesión virtual de fecha miércoles 21 de junio del presente año, y según consta en el Libro de actas N° 9, Acordó por unanimidad: Aprobar el Proyecto de tesis antes mencionado.

Atentamente,

MINISTERIO DE SALUD  
HOSPITAL NACIONAL HIPOLITO UNANUE  
DR. ANGELO RICCI LAURICA  
Presidente del Comité de Ética en Investigación

ARY  
Archivo

Avenida César Vallejo N° 1390 distrito El Agustino - Lima - Perú  
Correo electrónico :ciei@hnhu.gob.pe - teléfono : 2919092 , 3627777 anexo 2196

## ANEXO 5: ACTA DE APROBACIÓN DEL BORRADOR DE TESIS



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA  
FACULTAD DE MEDICINA HUMNA  
Unidad de Grados y Títulos

FORMAMOS SERES HUMANOS PARA UNA CULTURA DE PAZ

### ACTA DE APROBACIÓN DEL BORRADOR DE TESIS

Los abajo firmantes, director, asesor y miembros del Jurado de la Tesis titulada "VARIACIÓN DE PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS Y MORTALIDAD EN PACIENTES HOSPITALIZADOS POR COVID-19 EN EL HOSPITAL NACIONAL HIPÓLITO UNANUE EN EL PERIODO ABRIL A DICIEMBRE DEL 2020", que presenta la Srta. CLAUDIA ELIZABETH BENAVIDES LUYO y la Srta. ANNIE THALIA VELASQUEZ MANRIQUE para optar el Título Profesional de Médica Cirujana, dejan constancia de haber revisado el borrador de tesis correspondiente, declarando que este se halla conforme, reuniendo los requisitos en lo que respecta a la forma y al fondo.

Por lo tanto, consideramos que el borrador de tesis se halla expedito para la impresión, de acuerdo a lo señalado en el Reglamento de Grados y Títulos, y ha sido revisado con el software Turnitin, quedando atentos a la citación que fija día, hora y lugar, para la sustentación correspondiente.

En fe de lo cual firman los miembros del Jurado de Tesis:

  
Mg. Luis Alberto Cano Cárdenas  
PRESIDENTE

  
Mg. Eugenio Américo Palomino Portilla  
MIEMBRO

  
MC. Jorge Arturo Cerna Barco  
MIEMBRO

  
Dr. Alonso Ricardo Soto Tarazona  
Asesor de Tesis

Lima, 7 de agosto de 2023

## ANEXO 6: AUTORIZACIÓN PARA EL USO DE BASE DE DATOS

### AUTORIZACIÓN PARA EL USO DE BASE DE DATOS

Por medio de la presente documento, yo Alonso Soto Tarazona, como autor principal del estudio titulado "Mortality and associated risk factors in patients hospitalized due to COVID-19 in a Peruvian reference hospital" otorga formalmente su autorización para el uso de la base de datos correspondiente al trabajo de investigación titulado "Variación de parámetros hematológicos y mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue en el periodo abril a diciembre del 2020", realizado por las autoras Annie Thalia Velasquez Manrique y Claudia Benavides Luyo.

Dicha base de datos es propiedad exclusiva de los investigadores autores del estudio y contiene información confidencial y protegida por derechos de propiedad intelectual. El objetivo principal del presente documento es permitir a las autoras del mencionado trabajo de investigación utilizar dicha base de datos con fines académicos y de investigación.

En este sentido, se establecen las siguientes condiciones y términos para el uso de la base de datos:

1. **Uso exclusivo:** La base de datos proporcionada solo puede utilizarse para el desarrollo del trabajo de investigación mencionado anteriormente. No se permite su uso para otros fines sin previa autorización por escrito.
2. **Confidencialidad:** las autoras se comprometen a mantener la confidencialidad de la información contenida en la base de datos y a no divulgarla a terceros sin el consentimiento expreso de los autores.
3. **Derechos de propiedad intelectual:** Los autores retiene todos los derechos de propiedad intelectual sobre la base de datos. Las autoras reconocen que cualquier uso, reproducción o distribución de la base de datos que exceda los límites del presente trabajo de investigación puede incurrir en responsabilidad legal.
4. **Vigencia:** La presente autorización de uso de la base de datos es válida durante el período de realización del trabajo de investigación, momento en el cual las autoras deberán devolver toda la información y archivos relacionados con la base de datos.

Atentamente,

---

Alonso Soto Tarazona  
Autor principal

ANEXO 7: MATRIZ DE CONSISTENCIA

PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	VARIABLES E INDICADORES	METODOLOGÍA
<p><b>Problema general</b> ¿Existe asociación entre la variación de los parámetros hematológicos y la mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 durante el periodo de abril a diciembre del 2020?</p>	<p><b>Objetivo general</b> Determinar la asociación entre la variación de los parámetros hematológicos y la mortalidad en los pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue durante el periodo de abril a diciembre del 2020.</p>	<p><b>Hipótesis general</b> Existe diferencia en la variación temporal de parámetros hematológicos entre los pacientes fallecidos y no fallecidos hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue.</p>	<p><b>Variable dependiente</b> Mortalidad</p> <p><b>Variable independiente</b> Recuento de leucocitos totales, recuento de plaquetas, recuento de linfocitos totales y recuento de neutrófilos.</p>	<p><b>Tipo de investigación</b> Analítico</p> <p><b>Diseño de investigación</b> Observacional, analítico, de cohortes Retrospectivo.</p>
<p><b>Problemas específicos</b> - ¿Cuál es la variación de la cifra de leucocitos totales al ingreso con respecto a los 3 y 7 días de evolución entre pacientes fallecidos y no fallecidos hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue durante el periodo de abril a diciembre del 2020? - ¿Cuál es la variación de la cifra de linfocitos totales al ingreso con respecto a los 3 y 7 días de evolución entre paciente fallecidos y no fallecidos hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue durante el periodo de abril a diciembre del 2020? - ¿Cuál es la variación de la cifra de plaquetas al ingreso con respecto a los 3 y 7 días de evolución entre pacientes fallecidos y no fallecidos por COVID-19 en el Hospital</p>	<p><b>Objetivos específicos</b> - Comparar la variación de la cifra de leucocitos totales al ingreso con respecto a los 3 y 7 días de evolución entre pacientes fallecidos y no fallecidos hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue durante el periodo de abril a diciembre del 2020. - Comparar la variación de la cifra de linfocitos totales al ingreso con respecto a los 3 y 7 días de evolución entre paciente fallecidos y no fallecidos hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue durante el periodo de abril a diciembre del 2020. - Comparar la variación de la cifra de plaquetas al ingreso con respecto a los 3 y 7 días de evolución entre pacientes fallecidos y no fallecidos por</p>	<p><b>Hipótesis específicas</b> - El cambio de la cifra de leucocitos totales al ingreso en comparación con los días de hospitalización 3 y 7 difiere entre pacientes fallecidos y no fallecidos hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue. - El cambio en la cifra de neutrófilos al ingreso en comparación con los días de hospitalización 3 y 7 difiere entre pacientes fallecidos y no fallecidos hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue. - El cambio en la cifra de linfocitos totales al ingreso en comparación con los días de hospitalización 3 y 7 difiere entre pacientes fallecidos y no fallecidos hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue.</p>	<p>Variación de leucocitos a los tres días, variación de leucocitos a los siete días, variación de linfocitos a los tres días, variación de linfocitos a los siete días, variación de neutrófilos a los tres días, variación de neutrófilos a los siete días, variación de plaquetas a los tres días, variación de plaquetas a los siete días, variación de INL a los tres días, variación de INL a los siete días.</p> <p><b>Variables intervinientes:</b> Edad, género, comorbilidades, proteína C reactiva (PCR), Dímero D, Urea y Creatinina.</p>	<p><b>Población</b> Todos los pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue dentro del periodo de abril a diciembre del 2020</p> <p><b>Muestra</b> Censal</p> <p><b>Técnicas</b> •Revisión de historias clínicas</p> <p><b>Instrumentos</b> •Ficha de recolección de datos</p>

<p>Nacional Hipólito Unanue durante el periodo de abril a diciembre del 2020?</p> <p>- ¿Cuál es la variación de la cifra de neutrófilos al ingreso con respecto a los 3 y 7 días de evolución entre pacientes fallecidos y no fallecidos hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue durante el periodo de abril a diciembre del 2020?</p> <p>- ¿Cuál es la asociación entre variaciones de los parámetros hematológicos ajustadas a predictores conocidos de mortalidad por COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue durante el periodo de abril a diciembre del 2020?</p>	<p>COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue durante el periodo de abril a diciembre del 2020.</p> <p>- Comparar la variación de la cifra de neutrófilos al ingreso con respecto a los 3 y 7 días de evolución entre pacientes fallecidos y no fallecidos hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue durante el periodo de abril a diciembre del 2020.</p> <p>- Evaluar la asociación entre variaciones de los parámetros hematológicos ajustadas a predictores conocidos de mortalidad por COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue durante el periodo de abril a diciembre del 2020.</p>	<p>- El cambio en la cifra de plaquetas al ingreso en comparación con los días de hospitalización 3 y 7 difiere entre pacientes fallecidos y no fallecidos hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue.</p>		
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--

## ANEXO 8: OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	TIPO	NATURALEZA	ESCALA	INDICADOR	MEDICIÓN
Edad	Tiempo de existencia del paciente desde el nacimiento hasta la fecha	Independiente	Cuantitativa	De razón	Años cumplidos	Años en números
Sexo	Condición orgánica que distingue al género masculino del femenino en los seres humanos.	Independiente	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Sexo consignado en el DNI	0 = Femenino 1 = Masculino
Recuento de leucocitos	Cantidad de leucocitos en la sangre tomado al ingreso, a los 3 días y a los 7 días	Independiente	Cuantitativa	De razón	Valor numérico en el resultado de laboratorio	K/uL
Recuento de linfocitos	Cantidad de linfocitos en la sangre tomado al ingreso, a los 3 días y a los 7 días.	Independiente	Cuantitativa	De razón	Valor numérico en el resultado de laboratorio	K/uL
Recuento de neutrófilos	Cantidad de neutrófilos en la sangre tomado al ingreso, a los 3 días y a los 7 días.	Independiente	Cuantitativa	De razón	Valor numérico en el resultado de laboratorio	K/uL
Recuento de hemoglobina	Cantidad de hemoglobina en la sangre tomado al ingreso, a los 3 días y a los 7 días.	Independiente	Cuantitativa	De razón	Valor numérico en el resultado de laboratorio	g/dL
Recuento de plaquetas	Cantidad de plaquetas en la sangre tomado al ingreso, a los 3 días y a los 7 días.	Independiente	Cuantitativa	De razón	Valor numérico en el resultado de laboratorio	K/uL
Índice neutrófilos-linfocitos (INL)	Índice neutrófilo-linfocito (INL) al ingreso, a los 3 días y a los 7 días.	Independiente	Cuantitativa	De razón	Valor numérico en el resultado de laboratorio	Valor de neutrófilo/ valor de linfocito
Recuento de Dímero D	Medida del dímero D en la sangre, que es un fragmento resultante de la degradación de fibrina, tomado al ingreso, a los 3 días y a los 7 días.	Independiente	Cuantitativa	De razón	Valor numérico en el resultado de laboratorio	ug/mL
Recuento de Proteína C Reactiva (PCR)	Es un reactante de fase aguda en los procesos inflamatorios, tomado al ingreso, a los 3 días y a los 7 días	Independiente	Cuantitativa	De razón	Valor numérico en el resultado de laboratorio	mg/L
Recuento de urea	Metabolito resultante de la degradación de las proteínas, tomado al ingreso, a los 3 días y a los 7 días	Independiente	Cuantitativa	De razón	Valor numérico en el resultado de laboratorio	mg/dL

Recuento de creatinina	Producto final del metabolismo de la creatina, será tomado al ingreso, a los 3 días y a los 7 días	Independiente	Cuantitativa	De razón	Valor numérico en el resultado de laboratorio	mg/L
Variación de leucocitos a los 3 días	Diferencia del valor hematológico leucocitos al tercer día y el basal.	Independiente	Cuantitativa	De razón	Valor numérico resultado de la diferencia de leucocitos al tercer día y el basal	K/uL
Variación de leucocitos a los 7 días	Diferencia del valor hematológico leucocitos al séptimo día y el basal.	Independiente	Cuantitativa	De razón	Valor numérico resultado de la diferencia de leucocitos del séptimo día y el basal	K/uL
Variación de linfocitos a los 3 días	Diferencia del valor hematológico linfocitos al tercer día y el basal.	Independiente	Cuantitativa	De razón	Valor numérico resultado de la diferencia de linfocitos al tercer día y el basal	K/uL
Variación de linfocitos a los 7 días	Diferencia del valor hematológico linfocitos al séptimo día y el basal.	Independiente	Cuantitativa	De razón	Valor numérico resultado de la diferencia de linfocitos del séptimo día y el basal	K/uL
Variación de neutrófilos a los 3 días	Diferencia del valor hematológico neutrófilos al tercer día y el basal.	Independiente	Cuantitativa	De razón	Valor numérico resultado de la diferencia de neutrófilos al tercer día y el basal	K/uL
Variación de neutrófilos a los 7 días	Diferencia del valor hematológico neutrófilos al séptimo día y el basal.	Independiente	Cuantitativa	De razón	Valor numérico resultado de la diferencia de neutrófilos del séptimo día y el basal	K/uL
Variación de hemoglobina a los 3 días	Diferencia del valor hematológico hemoglobina al tercer día y el basal.	Independiente	Cuantitativa	De razón	Valor numérico resultado de la diferencia de hemoglobina al tercer día y el basal	g/dL
Variación de hemoglobina a los 7 días	Diferencia del valor hematológico hemoglobina al séptimo día y el basal.	Independiente	Cuantitativa	De razón	Valor numérico resultado de la diferencia de hemoglobina del séptimo día y el basal	g/dL
Variación de plaquetas a los 3 días	Diferencia del valor hematológico plaquetas al tercer día y el basal.	Independiente	Cuantitativa	De razón	Valor numérico resultado de la diferencia de plaquetas al tercer día y el basal	K/uL
Variación de plaquetas a los 7 días	Diferencia del valor hematológico plaquetas al séptimo día y el basal.	Independiente	Cuantitativa	De razón	Valor numérico resultado de la diferencia de plaquetas del séptimo día y el basal	K/uL
Variación de INL a los 3 días	Diferencia del valor de INL al tercer día y el basal.	Independiente	Cuantitativa	De razón	Valor numérico resultado de la diferencia de INL al tercer día y el basal	Valor de neutrófilo/ valor de linfocito

Variación de INL a los 7 días	Diferencia del valor de INL al séptimo día y el basal.	Independiente	Cuantitativa	De razón	Valor numérico resultado de la diferencia de INL del séptimo día y el basal	Valor de neutrófilo/ valor de linfocito
Variación de dímero D a los 3 días	Diferencia del valor de dímero D al tercer día y el basal.	Independiente	Cuantitativa	De razón	Valor numérico resultado de la diferencia de dímero D al tercer día y el basal	ug/mL
Variación de dímero D a los 7 días	Diferencia del valor de dímero D al séptimo día y el basal.	Independiente	Cuantitativa	De razón	Valor numérico resultado de la diferencia de dímero D del séptimo día y el basal	ug/mL
Variación de PCR a los 3 días	Diferencia del valor de PCR al tercer día y el basal.	Independiente	Cuantitativa	De razón	Valor numérico resultado de la diferencia de PCR al tercer día y el basal	mg/L
Variación de PCR a los 7 días	Diferencia del valor de PCR al séptimo día y el basal.	Independiente	Cuantitativa	De razón	Valor numérico resultado de la diferencia de PCR del séptimo día y el basal	mg/L
Variación de urea a los 3 días	Diferencia del valor de urea al tercer día y el basal.	Independiente	Cuantitativa	De razón	Valor numérico resultado de la diferencia de urea al tercer día y el basal	mg/dL
Variación de urea a los 7 días	Diferencia del valor de urea al séptimo día y el basal.	Independiente	Cuantitativa	De razón	Valor numérico resultado de la diferencia de urea del séptimo día y el basal	mg/dL
Variación de creatinina a los 3 días	Diferencia del valor de creatinina al tercer día y el basal.	Independiente	Cuantitativa	De razón	Valor numérico resultado de la diferencia de creatinina al tercer día y el basal	mg/L
Variación de creatinina a los 7 días	Diferencia del valor de creatinina al séptimo día y el basal.	Independiente	Cuantitativa	De razón	Valor numérico resultado de la diferencia de creatinina del séptimo día y el basal	mg/L
Comorbilidades	Patologías concomitantes durante el tiempo de hospitalización por COVID-19	Independiente	Cualitativa	Nominal politómica	Patologías concomitantes durante el tiempo de hospitalización por COVID-19	HTA DM EPOC Dislipidemias Otros:
Mortalidad	Pacientes fallecidos por infección de COVID-19	Dependiente	Cualitativa	Nominal dicotómica	Estado de egreso	0 = No falleció 1 = Falleció

ANEXO 9: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS O INSTRUMENTOS  
UTILIZADOS

**FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

N° Historia Clínica:

Edad:

Sexo: M ( ) F ( )

Comorbilidades: HTA ( ) DM ( ) EPOC ( ) Dislipidemias ( ) Otros:

VARIABLE	Muestra 1	Fecha	Muestra 2	Fecha	Muestra 3	Fecha
LEUCOCITOS (10 <sup>3</sup> /L)						
LINFOCITOS (10 <sup>3</sup> /L)						
NEUTROFILOS (10 <sup>3</sup> /L)						
PLAQUETAS						
HEMOGLOBINA						
PCR						
DIMERO D						
UREA						
CREATININA						

Condición de egreso del paciente: Fallecido ( ) No fallecido ( )

ANEXO 10: BASES DE DATOS (EXCEL, SPSS), O EL LINK A SU BASE DE DATOS SUBIDA EN EL INICIB-URP.

[https://drive.google.com/drive/folders/1nz0\\_Hnuvmfj2QyrH6fd2vj3gPk20SHH\\_?usp=drive\\_lin](https://drive.google.com/drive/folders/1nz0_Hnuvmfj2QyrH6fd2vj3gPk20SHH_?usp=drive_lin)

## ANEXO 11: REPORTE DE ORIGINALIDAD DEL TURNITIN



### Recibo digital

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

La primera página de tus entregas se muestra abajo.

Autor de la entrega: Claudia Elizabeth Benavides Luyo  
Título del ejercicio: SUSTENTACIONES 2023  
Título de la entrega: VARIACIÓN DE PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS Y MORTALID...  
Nombre del archivo: Informe\_final\_de\_tesis.docx  
Tamaño del archivo: 7.93M  
Total páginas: 68  
Total de palabras: 16,646  
Total de caracteres: 93,452  
Fecha de entrega: 14-ago.-2023 10:50a. m. (UTC-0500)  
Identificador de la entre... 2145796888



Derechos de autor 2023 Turnitin. Todos los derechos reservados.



## Recibo digital

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

La primera página de tus entregas se muestra abajo.

Autor de la entrega: Annie Thalia Velasquez Manrique  
Título del ejercicio: SUSTENTACIONES 2023  
Título de la entrega: VARIACIÓN DE PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS Y MORTALID...  
Nombre del archivo: Informe\_final\_de\_tesis.docx  
Tamaño del archivo: 7.93M  
Total páginas: 68  
Total de palabras: 16,646  
Total de caracteres: 93,452  
Fecha de entrega: 14-ago.-2023 11:00a. m. (UTC-0500)  
Identificador de la entre... 2145800725



## VARIACIÓN DE PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS Y MORTALIDAD EN PACIENTES HOSPITALIZADOS POR COVID-19 EN EL HOSPITAL NACIONAL HIPÓLITO UNANUE EN EL PERIODO ABRIL A DICIEMBRE DEL 2020

### INFORME DE ORIGINALIDAD



### FUENTES PRIMARIAS

1	Submitted to Universidad Francisco de Vitoria Trabajo del estudiante	3%
2	repositorio.usmp.edu.pe Fuente de Internet	1%
3	repositorio.urp.edu.pe Fuente de Internet	1%
4	Submitted to Universidad Científica del Sur Trabajo del estudiante	1%
5	repositorio.unfv.edu.pe Fuente de Internet	1%
6	repositorio.unab.edu.pe Fuente de Internet	1%

Excluir citas      Activo  
Excluir bibliografía      Activo

Excluir coincidencias < 1%