

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSGRADO

**ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS EN SANGRE PERIFÉRICA EN
PACIENTES CON NEUMONÍA POR COVID-19
HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO 2021**

TESIS

PARA OPTAR

EL GRADO ACADÉMICO DE MAESTRO EN MEDICINA

PRESENTADA POR

RAFAEL MARTIN DE JESUS PICHARDO RODRIGUEZ

ASESOR

JOSEPH JESÚS SÁNCHEZ GAVIDIA

LIMA - PERÚ

2023



Reconocimiento - No comercial - Sin obra derivada

CC BY-NC-ND

El autor sólo permite que se pueda descargar esta obra y compartirla con otras personas, siempre que se reconozca su autoría, pero no se puede cambiar de ninguna manera ni se puede utilizar comercialmente.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSGRADO**

**ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS EN SANGRE PERIFÉRICA
EN PACIENTES CON NEUMONÍA POR COVID-19
HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO 2021**

TESIS

PARA OPTAR

EL GRADO ACADÉMICO DE MAESTRO EN MEDICINA

PRESENTADA POR

RAFAEL MARTIN DE JESUS PICHARDO RODRIGUEZ

ASESOR

MTRO. JOSEPH JESÚS SÁNCHEZ GAVIDIA

LIMA, PERÚ

2023

JURADO

Presidente: José Parodi García, doctor en Medicina

Miembro: Víctor Hinostroza Barrionuevo, magíster en Medicina con mención en Pediatría

Miembro: Karim Ugarte Rejavinsky, magíster en Bioquímica y Nutrición

A mi esposa e hijo, quienes son el motivo más importante de mi vida; a mis padres y hermanos, porque cada logro y parte de mí se las debo a ellos; a mis abuelos y tíos, que también son parte de cada éxito.

Al doctor Ruiz por su amistad, enseñanzas y ejemplo de profesional y ser humano; al doctor De La Cruz-Vargas, por su impulso constante y confianza en mí para lograr este éxito; y, finalmente, al doctor César Naquira Velarde y doctora Frida Naquira Velarde, a quienes les debo las enseñanzas y mi primer paso profesional, y a quienes llevo siempre en mi corazón

AGRADECIMIENTOS

Al Joseph Jesús Sánchez Gavidia, maestro en Ciencias Básicas Médicas con mención en Farmacología, por su paciencia y excelente asesoría para poder llevar a cabo la presente tesis.

ÍNDICE

	Págs.
Portada	i
Jurado	ii
Dedicatoria	iii
Agradecimientos	iv
Índice	v
Resumen	vi
Abstract	vii
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO TEÓRICO	6
III. METODOLOGÍA	18
IV. RESULTADOS	22
V. DISCUSIÓN	26
VI. CONCLUSIONES	34
VII. RECOMENDACIONES	35
FUENTES DE INFORMACIÓN	36
ANEXOS	46

RESUMEN

Objetivo: Determinar las alteraciones hematológicas en sangre periférica en pacientes con diagnósticos de neumonía por SARS-CoV-2 atendidos en un hospital de referencia en Perú. **Métodos:** Estudio observacional descriptivo transversal retrospectivo que consistió en la búsqueda de alteraciones hematológicas en el hemograma y perfil de coagulación pacientes con diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2 hospitalizados en salas especializadas en el Hospital Nacional Dos de Mayo, Lima-Perú, entre los meses de enero a mayo del año 2021. Los datos fueron obtenidos a partir de las historias clínicas. Se realizaron pruebas de análisis descriptivo para las variables cuantitativas y cualitativas. Los datos fueron procesados en R mediante la interfaz gráfica JAMOVI versión 1.8.1. **Resultados:** Se incluyeron a un total de 320 pacientes. Predominaron los varones (61 %) y la mediana de edad fue de 51 años (44 a 65). La comorbilidad más frecuente fue la obesidad (24 %) y el 95 % de los casos tuvieron COVID-19 moderados. Las alteraciones más frecuentes a nivel del hemograma fueron IDE elevado (53 %), seguido por linfopenia (46 %), leucocitosis (45 %), anemia (20 %) y trombocitosis (11%). A nivel del perfil de coagulación fueron hiperfibrinogenemia (93 %), seguido por TP elevado (46 %) y TTPA elevado (12 %). **Conclusión:** Las alteraciones hematológicas encontradas fueron la hiperfibrinogenemia, IDE elevado, linfopenia, TP elevado, leucocitosis y anemia.

Palabras clave: COVID-19; SARS-CoV-2; Recuento de células sanguíneas; pruebas de coagulación sanguínea (Fuente: DeCS-BIREME)

ABSTRACT

Objective: To determine the hematological alterations in peripheral blood in patients diagnosed with SARS-COV-2 pneumonia treated at a reference hospital in Peru.

Methods: Retrospective cross-sectional observational study that consisted of the search for hematological alterations in the blood count and coagulation profile in patients diagnosed with SARS-COV-2 pneumonia hospitalized in specialized wards at the "Dos de Mayo" national hospital, Lima-Peru. , between the months of January to May of the year 2021. The data were obtained from the medical records. Descriptive analysis tests were performed for quantitative and qualitative variables. The data was processed in R using the graphical interface JAMOVI version 1.8.1.

Results: A total of 320 patients were included. Males predominated (61%) and the median age was 51 years (44 to 65). The most frequent comorbidity was obesity (24%) and 95% of cases had moderate COVID-19. The most frequent alterations at the level of the blood count were: elevated SDI (53%), followed by lymphopenia (46%), leukocytosis (45%), anemia (20%) and thrombocytosis (11%). At the coagulation profile level, they were: hyperfibrinogenemia (93%), followed by elevated PT (46%) and elevated APTT (12%). **Conclusion:** The hematological alterations found were hyperfibrinogenemia, elevated SDI, lymphopenia, elevated PT, leukocytosis, and anemia.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; Blood Cell Count; Blood Coagulation Tests
(Source: MESH)

NOMBRE DEL TRABAJO

ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS EN SANGRE PERIFÉRICA EN PACIENTES CON NEUMONÍA POR COVID-19 HOSPITAL NAC

AUTOR

RAFAEL MARTIN DE JESUS PICHARDO RODRIGUEZ

RECuento DE PALABRAS

13191 Words

RECuento DE CARACTERES

72733 Characters

RECuento DE PÁGINAS

60 Pages

TAMAÑO DEL ARCHIVO

1.9MB

FECHA DE ENTREGA

Jun 23, 2023 8:32 AM GMT-5

FECHA DEL INFORME

Jun 23, 2023 8:33 AM GMT-5

● **9% de similitud general**

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

- 8% Base de datos de Internet
- Base de datos de Crossref
- 4% Base de datos de publicaciones
- Base de datos de contenido publicado de Crossref

● **Excluir del Reporte de Similitud**

- Base de datos de trabajos entregados
- Material citado
- Coincidencia baja (menos de 10 palabras)
- Material bibliográfico
- Material citado

I. INTRODUCCIÓN

1.1 Descripción de la situación problemática

En el contexto de la pandemia, la infección por el coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) que origina la enfermedad por el nuevo coronavirus 2019 (COVID-19), es una afección multisistémica y catastrófica que ha ocasionado una crisis sanitaria mundial que alcanza a diversos países del mundo, Latinoamérica fue uno de los más golpeados actualmente, encontrándose al Perú en cuarto lugar con un mayor número de infectados (1–3).

El COVID-19 conlleva a complicaciones catastróficas como síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), neumonía grave, eventos cardíacos agudos (infarto agudo de miocardio entre otros) e isquémicos (accidente cerebrovascular entre otros) relacionados con el estado protrombótico (4). Si bien, el sistema respiratorio es el más afectado, también la disfunción de otros sistemas ha sido asociada a esta patología, destacando la cardiovascular, gastrointestinal, endotelial, hematopoyético, hemostático entre otros, donde este virus ha podido ser identificado (2,5).

La alteración del sistema hemostático y hematopoyético no ha sido muy descrita en nuestra población. Se postula que a nivel de sangre periférica, las alteraciones posiblemente estén asociadas a un daño a nivel medular, debido a que en los extendidos de lámina periférica se hallan linfocitos reactivos con características plasmocitoides, así como alteraciones en los granulocitos como hipergranulación, hiposegmentación e hipercondensación nuclear, así como hipersegmentación (5). A nivel plaquetaria las alteraciones son heterogéneas, observándose tanto una reducción en el número de plaquetas así como un aumento del mismo (5). A nivel hemostático, se postula que la disfunción de la célula endotelial (ce) da como resultado en la liberación de interleucinas (IL), la más importante es la IL-6, que es una potente molécula proinflamatoria que induce la expresión del factor tisular en las ce y monocitos, así como la síntesis de fibrinógeno, incremento de la producción plaquetaria y liberación del factor Von Willebrand (5). La circulación de trombina libre y una alteración de los anticoagulantes naturales, conllevan a un estado hipercoagulable, se observa agregación a nivel de la micro y macrovasculatura, y secundaria activación de una condición hiperfibrinolítica en estadios tardíos de la

infección (5).

En un estudio retrospectivo realizado por Mo Yang et al. (1), en 633 pacientes con diagnóstico de COVID-19 atendidos en un hospital de Wuhan en China, encuentran que los cambios hematológicos son comunes y que en la etapa inicial de la enfermedad se caracteriza principalmente por linfopenia, trombocitopenia, y en la etapa tardía se encuentra linfopenia más severa, incluso elevación de neutrófilos y coagulopatía. En otro estudio realizado por Asghar et al. (6), encuentran que los afectados presentan leucocitosis, neutrofilia y linfopenia. Reportándose hallazgos similares en otros estudios (7,8). A esto se suman los resultados de una revisión sistemática con metaanálisis publicado por Asghar et al. (9), en la que se incluyeron a un total de 23 artículos, encontrándose que los pacientes desarrollan trombocitopenia y leucopenia, así como elevación del tiempo de protrombina (TP), Dímero D, e hiperfibrinogenemia.

Por otro lado, también se ha podido observar que estas alteración pueden predecir el curso de la enfermedad como lo hallado en un estudio realizado en 5 hospitales de Wuhan en China, encontrándose que altos niveles de Dímero D al ingreso, así como los cambios dinámicos de covariables como nivel de fibrinógeno sérico y plaquetas, se correlacionaron con incremento del riesgo de muerte (8).

En el Perú, la evidencia es limitada. En un estudio publicado por Acosta et al. (10), se reporta que las alteraciones más frecuentes fueron leucocitosis y linfopenia, no comunicándose hallazgos a nivel del sistema hemostático. Por otro lado, en una prepublicación realizada por Vences et al. (11), en un hospital de referencia del seguro social en 813 participantes, las alteraciones hematológicas más frecuentes fueron elevación del Dímero D, hiperfibrinogenemia, linfopenia y leucocitosis. No se encontró prolongación de los tiempos de coagulación como el TP y tromboplastina activada (TTPA). Además, se reportó que niveles del Dímero D >: 1 µg/mg, linfopenia severa y leucopenia, se asociaron a una mayor mortalidad.

Si bien los datos publicados son relevantes, esto es discordante a lo observado en nuestra práctica diaria, posiblemente debido a una mutación del virus en la segunda ola o características diferentes de nuestra población. Es importante detallar que, en estos dos estudios peruanos, todavía hay una falta de información de parámetros

hematológicos que son relevantes, para el especialista, conocerlas, ya que es el encargado de decidir la realización de estudios invasivos (aspirado o biopsia de médula ósea) o inicio de tratamiento inmunosupresor, por eso es necesario la realización del estudio en nuestro centro para conocer las alteraciones del sistema hematopoyético y hemostático, generar hipótesis de causalidad para nuevas investigaciones y así brindar mejores recomendaciones basados en evidencia al momento de abordar a estos pacientes. Motivo por el que nos preguntamos:

1.2 Problema de investigación

¿Cuáles son las alteraciones hematológicas en sangre periférica en pacientes con diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2 atendidos en el Hospital Nacional Dos de Mayo entre los meses de enero a mayo del año 2021?

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo general

Determinar las alteraciones hematológicas en sangre periférica en pacientes con diagnósticos de neumonía por SARS-CoV-2 atendidos en un hospital de referencia en Perú.

1.3.2 Objetivos específicos

Determinar las alteraciones en el hemograma en los pacientes con diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2.

Determinar las alteraciones del perfil de coagulación en los pacientes con diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2.

1.4 Justificación

1.4.1 Importancia de la investigación

La infección por SARS-CoV-2 es una patología multisistémica que compromete a diversos órganos, entre ellos al sistema hematopoyético y hemostático (4). Con base en los reportes de las necropsias, estas alteraciones se originan producto de

un daño a nivel medular que afecta a los precursores hematopoyéticos, así como el sistema endotelial, fundamentando la aparición de citopenias, así como alteración en el perfil de coagulación (12,13). Diferentes reportes realizados en diferentes partes del mundo, muestran evidencia acerca de la aparición de alteraciones tanto en el hemograma así como en el perfil de coagulación, y su asociación a eventos relevantes como mortalidad entre otros (6,7). Entre las alteraciones más frecuentes reportadas se encuentra la linfopenia, leucocitosis, prolongación del TP e hiperfibrinogenemia (6,7). Durante la primera y segunda ola, como servicio de hematología del Hospital Nacional “Dos de Mayo”, hemos observado alteraciones tanto a nivel hemostático, así como en el hemograma como la prolongación del TP, hiperfibrinogenemia, linfopenia y en menor frecuencia plaquetopenia, que consideramos son importantes para decidir una intervención diagnóstica como un aspirado de medula ósea y tratamiento específico, además, podrían tener relevancia pronóstica en relación a desenlaces importantes como mortalidad. Sin embargo, no contamos con una descripción detallada y fundamentada de estas manifestaciones hematológicas en los pacientes de nuestro hospital. Es importante establecer una primera aproximación de la que se derivará posteriormente hipótesis causales a ser confirmadas en relación al diagnóstico y pronóstico. Por ello, es importante conocer sus características en nuestra población para brindar, en un futuro, mejores intervenciones y mejorar su pronóstico.

1.4.2 Viabilidad de la investigación

El hospital Nacional Dos de Mayo fue declarado como uno COVID-19, en el año 2020, y se especializó en el manejo de esta patología en todos sus niveles. Cuenta con un amplio registro clínico; además, se tiene acceso a la información clínica (historias) parte de archivos y apoyo de la Oficina de Apoyo a la Docencia e Investigación, lo que hace factible y viable el presente estudio.

1.5 Limitaciones del estudio

La limitación más importante del presente estudio fue el uso de datos que ya han sido recolectados previamente y registrados en las historias clínicas por los médicos

tratantes; sin embargo, la objetividad de las variables a analizar en la presente investigación fortalece su medición y con ello la validez de nuestros resultados. Además, estos serán solo aplicables a pacientes hospitalizados, ya que su extrapolación es limitada a casos ambulatorios, menores de 18 años y extranjeros.

II. MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes de la investigación

Vences et al., en un estudio cohorte prospectiva buscaron determinar los factores asociados a la mortalidad de adultos hospitalizados por COVID-19 en 813 pacientes mayores de 18 años hospitalizados con infección confirmada. Se encontró que, por cada 10 años de aumento en la edad, el riesgo de morir aumentaba en un 32 % (riesgo relativo [RR]: 1,32; intervalo de confianza al 95 % [IC-95 %]: 1,25 a 1,38). Aquellos que requirieron ingreso en la unidad de cuidado intensivos (UCI) y ventilación mecánica tuvieron 1,39 (IC-95 %: 1,13 a 1,69) y 1,97 (IC-95 %: 1,69 a 2,29) veces el riesgo de morir en comparación con los que no lo hicieron. Entre las alteraciones hematológicas asociadas a mortalidad, estuvieron la linfopenia severa, dímero D elevado y leucocitosis. Se concluyó que una alta tasa de mortalidad en pacientes hospitalizados está asociada a mayor edad, marcadores inflamatorios y hematológicos alterados y compromiso respiratorio más severo (11).

Acosta et al., encuentran que las alteraciones más frecuentes fueron leucocitosis y linfopenia, no se comunicaron hallazgos a nivel del sistema hemostático (10).

Asghar et al., en una revisión sistemática con metaanálisis evaluaron los cambios hematológicos observados en la infección por COVID-19 y su asociación con la severidad de la enfermedad. Se identificó 84 artículos, seleccionándose finalmente solo 23 artículos. Se encontró que en los casos de COVID-19 grave, la diferencia media ponderada del recuento de plaquetas fue de $23,85 \times 10^9$ /litro (IC-95%: $-35,18$ a $-9,53$), en comparación con la población general. La diferencia de medias ponderada del tiempo de protrombina, Dímero D y fibrinógeno en el grupo de COVID-19 grave fue mayor en 1,92 segundos (IC-95 %: 0,01 a 3,84), 6,23 mg/litro (IC-95 %: 0,11 a 12,36) y 1,88 g/litro (IC-95 %: 1,18 a 2,48) respectivamente. El Dímero D estaba elevado en el 80 % del total, concluyéndose que los afectados por COVID-19 presentan trombocitopenia significativa, leucopenia junto con Dímero D elevado, fibrinógeno y tiempo de protrombina (9). Asghar et al., en un estudio retrospectivo investigaron sobre el rendimiento de los parámetros hematológicos para predecir el pronóstico y la mortalidad por COVID-

19. Se encontró que, en comparación a los pacientes de la UCI, hubo diferencias significativas en la hemoglobina media ($P=0,003$), el recuento total de leucocitos ($P=0,001$), el recuento absoluto de neutrófilos y linfocitos ($P<0,001$), recuento absoluto de monocitos ($P=0,019$), proporción de neutrófilos a linfocitos (NLR) y proporción de linfocitos a monocitos ($P<0,001$), proporción de plaquetas a linfocitos (PLR) y niveles de proteína C reactiva (CRP) ($P<0,001$). Se elaboró una curva característica operativa del receptor (ROC) así como el área bajo la curva (AUC) y valor predictivo positivo (VPP) obtenida para los parámetros anteriores mostrando que el NLR (AUC: 0,841, VPP: 83,6 %) y PLR (AUC: 0,703, VPP: 81,8 %) para pacientes de UCI, mientras que NLR (AUC: 0,860, VPP: 91,1 %) y PLR (AUC: 0,677, VPP: 87,5 %) para los fallecidos tuvo una precisión significativa para predecir la gravedad de la enfermedad en comparación con los supervivientes. Concluyéndose que marcadores inflamatorios y los índices hematológicos son una buena guía para predecir la gravedad y el resultado de la enfermedad por coronavirus (6).

Mo Yang et al., en una serie de casos describieron las alteraciones hematológicas causadas por el SARS-CoV-2. Se encontró que en comparación con los sobrevivientes, los fallecidos presentaban un recuento de glóbulos blancos más alto ($11,7 \times 10^9/L$ [RIQ: 8,4 a 15,6]), recuento de neutrófilos ($10,8 \times 10^9/L$ [RIQ: 7,8 a 13,9]), recuento de neutrófilos/linfocitos recuento (20,5 [RIQ: 12,4-34,2]), tiempo de tromboplastina parcial activada (36,8 segundos [RIQ: 31,3-42,3]), tiempo de protrombina (RIQ: 14,7 a 19,7), nivel de Dímero D (4,6 mg/L [RIQ: 1.0 a 7.8]), proteína C reactiva (111.8 mg/L (RIQ, 53.1 a 196.6) y recuento bajo de linfocitos ($0.5 \times 10^9/L$ [RIQ: 0.3 a 0.7]). Concluyéndose que los cambios hematológicos son frecuentes en los pacientes con COVID-19. La etapa inicial de la enfermedad se caracteriza principalmente por linfopenia, trombocitopenia y la etapa tardía puede caracterizarse por linfopenia más grave, incluso elevación de neutrófilos, proteína C reactiva elevada y trastorno de coagulación grave (1).

Li et al., en un estudio observacional evaluaron las covariables demográficas, hematológicas y bioquímicas en 1449 sujetos hospitalizados por COVID-19 en cinco hospitales de Wuhan. Se encontró que el dímero D basal (Odds Ratio [OR]:

3,18 [IC-95%: 1,48, 6,82]; P=0,003) se correlacionó con un mayor riesgo de muerte. También se encontraron cambios dinámicos en cuatro covariables: fibrinógeno (OR: 6,45 [IC-95%: 1,31, 31,69]; P : 0,022), plaquetas (OR: 0,95 [IC-95 %: 0,90-0,99]; P: 0,029), proteína C reactiva (OR:1,09 [IC-95 %: 1,01, 1,18]; P=0,037) y lactato deshidrogenasa (LDH) (OR: 1,03 [IC-95 %: 1,01, 1,06]; P=0,007) se correlacionaron con un mayor riesgo de muerte, concluyéndose que el Dímero D basal alto y las covariables dinámicas de fibrinógeno, plaquetas, PCR y LDH, y podrían ayudar a los médicos a identificar y dar tratamiento a sujetos con mal pronóstico (8).

Liao et al., en un estudio cohorte retrospectiva exploraron las características hematológicas y los factores de riesgo asociados a severidad y muerte por COVID-19 en un hospital de Wuhan. En el análisis multivariados, la muerte se asoció con un aumento de la proporción de neutrófilos/linfocitos ($\geq 9,13$; OR: 5,39 [IC 95 %: 1,70–17,13], p=0,0042), trombocitopenia (plaquetas recuento $<100 \times 10^9/L$; OR: 8,33 [IC-95 %: 2,56–27,15], p=0,00045), tiempo de protrombina prolongado ($>16s$; OR: 4,94 [IC-95%: 1,50–16,25] , p=0,0094) y aumento del dímero D ($>2 \text{ mg/L}$; OR: 4,41 [IC-95%: 1,06–18,30], p=0,041), concluyéndose que los análisis de sangre rápidos, que incluyen el recuento de plaquetas, el tiempo de protrombina, el dímero D y la proporción de neutrófilos a linfocitos, pueden ayudar a los médicos a evaluar la gravedad y muerte de los afectados por COVID-19 (7).

Kantri et al., en un estudio retrospectivo presentaron y describieron las características clínicas y biológicas en la región mediterránea del norte de África de la COVID-19. Se encontró que la alteración en los siguientes parámetro: glóbulos blancos, neutrófilos, linfocitos, proteína C reactiva, procalcitonina, Dímeros D estuvieron asociadas a la progresión de un cuadro severo, recomendándose que los médicos deben monitorizar de cerca los parámetros biológicos identificados en el presente estudio y realizar análisis inmunológicos y genéticos (14).

Zangh et al., en una revisión sistemática con metaanálisis investigaron el papel de la disfunción de la coagulación en la gravedad de la progresión del COVID-19

encontrando que los casos severos mostraron niveles más altos de dímero D, tiempo de protrombina y fibrinógeno que aquellos con casos leves, sin embargo, los niveles de plaquetas y el tiempo de tromboplastina parcial activada no difirieron. Se concluyó que el estado hipercoagulable se asocia con la gravedad de los síntomas de la COVID-19 y que los valores de dímero D, tiempo de protrombina y fibrinogeno son los principales parámetros que deben considerarse al evaluar la coagulopatía (15).

Ng et al., presentaron de un caso de SARS-CoV-1 complicado por trombosis de la arteria pulmonar manifiesta y asociado con tiempo de protrombina prolongado, tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado, dímero D elevado y empeoramiento de la trombocitopenia (16).

Wong et al., en un análisis retrospectivo de 157 infectados con SARS-CoV-1 reveló la presencia de trombocitopenia (55 %) con recuento de plaquetas más bajo una semana después del inicio de los síntomas, trombocitosis reactiva (49%) con un pico durante la tercera semana (mediana= 17 días) y tiempo prolongado de tromboplastina parcial activada (63 %) durante las dos primeras semanas (17).

Yang et al., encontraron un aumento de los niveles de trombopoyetina en pacientes con SARS-CoV-1 en la fase de convalecencia en comparación con los controles normales (290 ± 53 pg/ml frente a 228 ± 17 pg/ml, respectivamente) con un aumento concomitante en el recuento de plaquetas (18).

Lee et al., describieron una cohorte de 156 trabajadores de la salud, estudiantes de medicina y miembros de la familia infectados por SARS-CoV-1 y reportaron altas tasas de trombocitopenia (44,8 %), tiempo prolongado de tromboplastina parcial activada (42,8 %) y dímero D elevado (45,0 %). Sin embargo, no se asociaron con ingreso o muerte en la unidad de cuidados intensivos (19).

Chen et al., en el desarrollo y validación de un modelo predictivo, determinaron que el valor clínico del recuento plaquetario bajo, en un modelo de diagnóstico que incluyó trombocitopenia (además de mialgia, fiebre, diarrea, rinorrea/dolor de garganta y linfopenia), pudo detectar eficazmente el SARS-CoV-1 con 100% de sensibilidad y 86,3 % especificidad (20).

Hwang et al., en un estudio retrospectivo encontraron un recuento de plaquetas

relativamente más bajo en infectados por el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) en comparación con los controles negativos (21). Águila-Gordo et al., presentaron la evolución del COVID-19 en adultos mayores en relación con la mortalidad y determinaron factores pronósticos en un Hospital General Universitario de Ciudad Real. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los recuentos de leucocitos y linfocitos, así como niveles de dímero D más altos en los que fallecieron en comparación a los sobrevivientes (22).

Domingos Corrêa et al., realizaron una evaluación longitudinal del perfil de coagulación en aquellos ingresados a UCI por COVID-19. Se midieron pruebas de coagulación convencional, tromboelastometría rotacional (ROTEM), función plaquetaria, fibrinólisis, antitrombina, proteína C y S en los días 0, 1, 3, 7 y 14. Según la mediana de la puntuación SOFA máxima total, los pacientes se dividieron en dos grupos: $SOFA \leq 10$ y $SOFA > 10$. Se incluyeron a 30 participantes y durante el periodo de estudio, los valores del TTPA, TP e INR permanecieron sin cambios. El fibrinógeno se incrementó en ambos grupos. Además, los niveles plasmáticos de dímero D fueron más altos que el rango de referencia normal en ambos grupos. Concluyéndose que el COVID-19 puede producir un estado de hipercoagulabilidad y que está estrechamente relacionado con la severidad de la infección(23).

Pascual Gómez et al., identificaron biomarcadores que fueron dosados durante la primera analítica a la admisión hospitalaria para poder estratificar el riesgo de muerte asociado al COVID-19. Se incluyeron a 163 pacientes con sospecha de COVID-19, encontrando que los leucocitos totales $>11\ 000\ \text{cel}/\text{mm}^3$ (OR ajustada=2,649, IC-95%: 0,879-7,981 $p=0,083$) se asociaron a una mayor mortalidad por COVID-19 (24).

Suleyman et al., caracterizaron el perfil clínico y los desenlaces de la COVID-19 en el Sistema de Salud Henry Ford en el sureste de Michigan durante la fase inicial del brote. El conteo absoluto de leucocitos fue mayor en los que requirieron hospitalización en comparación a aquellos que fueron dados de alta y de manera contraria, el conteo de linfocitos fue menor en los que requirieron admisión

hospitalaria. Los resultados fueron estadísticamente significativos ($p=0.03$)(25). Davide Ferrari et al., analizaron los niveles plasmáticos de glóbulos blancos, plaquetas, proteína C reactiva, aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa, γ -glutamil transpeptidasa, fosfatasa alcalina y lactato deshidrogenasa en urgencias del Hospital San Raffaele (Milán, Italia). Los recuentos celulares obtenidos en el hemograma (Leucocitos, neutrófilos, linfocitos, monocitos, eosinófilos, basófilos y plaquetas) en los afectados por la COVID-19 en comparación con controles sanos fueron relativamente más bajos siendo esta diferencia estadísticamente significativa para cada uno de los recuentos celulares (26).

2.2 Bases teóricas

El COVID-19 es una enfermedad emergente que se está propagando rápidamente en todo el mundo y amenaza la bioseguridad de todos los países (27,28). En diciembre del año 2019, se produjo un brote causado por el SARS-CoV-2 en Wuhan, China, y ha infectado rápidamente a personas en todo el mundo (29). Se presenta con manifestaciones clínicas complicadas, desde síntomas similares a los de la gripe hasta insuficiencia orgánica múltiple y muerte, casi el 20% de los pacientes evolucionan a un cuadro crítico, con una alta mortalidad que oscila entre el 8,1% y el 33% (29). Es el primer coronavirus en distribuirse ampliamente, la OMS lo declaró como una pandemia el 11 de marzo del año 2020 (11). Aproximadamente, el 6 de marzo del año 2020, se confirmó el primer caso en Perú de esta enfermedad. Las condiciones de nuestro sistema sanitario, económico y social han hecho que esta enfermedad se propague rápidamente y origine un colapso del sistema de salud (11). Los coronavirus son virus de ARN de sentido positivo no segmentados y envueltos que pertenecen a la familia Coronaviridae y al orden Nidovirales y se distribuyen ampliamente en humanos y otros mamíferos (29–32). El genoma está rodeado por una cápside helicoidal y una envoltura de lipoproteínas que contienen varias espículas de glicoproteína que juntas da al virus una apariencia de corona. De ahí proviene la palabra "corona" que, en latín, significa corona (33). Aunque la mayoría

de las infecciones por coronavirus humanos son leves, las epidemias de los dos betacoronavirus, el síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus (SARS-CoV) y el MERS-CoV, han causado más de 10000 casos acumulados en las últimas dos décadas, con tasas de mortalidad del 10 % para el SARS-CoV y 37 % para MERS-CoV respectivamente (29–32). Aunque está bien documentado que COVID-19 se manifiesta principalmente como una infección del tracto respiratorio, los datos emergentes indican que debe considerarse como una enfermedad sistémica que involucra múltiples sistemas, incluidos el cardiovascular, respiratorio, gastrointestinal, neurológico, hematopoyético e inmunológico (2,34–36).

En la mayoría de los casos, la infección por SARS-CoV-2 es asintomática y, en ese caso, la persona no necesitará asistencia médica (aproximadamente un 80%) (31,37). Sin embargo, los asintomáticos son una fuente importante de propagación de coronavirus, quienes, a medida que continúan con sus actividades diarias normales, pueden transmitir el virus a sus contactos (31,37).

Durante el período de incubación, que suele oscilar entre 1 y 14 días, y durante la fase inicial de la enfermedad, cuando hay síntomas inespecíficos, los recuentos de leucocitos y linfocitos en sangre periférica son normales o están ligeramente reducidos (2). Aunque los síntomas primarios en las personas infectadas con COVID-19 son respiratorios, hay informes cada vez mayores de síntomas relacionados con el tracto gastrointestinal (9). Los síntomas notificados con más frecuencia son fiebre, tos seca, disnea y fatiga (33). Los síntomas no respiratorios (por ejemplo, diarrea, náuseas, vómitos, dolor de cabeza y dolor muscular) suelen ser poco frecuentes (33). Después de la viremia, el SARS-CoV-2 afecta principalmente a los tejidos que expresan altos niveles de enzima convertidora de la angiotensina 2 (ECA-2) siendo este su principal receptor, incluidos los pulmones, el corazón y el tracto gastrointestinal (38). Aproximadamente entre 7 a 14 días desde el inicio de los síntomas iniciales, hay un aumento en las manifestaciones clínicas de la enfermedad (2). Esto ocurre con un aumento sistémico pronunciado de mediadores inflamatorios y citocinas, que incluso pueden caracterizarse como una "tormenta de citocinas" (36,38). En este punto, se hace evidente una linfopenia significativa. Aunque es necesaria una investigación más profunda sobre la etiología subyacente, varios

factores pueden contribuir a la linfopenia asociada a COVID-19 (2). Se ha demostrado que los linfocitos expresan el receptor de angiotensina tipo 2 (RECA-2) en su superficie 9; por lo tanto, el SARS-CoV-2 puede infectar directamente esas células y, en última instancia, provocar su lisis (2). Además, la tormenta de citocinas se caracteriza por niveles marcadamente elevados de interleucinas (IL) (principalmente IL-6, IL-2, IL-7, factor estimulante de colonias de granulocitos, proteína 10 inducible por interferón- γ , MCP-1, MIP1-a) y necrosis tumoral factor (TNF)-alfa, que puede promover la apoptosis de los linfocitos (39–41). La activación sustancial de las citocinas también puede estar asociada con la atrofia de los órganos linfoides, incluido el bazo, y deteriora aún más el recambio de linfocitos (42). La acidosis por ácido láctico coexistente, que puede ser más prominente entre los pacientes con cáncer que tienen un mayor riesgo de complicaciones por la COVID-19, también puede inhibir la proliferación de linfocitos (43).

Las alteraciones en los parámetros hematológicos han ganado más atención con base en reportes de trombocitopenia, transporte de oxígeno alterado y estado de hipercoagulabilidad en los pacientes infectados (9). Estos parámetros varían en función a la severidad de la enfermedad, alterándose con mayor frecuencia en pacientes con una enfermedad más severa. En pacientes con infección por SARS-CoV-2, se encontró que de los parámetros hematológicos y de coagulación como el recuento de neutrófilos, recuento de linfocitos, proporción de neutrófilos a linfocitos, tiempo de protrombina, dímero D, productos de degradación de fibrina, proteína C reactiva y lactato deshidrogenasa (todos $P < 0,0001$), y el recuento de glóbulos blancos, IL-10 y ferritina sérica ($P < 0,05$) fueron significativamente diferentes en todas las comparaciones (40). Los recuentos de eosinófilos y plaquetas fueron significativamente más bajos en los pacientes con enfermedad crítica que en aquellos con enfermedad grave ($P < 0,0001$) (40). Se registró trombocitopenia (recuento de plaquetas $< 100 \times 10^9$ células/L) en 42 (49 %) de 86 pacientes con enfermedad crítica, que es una frecuencia significativamente más alta que en pacientes con severa y moderada enfermedad (40).

Similares alteraciones han sido objetivadas en otras infecciones por otros coronavirus. Se ha reportado linfopenia (69,6-100 %) y trombocitopenia (20-55 %) en

pacientes con infecciones por SARS-CoV-1 (44). En otros reportes, las frecuencias de alteraciones hematológicas en infecciones por MERS fueron los siguientes: linfopenia (44 a 60 %) y trombocitopenia (31 a 40 %) (44). Varios estudios encontraron anomalías de la coagulación (niveles elevados de dímero D y protrombina elevada). tiempo) después de las infecciones por SARS-CoV-1 y MERS (44). Por ejemplo, el 45 % de los pacientes con SARS-CoV-1 tenían niveles elevados de dímero D (44). Se han informado trombosis de venas profundas y multiorgánicas (incluyendo pulmonares y bronquiales) en estudios de autopsias de infecciones por SARS-CoV-1 (44). Se reportó coagulación intravascular diseminada (CID) inducida por síndrome respiratorio en casos mortales (44). Cabe señalar que las anomalías de la coagulación son una característica de los coronavirus humanos que causan manifestaciones respiratorias graves y no de todos los coronavirus humanos. Y de la misma forma, otras infecciones virales como la gripe, la varicela, el dengue, virus de la inmunodeficiencia humana adquirida, también producen cambios hematológicos (33).

Las alteraciones analíticas, en particular los cambios hematológicos, permiten comprobar el estado de la infección por SARS-CoV-2, ya que el sistema hematopoyético y la hemostasia sufren impactos significativos durante la evolución de COVID-19 (45). En la tabla 1 se resumen las alteraciones tanto en parámetros del

Tabla 1. Resumen de los parámetros hematológicos alterados durante la infección por SARS-COV-2

Parámetros hematológicos	Anormalidad
Hemoglobina	Reducido
Leucocitos	Reducido o incrementado
Linfocitos	Reducido
Plaquetas	Reducido o incrementado
Neutrófilos	Reducido o incrementado
Tiempo de protrombina	Incrementado
Tiempo de tromboplastina activada	Incrementado

Fibrinógeno	Incrementado
Dímero D	Incrementado

hemograma como del perfil de coagulación.

Entre los cambios a nivel medular que origina la infección por SARS-CoV-2, se ha observado hemofagocitosis en los aspirados de médula ósea de tres pacientes graves con COVID-19 (44). Hubo un aumento de megacariocitos pleomórficos, células plasmáticas, macrófagos y hemofagocitosis. En otro estudio encontraron un mayor número de megacariocitos en la médula ósea, y la morfología apuntaba a la producción activa de plaquetas (44). También se identificaron viriones en los megacariocitos de la médula ósea mediante microscopía electrónica (44). Por otro lado, a nivel hemostático, se ha reportado coagulopatía asociada al COVID-19, se ha observado niveles elevados de dímero D y tiempos de protrombina aumentados en comparación con los controles (44). Los pacientes con enfermedad grave tenían niveles más altos que aquellos con enfermedad no grave y, por lo tanto, pueden servir como predictores para identificar pacientes severos que requieran una intervención terapéutica temprana (44). En un estudio se encontró que un nivel elevado de Dímero D al ingreso pudo predecir la mortalidad hospitalaria en pacientes con COVID-19 (44). De la misma manera, se han observado tasas de trombosis de tres a seis veces más altas en pacientes con COVID-19 (44). Se postula que la hipoxia jugaría un papel importante en la generación de trombosis en los pacientes infectados con enfermedad severa (5).

Las complicaciones trombóticas se observan en aproximadamente el 25-31 % de los pacientes con COVID-19 admitidos en UCI (44). Asimismo, se estudió el momento de aparición del tromboembolismo arterial y venoso, encontrando que el 50 % se detectaba dentro de las 24 horas posteriores al ingreso hospitalario (44). Por otro lado, detectaron TEV en el 20 % de los pacientes de UCI versus el 3,3 % de los pacientes con COVID-19 no severos (44). En una cohorte prospectiva, informaron una variedad de complicaciones trombóticas en el 42,7 % de los pacientes con COVID-19 (44). Incluso con el uso de anticoagulación, los pacientes con SDRA

desarrollaron complicaciones trombóticas potencialmente mortales, lo que sugiere la necesidad de refinamientos adicionales de los regímenes de anticoagulación (44). En otro estudio retrospectivo, el tiempo de protrombina, el dímero D y los productos de degradación de fibrina, medidos al ingreso hospitalario, fueron más altos en los fallecidos que en los sobrevivientes, respectivamente (33). En un estudio en China se encontró que, en el ingreso hospitalario, el hemograma mostró leucopenia en un 25 % y linfopenia en el 65 %. Los valores medios del dímero D de 2,4 mg/L y el tiempo de protrombina fue mayor en los que ingresaron a la UCI en comparación con los no ingresados.

En resumen, los hallazgos hematológicos más frecuentes incluyen linfocitopenia, neutrofilia, eosinopenia, trombocitopenia y, con menor frecuencia, trombocitosis (44). La presencia de linfocitos reactivos se ha informado solo ocasionalmente (44). El recuento de leucocitos puede ser normal, reducido o aumentado (44).

El manejo de estas alteraciones se basa en controlar la enfermedad de base, que en la mayoría de las veces remiten espontáneamente.

2.3 Definición de términos básicos

Alteraciones hematológicas en COVID-19: Alteraciones producidas tanto en el sistema hematopoyético, como a nivel del sistema hemostático que se presenta clínicamente como alteraciones en las analíticas básicas como el perfil de coagulación y hemograma que pueden o no estar asociados a eventos clínicos importantes como sangrado y/o trombosis, así como citopenias (anemia, plaquetopenia y neutropenia).

Alteraciones en sangre periférica: Alteraciones que son observadas en los valores reportados en los estudios hematológicos básicos de laboratorio como hemograma y perfil de coagulación:

Alteraciones del hemograma: Alteraciones objetivadas en el hemograma

Hemoglobina: <12 g/dL para mujeres y <13 g/dL para varones (anemia) o > 16.5 g/dL para varones y >16 para mujeres (eritrocitosis) a menos de 1000 msnm

Leucocitos: <5000 leucocitos/mm³ (leucopenia) o >10000 leuco/mm³ (leucocitosis)

Linfocitos: <1000 linfocitos/mm³ (linfopenia) o >4000 linfocitos/mm³ (linfocitosis)

Plaquetas: <150 000 plaquetas/mm³ (trombocitopenia) o >450 000 plaquetas/mm³ (trombocitosis)

Índice de distribución eritrocitaria (IDE): >15 %

Alteraciones del perfil de coagulación: Alteraciones objetivadas en el perfil de coagulación.

Tiempo de protrombina: >15 segundos (TP prolongado)

Tiempo de tromboplastina activada: >35 segundos (TTPA prolongado)

Fibrinógeno: <200 mg/dL (hipofibrinogenemia) o >400 mg/dL (hiperfibrinogenemia)

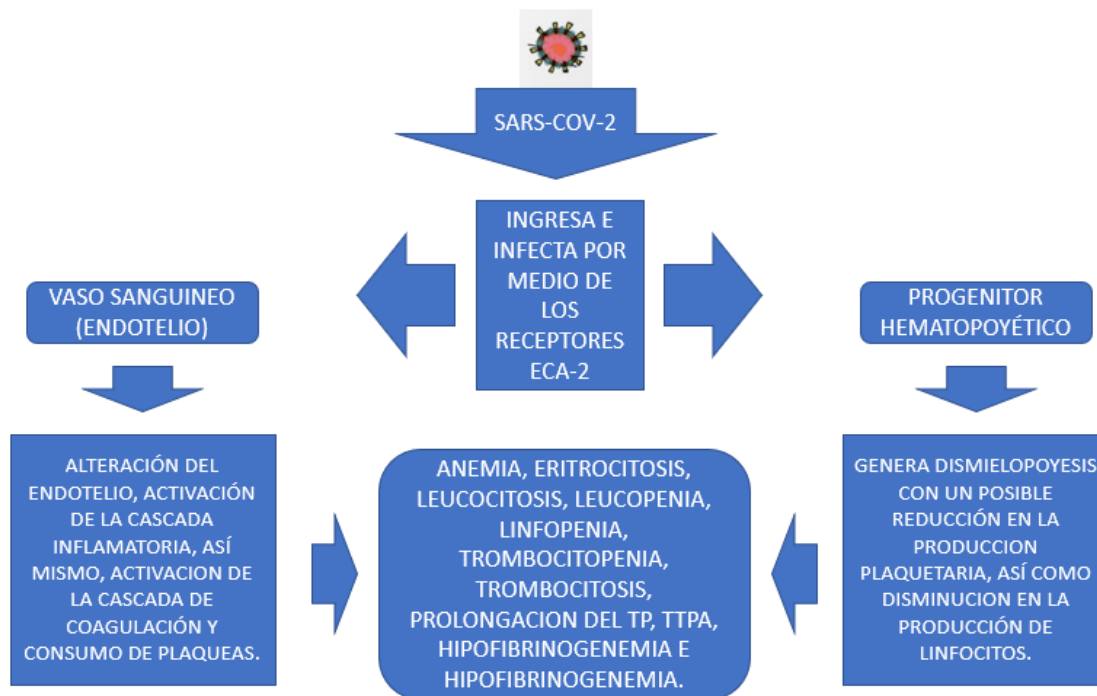


Figura 1. Modelo teórico de las alteraciones hematológicas inducidas por el COVID-19

2.4 Hipótesis de investigación

El presente trabajo no requiere llevar hipótesis debido a que el objetivo no es encontrar alguna relación causal.

III. METODOLOGÍA

3.1 Diseño metodológico

Estudio cuantitativo observacional descriptivo transversal retrospectivo en pacientes con diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2 hospitalizados en salas especializadas en el hospital nacional Dos de Mayo, Lima- Perú, entre los meses de enero a mayo del año 2021.

Especificación de los tipos de investigación incluidos dentro del diseño:

- Según la intervención del investigador: el estudio fue observacional ya que no se realizó intervenciones en los participantes.
- Según el alcance: descriptivo debido a que se buscó conocer las alteraciones hematológicas en sangre periférica en los pacientes con neumonía por COVID-19 sin intención de hallar asociaciones del tipo causal.
- Según el número de mediciones: transversal dado que se midieron las características de los pacientes y alteraciones en sangre periférica en un solo momento.
- Según el momento de recolección de datos: retrospectivo ya que se utilizaron datos previamente recolectados en las historias clínicas por otros médicos.

3.2 Diseño muestral

Población universo: Pacientes con diagnóstico confirmado de SARS-COV-2 atendido en el hospital nacional “Dos de Mayo”, Lima-Perú en el año 2021.

Población de estudio: Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de neumonía por SARS-COV-2 atendido en el hospital nacional Dos de Mayo, Lima-Perú entre los meses de enero a mayo del año 2021.

Marco muestral: Registro de pacientes de las salas de hospitalización especializadas en COVID-19.

Criterios de elegibilidad:

Inclusión:

Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de neumonía por SARS-CoV-2 atendidos en el hospital nacional Dos de Mayo.

Exclusión:

Pacientes con datos incompletos o ilegibles en la historia clínica.

Tamaño de muestra: Para un nivel de confianza del 95 % con una potencia del 80 % y una frecuencia esperada de 50 % para un total de 1200 pacientes atendidos durante los meses de estudio, se requirió 291 individuos y al ajustarse a un 10% más por posibles pérdidas se requirió 320 pacientes. Se calculó en el software estadístico EpiInfo versión 7.2.3.0.

Selección de la muestra: Probabilístico, por medio de una selección aleatoria simple que se llevó a cabo en el software Microsoft Excel 2019.

Unidad de análisis: Historia clínica de paciente mayor de 18 años con diagnóstico confirmado de neumonía por SARS-CoV-2 atendido en el hospital nacional Dos de Mayo, Lima- Perú entre los meses de enero a mayo del año 2021.

3.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos

Técnicas: Documentación.

Instrumento: Ficha de datos elaborada con base en los objetivos de estudio.

Procedimiento:

Permisos y procedimientos iniciales:

1. Se presentó la solicitud y el proyecto a la oficina de apoyo a la docencia e investigación (OADI) del Hospital Nacional Dos de Mayo con los formularios respectivos para su aprobación y se obtuvo el permiso correspondiente con el expediente n.º 03048-22 y registro n.º 012319-22. Asimismo, fue sometido al comité de ética en investigación (CEI) de la facultad de medicina de la Universidad San Martín de Porres (n.º540-2022-CIEI-FMH-USMP) y del HNDM (n.º020-2022-CEIB-HNDM). Ver anexo 1 y 2.

2. Una vez obtenida la aprobación por el CEI y de la OADI, se procedió a solicitar el acceso a los libros de registro de pacientes de las salas de hospitalización especializadas en COVID-19 y completar el registro de la presente investigación en PRISA (proyectos de investigación en salud) del instituto nacional de salud, contando con el número de registro: EI00000002550. Ver anexo 3.

Recolección de información:

1. A través del listado de pacientes del marco muestral (libro de registro) mediante un procedimiento de aleatorización simple se seleccionó a los pacientes a ser incluidos en la muestra hasta completar el tamaño requerido. Adicionalmente, se recogió datos como historia clínica y documento nacional de identidad (DNI) para ubicar otros archivos del paciente de haber alguna falta de información, posteriormente se eliminaron de la base de datos para garantizar la confidencialidad del análisis.
2. Las muestras para la obtención del hemograma y perfil de coagulación fueron procesados en los equipos Sysmex XN 1000 y STAGO respectivamente.
3. La ficha de datos se convirtió en un formulario de Google, que ingresó los datos directamente a una base en Excel que podía ser descargada para completar el seguimiento a los pacientes (Anexo 4, 5 y 6). La configuración del formulario web solo dio acceso a la base de datos al investigador principal del estudio.

Pasos para el llenado y calidad de la base de datos:

1. Se corroboró el llenado y la presencia de datos perdidos o mal digitados, para la corrección de estos. Posteriormente se codificaron para facilitar el análisis estadístico. Ver anexo 7 para la lista de variables y operacionalización.
2. Una vez, revisada la base de datos y corregido los errores, se procedió al análisis de los datos con base en el plan de análisis para la presente investigación.

3.4 Procesamiento y análisis de datos

Se presentaron frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas y medidas de resumen con media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico con

base en los resultados de las pruebas de normalidad (Kolmogórov-Smirnov con la corrección de significación Lilliefors). Los datos fueron procesados en el lenguaje de programación estadística R mediante la interfaz gráfica JAMOV versión 1.8.1.

3.5 Aspectos éticos

No se realizó experimentos en seres humanos y se respetó la confidencialidad de los datos. Se siguió los lineamientos de buenas prácticas clínicas estipuladas en la declaración de Helsinki en su última actualización. Fue aprobado por el comité de ética en investigación del HNDM (ver anexo 2) y de la facultad de medicina de la USMP.

Resultado del software antiplagio Turnitin: 13%.

IV: RESULTADOS

Se incluyeron a un total de 320 pacientes con diagnóstico de neumonía por COVID-19. El 61 % (n=195) fueron varones y el 39 % (n=125) mujeres. La mediana de la edad fue 54 años con un rango de 44 a 65 años. La comorbilidad más frecuente fue la obesidad (24 %, n=76), seguido de la hipertensión arterial (17 %, n=53), Diabetes Mellitus tipo 2 (14 %, n=44), enfermedad renal crónica (0,6 %, n=2). Las otras comorbilidades representaron el 21% (n=67) del total.

El síntoma más frecuente fue la dificultad respiratoria (85 %, n=272), seguido del malestar general (60 %, n=191), fiebre (37%, n=118) y cefalea (2.8 %, n=9). La mediana del compromiso pulmonar fue de 30% con un rango de 26 a 36 %. La severidad de la enfermedad fue moderada predominantemente (95 %, n=304), representando la enfermedad severa solo el 5% (n=16). En la tabla 2 se presenta las características generales de los pacientes en general y según sexo.

En relación con los parámetros de laboratorio en sangre periférica, a nivel del hemograma, la mediana de hemoglobina, leucocitos, linfocitos, plaquetas, IDE, y a nivel del perfil de coagulación la mediana del tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina activada, INR, fibrinógeno y Dímero D fueron de 14 g/dL (12,70-15,30), 9 440 leucocitos/mm³ (7 135-12 012), 1,154 linfocitos/mm³ (816-1,641), 269 000 Plaquetas/mm³ (229 000-345 000), 15 (11-19), 14,8 segundos (13,7-17,7), 29,1 segundos (27,4-30,7), 1,09 (1,03-1,14), 611 mg/dL (566-724) y 0,7 ng/dL (0,4-1,7) respectivamente. En la tabla 3 se presentan los parámetros de laboratorio en sangre periférica de los pacientes en con base en el sexo.

En relación a las alteraciones en sangre periférica, a nivel del hemograma, la anemia fue más frecuente que la eritrocitosis, siendo más frecuente en los casos moderados y de igual manera la eritrocitosis. La leucocitosis fue predominante en relación a la leucopenia y fue más frecuente en los casos severos. La linfopenia se presentó en el 46% de los pacientes y fue predominante en los casos. La trombocitosis fue más frecuente que la plaquetopenia y predominó en los casos moderados. El IDE >15 % se presentó en el 53% de total y predominó en los casos moderados. Por otro lado, a nivel del perfil de coagulación, la prolongación del tiempo de protrombina >15

segundos fue más frecuente que la prolongación tiempo de tromboplastina activada >35 segundos y ambos predominaron en los casos severos. La hiperfibrinogenemia fue más frecuente que la hipofibrinogenemia, predominando los casos moderados la hipofibrinogenemia y la hipofibrinogenemia fue más frecuente en los casos moderados. En la tabla 4 se presentan las alteraciones en sangre periférica de los pacientes en según la severidad.

Tabla 2. Características generales de los pacientes y según el sexo

	Sexo		
	Total, N=320 ¹	Femenino, N= 125 ¹	Masculino, N= 195 ¹
Edad	54 (44-65)	60 (48-67)	53 (43-63)
Comorbilidades			
Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 2	44 (14%)	19 (15%)	25 (13%)
Hipertensión arterial	53 (17%)	21 (17%)	32 (16%)
Obesidad	76 (24%)	22 (18%)	54 (28%)
Enfermedad renal crónica	2 (0,6%)	0 (0%)	2 (1,0%)
Otra comorbilidad	67 (21%)	17 (14%)	50 (26%)
Síntomas			
Fiebre	118 (37%)	47 (38%)	71 (36%)
Cefalea	9 (2,8%)	3 (2,4%)	6 (3,1%)
Malestar general	191 (60%)	75 (60%)	116 (59%)
Dificultad respiratoria	272 (85%)	113 (90%)	159 (82%)
Compromiso pulmonar	30% (26-36)	29% (26-34)	30% (26-36)
Severidad			
Moderado	304 (95%)	119 (95%)	185 (95%)
Severo	16 (5,0%)	6 (4,8%)	10 5,1%)

¹ Mediana (Rango) o Frecuencia (%).

Tabla 3. Medianas de los parámetros de laboratorio en sangre periférica realizados a los pacientes según sexo

	Sexo		
	Total, N=320¹	Femenino, N= 125¹	Masculino, N= 195¹
Parámetros del hemograma			
Hemoglobina (g/dL)	14 (12,70-15,30)	14,20 (12,90-15,30)	13,70 (12,35-15,00)
Leucocitos (leucocitos/mm ³)	9 440 (7 135-12 012)	9 440 (7 180-12 440)	9 440 (7 000-12 012)
Linfocitos (linfocitos/mm ³)	1,154 (816-1,641)	1,116 (736-1,641)	1,192 (851-1,641)
Plaquetas (Plaquetas/mm ³)	269 000 (229 000-345 000)	269 000 (229 000-340 000)	269 000 (229 000-356 000)
IDE (%)	15 (11-19)		
Parámetros del perfil de coagulación			
Tiempo de protrombina (segundos)	14,8 (13,7-17,7)	14,9 (13,8-17,7)	14,8 (13,7-17,7)
Tiempo de tromboplastina activada (segundos)	29,1 (27,4-30,7)	28,2 (26,4-30,7)	29,4 (27,4-30,7)
INR	1,09 (1,03-1,14)	1,10 (1,04-1,14)	1,09 (1,03-1,13)
Fibrinógeno (mg/dL)	611 (566-724)	606 (573-688)	611 (543-784)
Dímero D (ng/dL)	0,7 (0,4-1,7)	0,7 (0,4-1,7)	0,7 (0,5-1,4)

¹ Mediana (Rango).

Tabla 4. Alteraciones en sangre periférica de los pacientes según la severidad

	Total, N=320 ¹	Severidad	
		Moderado, N= 304 ¹	Severo, N= 16 ¹
Alteraciones en el hemograma			
Anemia	64 (20%)	62 (20 %)	2 (12 %)
Eritrocitosis	47 (15%)	46 (15 %)	1 (6.2 %)
Leucopenia	1 (0,3%)	1 (0,3 %)	0 (0 %)
Leucocitosis	145 (45%)	136 (45 %)	9 (56 %)
Linfopenia	147 (46%)	140 (46 %)	7 (44 %)
Linfocitosis	0 (0%)	0 (0 %)	0 (0 %)
Plaquetopenia	10 (3,1%)	9 (3,0 %)	1 (6,2 %)
Trombocitosis	35 (11%)	34 (11 %)	1 (6, 2 %)
IDE >15%	169 (53%)	161 (53 %)	8 (50 %)
Alteraciones en el perfil de coagulación			
Tiempo de protrombina >15 segundos	147 (46%)	139 (46%)	8 (50 %)
Tiempo de trombotoplastina activada >35 segundos	39 (12%)	36 (12%)	3 (19 %)
Hipofibrinogenemia	7 (2.2%)	7 (2.3%)	0 (0 %)
Hiperfibrinogenemia	299 (93%)	283 (93%)	16 (100 %)

¹ Mediana (Rango) o Frecuencia (%).

V: DISCUSIÓN

En la actualidad, la infección por el SARS-CoV-2 se considera una enfermedad multisistémica, llegando a afectando desde el sistema respiratorio y cardiovascular hasta el sistema hematopoyético y hemostático (2,5). Las alteraciones inducidas por la COVID-19 a nivel hematológicos abarcan a un amplio abanico de manifestaciones tanto clínicas como laboratoriales (9). Entre las principales alteraciones se encuentran la trombocitopenia, transporte de oxígeno alterado (anemia) y el estado de hipercoagulabilidad (9). Estos parámetros varían en función a la severidad de la enfermedad, alterándose con mayor frecuencia en aquellos con una enfermedad más severa. Las alteraciones en sangre periféricas más frecuentes encontradas en nuestro estudio fueron la hiperfibrinogenemia (fibrinógeno >400 mg/dL), la prolongación del TP, linfopenia y elevación del IDE, sin embargo, la frecuencia de anemia, prolongación del TTPA, eritrocitosis, trombocitosis y trombocitopenia fueron bajas.

En relación a la hiperfibrinogenemia, diversos estudios la han asociado junto con la elevación del Dímero D a la coagulopatía inducida por la COVID-19, presentando una correlación positiva en relación a los niveles de interleucina 6 (IL-6) (46). En un estudio realizado por Ranucci et al., que incluyó a 16 pacientes con COVID-19 que cursaron con SDRA y requirieron ventilación mecánica, se determinó un estado procoagulante basal, que fue consistente con la elevación del Dímero D e hiperfibrinogenemia, así mismo, la hiperfibrinogenemia se asoció de manera significativa ($p=0,003$) a los niveles de IL-6, sugiriendo un vínculo entre la inflamación y el estado procoagulante en la COVID-19 (47). Es relevante la relación del fibrinógeno elevado (OR: 6,45 [IC-95 %: 1,31-31,69]; $p=0,022$) con la mortalidad (8). En una revisión sistemática con metaanálisis encontraron que los afectados por la COVID-19 presentaban una media estandarizada de fibrinógeno mayor que los controles sanos y que fue más elevada en los cuadros más severos de la enfermedad (9). Esto fue similar a nuestros resultados, encontrándose una frecuencia del 93 % en los casos moderados. Es importante mencionar que el porcentaje de pacientes con cuadro severo que fueron incluidos en el estudio no pudieron ser transferidos a UCI en esos momentos debido a la no disponibilidad de

camas por la alta demanda, y la frecuencia de hiperfibrinogenemia en este subgrupo fue del 100 % en concordancia con la literatura. Asimismo, la hipofibrinogenemia se presentó en el 2,2 %, predominando en los varones.

Por otro lado, la mediana del Dímero D hallado en nuestra investigación fue notablemente diferente a la mediana reportada en otros estudios, como la mediana estimada en el trabajo realizado por Lodigiani et al., reportando un valor diferente entre los sobrevivientes y no sobrevivientes que fueron ingresados a UCI y en función al tiempo de evolución, siendo la esta superior a 600 ng/dL en todos los casos (1). En un estudio realizado en un hospital de referencia nacional en Perú, entre las diferentes alteraciones hematológicas asociadas a la mortalidad se encontró al dímero D elevado (11). Es importante mencionar que la unidad de medida del Dímero D de nuestro hospital difiere a las utilizadas comúnmente en otros países ($\mu\text{g/mL}$), representando una limitación importante para la comparación con otros resultados, sin embargo, los niveles de Dímero D en nuestros pacientes fueron notablemente bajos, discordante en relación a lo que se esperaría encontrar en los pacientes con COVID-19. En un estudio llevado a cabo por Li et al., encontraron un alto riesgo (OR: 3,18) de muerte en los pacientes con COVID-19 y Dímero D elevado (8). Asimismo, Liao et al., encuentran su asociación con un alto riesgo de muerte (OR: 4,41) por COVID-19 (7). En un estudio peruano realizado por Vences et al., se reportó que la elevación del Dímero D se asoció a una mayor mortalidad por SARS-CoV-2 (11). Y de la misma forma, los pacientes afectados por el SARS-CoV-1, también presentaron niveles de dímero D elevado (45,0 %). Sin embargo, en ellos no se asociaron con ingreso o muerte en la unidad de cuidados intensivos a diferencia del SARS-CoV-2 (19). Es por ello que la actual evidencia muestra que los niveles elevados de Dímero D de los que padecen COVID-19 se correlaciona positivamente con la gravedad y con el pronóstico, pese a ello, según nuestros resultados, en nuestra población aparentemente no se presentaría de esta manera siendo motivo para llevar a cabo nuevas investigaciones para explicar esta discordancia (48).

En nuestro trabajo, la prolongación del TP predominó sobre la prolongación del TTPA. Este hallazgo concuerda con los resultados del trabajo realizado por Huan Han et al., quienes hallaron que el TP se encontraba prolongado en los pacientes

con COVID-19 en comparación a los controles sanos (49). En otro estudio realizado por Liao et al., hallaron que el TP prolongado (>16 segundos; OR: 4,94 [IC-95 %: 1,50–16,25] , p=0,0094) en chinos con COVID-19 durante la primera ola se asoció al fallecimiento (7). De la misma manera, se ha observado un TP muy prolongado en los que fallecieron y en aquellos pacientes en cuidados críticos (50). En el reporte de Reyes Gil et al., encontraron que las únicas pruebas de laboratorio al momento de la admisión que fueron significativamente diferentes entre los fallecidos y los sobrevivientes fueron el TP prolongado y el dímero D en las primeras 48 horas (51). En una revisión sistemática realizada por Polina L en et al., encuentran que los valores del TP y TTPA fueron significativamente diferentes entre los pacientes con COVID-19 severo y leve (52). Por otro lado, Lee et al., encuentra que el que TTPA prolongado se presentó en el 42,8 % de pacientes, a diferencia de nuestro estudio, donde encontramos una frecuencia del 12 % y fue más frecuente en las mujeres (19). Sin embargo, el TTPA prolongado es difícil de interpretar en estos pacientes, ya que se puede atribuir a muchas causas, como la presencia de heparina, anticoagulante lúpico y PCR elevada, que son condiciones subyacentes que a menudo están presentes (50).

La anemia es un factor de riesgo independiente asociado al desarrollo de enfermedad grave por la COVID-19, y los profesionales de la salud deberían estar alerta en detectar esta alteración en aquellos que ingresan a hospitalización (53). Hasta la fecha, son pocos los estudios que han abordado específicamente a la anemia en la COVID-19 (54). Los resultados de las diferentes series de casos publicadas hasta la actualidad a menudo son contradictorios, y algunos artículos informan sobre niveles similares de hemoglobina en los pacientes que sobrevivieron en comparación a aquellos que murieron (54). Tao et al. describieron que la anemia diagnosticada dentro de las primeras 24 horas posteriores al ingreso hospitalario, se asoció de forma independiente con la progresión a una enfermedad grave (53). En una revisión sistemática con metaanálisis, se informó que la diferencia de medias ponderada de la hemoglobina (-6,52 g/l [IC-95 %: -9,2 a -3,85] de los pacientes que progresaron a una enfermedad grave fue menor en comparación con los que presentaron un cuadro leve (55). Este hallazgo se confirmó en un estudio

prospectivo, observándose una tendencia significativa entre los valores más bajos de hemoglobina con la progresión de la gravedad de la COVID-19 ($p=0,017$) (56). Según nuestros resultados, la anemia se presentó en el 20 % de casos siendo predominante en los casos de mayor severidad (moderado a severo).

Por otro lado, la eritrocitosis se presentó en el 15 % de nuestros pacientes. En un estudio realizado por Maheshwari et al., encontraron que 3812 donantes de plasma convalecientes, se detectó eritrocitosis (hemoglobina >18 g/dL) en el 0,5 % ($n=21$) de ellos (57). Se observa una gran diferencia con nuestros hallazgos, sin embargo, los afectados con COVID-19 leve presentarían un nivel de hemoglobina más alto aparentemente por un adecuado mecanismo compensatorio explicando así esta diferencia (57,58). Por ello, se postula la hipótesis de que los mecanismos compensatorios están intactos en los pacientes con COVID-19 leve produciéndose mayores cantidades de eritropoyetina, lo que llevaría a un aumento de la hemoglobina, el hematocrito y los recuentos de glóbulos rojos en respuesta a la hipoxia y probablemente en nuestro estudio este mecanismo halla estado disminuido en los casos moderados (57). Además, podría haber diferentes mecanismos que causen niveles elevados de eritropoyetina en la COVID-19 (57). Es importante que, en futuros estudios, se pueda dosar la eritropoyetina sérica para confirmar la presente hipótesis.

Ampliamente se ha aceptado que la trombocitopenia es indicativa de la gravedad de la enfermedad, y una disminución progresiva de los recuentos de plaquetas se asocia significativamente con una mayor mortalidad (59). En un estudio retrospectivo multicéntrico nacional llevado a cabo en China reveló que la incidencia de trombocitopenia al ingreso fue del 36,2 %, similar a lo reportado por otras infecciones virales como el MERS (36 %) y SARS (40-45 %), sin embargo, en nuestro estudio la frecuencia fue del 3,5 % (60). Entre las causas de trombocitopenia en la COVID-19 se encuentra la trombocitopenia inmune, debido a que el SARS-CoV-2 puede dar origen a enfermedades autoinmunes y por otro lado también debido a la coagulopatía inducida la COVID-19 que origina un consumo de plaquetas (46,61,62). A menudo se cree que la trombocitopenia es un indicador de sangrado, sin embargo, se encontró que la

frecuencia de eventos hemorrágicos fue significativamente menor en la COVID-19 que en el Ébola y por otras infecciones virales causantes de fiebres hemorrágicas (60). Liao et al., encontraron que solo tres pacientes de 55 fallecidos presentaron un evento hemorrágico no letal, encontrándose así que la trombocitopenia asociada a la COVID-19 se asocia a eventos hemorrágicos leves (60).

Por otro lado, la trombocitosis se presentó con una frecuencia del 11 %. Se reporta que la proporción de trombocitosis (5 %) es menor en relación a la trombocitopenia (19 %) en pacientes con COVID-19 (63). El recuento de plaquetas parece verse afectado predominantemente por comorbilidades específicas y la duración de la enfermedad en oposición a su gravedad (63). Así mismo, se ha prestado mucha atención a esta alteración, ya que se cree que los recuentos elevados de plaquetas podrían ser un indicador de una tormenta de citocinas, lesión endotelial y/o liberación de tromboopoyetina que estimula los megacariocitos pulmonares para producir plaquetas (64). Además, se podría explicar un porcentaje de los casos debido a una trombocitosis reactiva a algún proceso infeccioso o deficiencia de hierro, así como a otras causas (65). Es importante poder controlar estas variables en estudios posteriores y descartar las secundarias a otras causas y así poder determinar el efecto directo del virus sobre esta variable.

La elevación del IDE se reportó en el 50 %. Del mismo modo, en un estudio realizado por Ramachandran et al., encontraron que casi la mitad (49,7 %) de los pacientes hospitalizados por COVID-19 tenían valores de IDE elevados en la admisión (66). Asimismo, Zhang et al., encontraron una frecuencia mayor al 50 % (67). Los pacientes con mayor IDE, y por lo tanto con una anisocitosis más significativa, tenían un mayor riesgo de mortalidad hospitalaria y shock séptico en comparación con aquellos con valores normales (66). Sin embargo, en el estudio realizado por Banon et al., se reporta una frecuencia de IDE elevado del 19,8% (68). En otro estudio realizado por Foy et al., los hallazgos sugirieron que un IDE elevado medido al ingreso y un IDE creciente durante la hospitalización se asociaron con un riesgo de mortalidad significativamente mayor, concluyendo que el IDE puede ser útil para la estratificación del riesgo de muerte del paciente (69). En nuestros pacientes estuvo elevado de manera similar entre los casos moderados y severos en más del

50 %.

La leucocitosis se presentó en el 45 % de nuestros pacientes. Se ha reportado que en los gravemente afectados por la COVID-19, la leucocitosis fue más prevalente, ya que se observó en el 11,4 % en comparación al 4,8 % hallado en aquellos con enfermedad leve a moderada (70). Así mismo, en el estudio realizado por Sayad et al., se encontró que la leucocitosis fue mayor en el COVID-19 severo y en los fallecidos (71). Probablemente el principal estímulo para el desarrollo de la leucocitosis sea la mediación inflamatoria producto de la tormenta de citocinas inducida por el SARS-CoV-2, y que de ser más severa, probablemente se asocie a un desenlace desfavorable (72). Esto puede ayudarnos al seguimiento de la progresión de la enfermedad y en la decisión de la estrategia de tratamiento (73). Por otro lado, la leucopenia se reportó en el 0,3 % de nuestra población y probablemente esté asociado a un daño severo de los progenitores hematopoyéticos, comprometiendo no solo a la linaje linfóide, sino también al linaje mieloide ya que se ha demostrado que estas células madre presentan receptores ECA-2 y son dañados directamente por el SARS-COV-2 (74). Este efecto negativo sobre la hematopoyesis se ha reportado previamente, asimismo ha sido demostrado nivel in vitro después de la exposición de las células a la proteína Spike del SARS-CoV-2 (74). La enfermedad grave suele complicarse con leucopenia, linfopenia, trombocitopenia y coagulopatía que a menudo conducen a una coagulopatía intravascular diseminada y fallecimiento (75). En nuestro caso, la leucopenia fue infrecuente y aparentemente no se presentó en los casos severos difiriendo de los resultados del estudio realizado por Parasher et al., que encontró asociación entre la disminución del recuento de leucocitos y la gravedad de la enfermedad y la mortalidad por COVID-19 (76).

La linfopenia se presentó en el 46 % de nuestros pacientes. Esto difiere de los resultados encontrados en un estudio realizado en Hong Kong que informó una frecuencia de linfopenia del 98 % (77). Sin embargo, en otro estudio realizado en Marruecos, se encontró que la frecuencia de la linfopenia fue de 60 % (77). Del mismo modo, en otro estudio retrospectivo, el 72,2 % de los pacientes presentó linfopenia (78). Aparentemente esta diferencia en la frecuencia sea debida a las

variaciones genética entre las poblaciones, la cepa viral y la heterogeneidad entre los estudios. Por otro lado, la linfopenia se ha asociado a desenlaces adversos sobre todo en aquellos con un cuadro severo como se describe en una revisión sistemática con metaanálisis reportándose que la diferencia media del recuento de linfocitos mostró una diferencia significativa en el grupo de COVID-19 severo en comparación con el grupo de no severidad (79). De igual forma, los resultados de un estudio realizado en China, reveló que la linfopenia se correlacionó positivamente con la gravedad de COVID-19 (80). Por todo ello, la presencia de linfopenia incrementa el riesgo de desarrollar COVID-19 grave aproximadamente de 3 veces más en comparación a los controles (OR=2,99, IC-95 %: 1,31-6,82) (79). Igualmente, en un estudio peruano se encontró asociación de la linfopenia con la mortalidad por COVID-19 (11). En nuestro estudio, los cuadros severos presentaron linfopenia en un 44 %. Entre los posibles mecanismos que podrían explicar la reducción de linfocitos en pacientes con COVID-19 se encuentran el ingreso del virus por medio de los receptores ECA-2 por el cual penetran tanto en las células humanas como en los linfocitos T y con ello un efecto directo del virus sobre los linfocitos (81). Adicionalmente, la linfopenia se encuentra fuertemente relacionada con la tormenta de citoquinas que conducen a la falla multiorgánica y la muerte. Este último puede afectar el comportamiento de los linfocitos T y las células asesinas naturales durante la infección viral por su agotamiento (82). En comparación a la infección por SARS-COV-1, la COVID-19 produce menos casos de plaquetopenia y linfopenia. En la tabla 5 se presenta las alteraciones en sangre periférica de los pacientes afectados por SARS-COV-2 en comparación a los afectados por el SARS-COV-1.

Tabla 5. Alteraciones en sangre periférica de los pacientes afectados por SARS-COV-2, SARS-COV-1

	SARS-COV-2 (nuestros resultados; n= 320)¹	SARS-COV-1 (Raymond et al; n= 157)¹
Alteraciones en el hemograma		
Anemia	64 (20 %)	0 (0 %)
Eritrocitosis	47 (15 %)	0 (0 %)
Leucopenia	1 (0,3 %)	0 (0 %)
Leucocitosis	145 (45 %)	76 (48 %)
Linfopenia	147 (46 %)	152 (96 %)
Linfocitosis	0 (0 %)	0 (0 %)
Plaquetopenia	10 (3,1 %)	82 (52 %)
Trombocitosis	35 (11 %)	0 (0 %)
IDE >15%	169 (53 %)	0 (0 %)
Alteraciones en el perfil de coagulación		
Tiempo de protrombina >15 segundos	147 (46 %)	0 (0 %)
Tiempo de tromboplastina activada >35 segundos	39 (12 %)	98 (62 %)
Hipofibrinogenemia	7 (2.2 %)	0 (0%)
Hiperfibrinogenemia	299 (93 %)	0 (0%)

¹ Frecuencia (%).

VI: CONCLUSIONES

1. Las alteraciones en el hemograma en los pacientes con diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2 más frecuentes fueron el IDE >15 %, la leucocitosis, linfopenia y la anemia. Las menos frecuentes fueron la eritrocitosis, leucopenia, trombocitopenia y trombocitosis.
2. Las alteraciones del perfil de coagulación en los pacientes con diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2 más frecuentes fueron el tiempo de protrombina >15 segundos y la hiperfibrinogenemia. La hipofibrinogenemia y la prolongación del TTPA >35 segundos fueron los menos frecuentes.
3. El dímero D no presentó una elevación significativa en relación con la evidencia internacional.
4. Los hallazgos en sangre periférica son diferentes a las descritas por otros virus.

VII: RECOMENDACIONES

1. Se recomienda llevar a cabo estudios con un mayor tamaño de muestra y que se realicen de manera multicéntricas a nivel nacional. Posteriormente es ideal realizar una síntesis cuantitativa de la evidencia nacional para determinar la frecuencia de estas alteraciones en nuestra población.
2. Se recomienda realizar estudios que evalúen a largo plazo la evolución de las alteraciones en sangre periférica de los pacientes que superaron la infección aguda por el SAR-CoV-2 y como se asocian a eventos clínicos futuro.
3. Es pertinente hacer uso, en un futuro, de las variables halladas de las alteraciones en sangre periférica para elaborar modelos para predecir la necesidad de realizar un aspirado de médula ósea, severidad de la enfermedad y probabilidad de muerte en los pacientes infectados por el SARS-CoV-2.

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Yang M, Deng H, Yang L, Li L, Ye J, Cheng Y, et al. Coagulation Dysfunction and Hematological Changes in 633 Patients with COVID-19. *Blood*. 2020; 136(Supplement 1):22–3.
2. 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* [Internet]. 2020 May 23 [cited 2021 Apr 25]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7262337/>
3. Coronavirus en Latinoamérica: países con más casos [Internet]. Statista. [cited 2021 Apr 25]. Available from: <https://es.statista.com/estadisticas/1105121/numero-casos-covid-19-america-latina-caribe-pais/>
4. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020; 382(8):727–33.
5. Villa Palacio MI, López Henao E. Hematological Findings in COVID-19. *Nova*. 2020; 18(spe35):75–9.
6. Asghar MS, Khan NA, Kazmi SJH, Ahmed A, Hassan M, Jawed R, et al.. Hematological parameters predicting severity and mortality in COVID-19 patients of Pakistan: a retrospective comparative analysis. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2020; 10(6):514–20.
7. Liao D, Zhou F, Luo L, Xu M, Wang H, Xia J, et al. Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol*. 2020; 7(9):e671–8.
8. 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.

9. Asghar M, Hussain N, Shoaib H, Kim M, Lynch TJ. Hematological characteristics of patients in coronavirus 19 infection: a systematic review and meta-analysis. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2020; 10(6):508–13.
10. Acosta G, Escobar G, Bernaola G, Alfaro J, Taype W, Marcos C, et al. Caracterización de pacientes con COVID-19 grave atendidos en un hospital de referencia nacional del Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2020; 37:253–8.
11. Vences MA, Ramos JJP, Otero P, Veramendi-Espinoza LE, Vega-Villafana M, Mogollón-Lavi J, et al.. Factores asociados a mortalidad en pacientes hospitalizados con covid-19: cohorte prospectiva en el hospital nacional Edgardo Rebagliati Martins. Lima, Perú. 2020 Sep 24 [cited 2021 Apr 25]; Available from: <https://preprints.scielo.org/index.php/scielo/preprint/view/1241>
12. Swoboda J, Wittschieber D, Sanft J, Kleemann S, Elschner S, Ihle H, et al. Bone marrow haemophagocytosis indicates severe infection with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *Histopathology*. 2021; 78(5):727–37.
13. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020; 18(4):844–7.
14. Kantri A, Ziati J, Khalis M, Haoudar A, Aidaoui KE, Daoudi Y, et al. Hematological and biochemical abnormalities associated with severe forms of COVID-19: A retrospective single-center study from Morocco. *PLOS ONE*. 2021; 16(2):e0246295.
15. Zhang X, Yang X, Jiao H, Liu X. Coagulopathy in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Aging*. 2020; 12(24):24535–51.
16. Ng KHL, Wu AKL, Cheng VCC, Tang BSF, Chan CY, Yung CY, et al. Pulmonary artery thrombosis in a patient with severe acute respiratory syndrome. *Postgrad Med J*. 2005; 81(956):e3.

17. Wong RSM, Wu A, To KF, Lee N, Lam CWK, Wong CK, et al. Haematological manifestations in patients with severe acute respiratory syndrome: retrospective analysis. *BMJ*. 2003; 326(7403):1358–62.
18. Yang M, Ng MHL, Li CK, Chan PKS, Liu C, Ye JY, et al. Thrombopoietin levels increased in patients with severe acute respiratory syndrome. *Thromb Res*. 2008; 122(4):473–7.
19. Lee N, Hui D, Wu A, Chan P, Cameron P, Joynt GM, et al. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med*. 2003; 348(20):1986–94.
20. Chen S-Y, Su C-P, Ma MH-M, Chiang W-C, Hsu C-Y, Ko PC-I, et al. Predictive model of diagnosing probable cases of severe acute respiratory syndrome in febrile patients with exposure risk. *Ann Emerg Med*. 2004; 43(1):1–5.
21. Hwang S-M, Na B-J, Jung Y, Lim H-S, Seo J-E, Park S-A, et al. Clinical and Laboratory Findings of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infection. *Jpn J Infect Dis*. 2019; 72(3):160–7.
22. Águila-Gordo D, Martínez-del Río J, Mazoteras-Muñoz V, Negreira-Caamaño M, Nieto-Sandoval Martín de la Sierra P, Piqueras-Flores J. Mortalidad y factores pronósticos asociados en pacientes ancianos y muy ancianos hospitalizados con infección respiratoria COVID-19. *Rev Espanola Geriatr Gerontol*. 2021; 56(5):259–67.
23. Corrêa TD, Cordioli RL, Campos Guerra JC, Caldin da Silva B, Dos Reis Rodrigues R, de Souza GM, et al.. Coagulation profile of COVID-19 patients admitted to the ICU: An exploratory study. *PLoS One*. 2020; 15(12):e0243604.
24. Pascual Gómez NF, Lobo IM, Cremades IG, Tejerina AF, Rueda FR, Teleki A von W, et al.. Potenciales biomarcadores predictores de mortalidad en pacientes COVID-19 en el Servicio de Urgencias. *Rev Esp Quimioter*. 2020; 33(4):267–73.

25. Suleyman G, Fadel RA, Malette KM, Hammond C, Abdulla H, Entz A, et al. Clinical Characteristics and Morbidity Associated With Coronavirus Disease 2019 in a Series of Patients in Metropolitan Detroit. *JAMA Netw Open*. 2020; 3(6):e2012270.
26. Ferrari D, Motta A, Strollo M, Banfi G, Locatelli M. Routine blood tests as a potential diagnostic tool for COVID-19. *Clin Chem Lab Med*. 2020; 58(7):1095–9.
27. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen Y-M, Wang W, Song Z-G, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020; 579(7798):265–9.
28. Mattiuzzi C, Lippi G. Which lessons shall we learn from the 2019 novel coronavirus outbreak? *Ann Transl Med*. 2020 Feb;8(3):48.
29. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet Lond Engl*. 2020; 395(10223):497–506.
30. Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG. *Clinical virology*. John Wiley & Sons; 2020.
31. Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, Zaki SR, Peret T, Emery S, et al. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med*. 2003; 348(20):1953–66.
32. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus ADME, Fouchier RAM. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med*. 2012; 367(19):1814–20.
33. Letícia de Oliveira Toledo S, Sousa Nogueira L, das Graças Carvalho M, Romana Alves Rios D, de Barros Pinheiro M. COVID-19: Review and hematologic impact. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. 2020; 510:170–6.

34. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Biondi-Zoccai G, et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 75(18):2352–71.
35. Bangash MN, Patel J, Parekh D. COVID-19 and the liver: little cause for concern. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020; 5(6):529–30.
36. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet Lond Engl.* 2020; 395(10229):1033–4.
37. Cossarizza A, De Biasi S, Guaraldi G, Girardis M, Mussini C, Modena Covid-19 Working Group (MoCo19)#. SARS-CoV-2, the Virus that Causes COVID-19: Cytometry and the New Challenge for Global Health. *Cytom Part J Int Soc Anal Cytol.* 2020; 97(4):340–3.
38. Li T, Lu H, Zhang W. Clinical observation and management of COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect.* 2020; 9(1):687–90.
39. Singh S, Sharma A, Arora SK. High producer haplotype (CAG) of -863C/A, -308G/A and -238G/A polymorphisms in the promoter region of TNF- α gene associate with enhanced apoptosis of lymphocytes in HIV-1 subtype C infected individuals from North India. *PloS One.* 2014; 9(5):e98020.
40. Liao Y-C, Liang W-G, Chen F-W, Hsu J-H, Yang J-J, Chang M-S. IL-19 induces production of IL-6 and TNF-alpha and results in cell apoptosis through TNF-alpha. *J Immunol Baltim Md 1950.* 2002; 169(8):4288–97.
41. Aggarwal S, Gollapudi S, Gupta S. Increased TNF-alpha-induced apoptosis in lymphocytes from aged humans: changes in TNF-alpha receptor expression and activation of caspases. *J Immunol Baltim Md 1950.* 1999; 162(4):2154–61.
42. Chan JF-W, Zhang AJ, Yuan S, Poon VK-M, Chan CC-S, Lee AC-Y, et al. Simulation of the Clinical and Pathological Manifestations of Coronavirus

- Disease 2019 (COVID-19) in a Golden Syrian Hamster Model: Implications for Disease Pathogenesis and Transmissibility. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2020; 71(9):2428–46.
43. You B, Ravaud A, Canivet A, Ganem G, Giraud P, Guimbaud R, et al. The official French guidelines to protect patients with cancer against SARS-CoV-2 infection. *Lancet Oncol.* 2020; 21(5):619–21.
 44. Rahman A, Niloofa R, Jayarajah U, Mel SD, Abeysuriya V, Seneviratne SL. Hematological Abnormalities in COVID-19: A Narrative Review. *Am J Trop Med Hyg.* 2021; 104(4):1188–201.
 45. Debuc B, Smadja DM. Is COVID-19 a New Hematologic Disease? *Stem Cell Rev Rep.* 2021; 17(1):4–8.
 46. López-Reyes R, Oscullo G, Jiménez D, Cano I, García-Ortega A. Riesgo trombótico y COVID-19: revisión de la evidencia actual para una mejor aproximación diagnóstica y terapéutica. *Arch Bronconeumol.* 2021; 57:55–64.
 47. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, Baryshnikova E, Dei Poli M, Resta M, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost JTH.* 2020; 18(7):1747–51.
 48. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(4):844–7.
 49. Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu K-L, Li J, et al.. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020; 58(7):1116–20.
 50. Devreese KMJ. COVID-19–related laboratory coagulation findings. *Int J Lab Hematol.* 2021;43(S1):36–42.

51. Reyes Gil M, Gonzalez-Lugo JD, Rahman S, Barouqa M, Szymanski J, Ikemura K, et al. Correlation of Coagulation Parameters With Clinical Outcomes During the Coronavirus-19 Surge in New York: Observational Cohort. *Front Physiol* [Internet]. 2021 [cited 2022 May 9];12. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2021.618929>
52. Len P, Iskakova G, Sautbayeva Z, Kussanova A, Tauekelova AT, Sugralimova MM, et al. Meta-Analysis and Systematic Review of Coagulation Disbalances in COVID-19: 41 Studies and 17,601 Patients. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 2022 [cited 2022 May 9];9. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fcvm.2022.794092>
53. Tao Z, Xu J, Chen W, Yang Z, Xu X, Liu L, et al.. Anaemia is associated with severe illness in COVID-19: a retrospective cohort study. *J Med Virol*. 2020;10.1002/jmv.26444.
54. Zhou M, Qi J, Li X, Zhang Z, Yao Y, Wu D, et al.The proportion of patients with thrombocytopenia in three human-susceptible coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis. *Br J Haematol*. 2020;189(3):438–41.
55. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1021–8.
56. Henry BM, Benoit JL, Benoit S, Pulvino C, Berger BA, Olivera MHS de, et al. Red Blood Cell Distribution Width (RDW) Predicts COVID-19 Severity: A Prospective, Observational Study from the Cincinnati SARS-CoV-2 Emergency Department Cohort. *Diagn Basel Switz*. 2020;10(9):E618.
57. Maheshwari A, Priya G, Bajpai M. Isolated erythrocytosis: A consequence of COVID-19 induced hypoxia. *Int J Lab Hematol*. 2021;10.1111/ijlh.13699.

58. Djakpo DK, Wang Z, Zhang R, Chen X, Chen P, Antoine MMLK. Blood routine test in mild and common 2019 coronavirus (COVID-19) patients. *Biosci Rep.* 2020;40(8):BSR20200817.
59. Yang X, Yang Q, Wang Y, Wu Y, Xu J, Yu Y, et al. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost JTH.* 2020;18(6):1469–72.
60. Mei H, Luo L, Hu Y. Thrombocytopenia and thrombosis in hospitalized patients with COVID-19. *J Hematol Oncol J Hematol Oncol.* 2020;13:161.
61. Bomhof G, Mutsaers PGNJ, Leebeek FWG, te Boekhorst PAW, Hofland J, Croles FN, et al. COVID-19-associated immune thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2020;10.1111/bjh.16850.
62. Gracia-Ramos AE, Martin-Nares E, Hernández-Molina G. New Onset of Autoimmune Diseases Following COVID-19 Diagnosis. *Cells.* 2021; 10(12):3592.
63. Lucijanac M, Krecak I, Soric E, Sedinic M, Sabljic A, Derek L, et al. Thrombocytosis in COVID-19 patients without myeloproliferative neoplasms is associated with better prognosis but higher rate of venous thromboembolism. *Blood Cancer J.* 2021; 11(11):1–5.
64. Amgalan A, Othman M. Hemostatic laboratory derangements in COVID-19 with a focus on platelet count. *Platelets.* 2020; 31(6):740–5.
65. Rokkam VR, Kotagiri R. Secondary Thrombocytosis. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 May 12]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560810/>*
66. Ramachandran P, Gajendran M, Perisetti A, Elkholy KO, Chakraborti A, Lippi G, et al. Red Blood Cell Distribution Width in Hospitalized COVID-19 Patients. *Front Med [Internet].* 2022 [cited 2022 May 12];8. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmed.2021.582403>

67. Zhang J, Hu J, Huang X, Fu S, Ding D, Tao Z. Association Between Red Blood Cell Distribution Width and COVID-19 Severity in Delta Variant SARS-CoV-2 Infection. *Front Med [Internet]*. 2022 [cited 2022 May 12];9. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmed.2022.837411>
68. Banon T, Wortsman J, Ben Moshe S, Gazit S, Peretz A, Ben Tov A, et al. Evaluating red blood cell distribution width from community blood tests as a predictor of hospitalization and mortality in adults with SARS-CoV-2: a cohort study. *Ann Med*. 2021; 53(1):1410–8.
69. Foy BH, Carlson JCT, Reinertsen E, Padros I, Valls R, Pallares Lopez R, Palanques-Tost E, et al. Association of Red Blood Cell Distribution Width With Mortality Risk in Hospitalized Adults With SARS-CoV-2 Infection. *JAMA Netw Open*. 2020; 3(9):e2022058.
70. Frater JL, Zini G, d'Onofrio G, Rogers HJ. COVID-19 and the clinical hematology laboratory. *Int J Lab Hematol*. 2020; 42 Suppl 1:11–8.
71. Sayad B, Afshar ZM, Mansouri F, Rahimi Z. Leukocytosis and alteration of hemoglobin level in patients with severe COVID-19: Association of leukocytosis with mortality. *Health Sci Rep*. 2020; 3(4):e194.
72. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect*. 2020; 80(6):607–13.
73. Selim S. Leukocyte count in COVID-19: an important consideration. *Egypt J Bronchol*. 2020; 14(1):43.
74. Kucia M, Ratajczak J, Bujko K, Adamiak M, Ciechanowicz A, Chumak V, et al. An evidence that SARS-CoV-2/COVID-19 spike protein (SP) damages hematopoietic stem/progenitor cells in the mechanism of pyroptosis in Nlrp3 inflammasome-dependent manner. *Leukemia*. 2021; 35(10):3026–9.
75. Bari A, Ch A, Bano I, Saqlain N. Is leukopenia and lymphopenia a characteristic feature of COVID-19 in children? *Pak J Med Sci*. 2021; 37(3):869–73.

76. Parasher A, Saini V, Saini A, Barik RR, Aggarwal A, Khan J. A study of the association of leukopenia with disease severity and mortality in patients diagnosed with COVID-19. *Int J Adv Med.* 2020; 7(11):1721–5.
77. Ghizlane EA, Manal M, Abderrahim EK, Abdelilah E, Mohammed M, Rajae A, et al. Lymphopenia in Covid-19: A single center retrospective study of 589 cases. *Ann Med Surg.* 2021; 69:102816.
78. Liu K, Fang Y-Y, Deng Y, Liu W, Wang M-F, Ma J-P, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl).* 2020; 133(9):1025–31.
79. Zhao Q, Meng M, Kumar R, Wu Y, Huang J, Deng Y, et al. Lymphopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A systemic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020; 96:131–5.
80. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci.* 2020; 63(3):364–74.
81. Wang Q, Zhang Y, Wu L, Niu S, Song C, Zhang Z, et al. Structural and Functional Basis of SARS-CoV-2 Entry by Using Human ACE2. *Cell.* 2020; 181(4):894-904.e9.
82. Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, et al.. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol [Internet].* 2020 [cited 2022 May 15];11. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2020.00827>

ANEXOS

Anexo 1. Instrumentos de recolección de datos

FICHA DE DATOS

ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS EN SANGRE PERIFÉRICA EN PERUANOS CON NEUMONÍA POR SARS-CoV-2 ATENDIDOS EN UN HOSPITAL DE REFERENCIA NACIONAL EN EL AÑO 2021

Variable	Categorías	Códigos para base de datos
Sexo:	a) Femenino b) Masculino	a) 1 b) 2
Edad:	_____ años	1 al 100
Comorbilidad:	a) Diabetes Mellitus b) HTA c) Obesidad d) Enfermedad Renal Crónica e) Otros	a) 1 b) 2 c) 3 d) 4 e) 5
Síntomas:	a) Fiebre b) Cefalea c) Malestar general d) Dificultad respiratoria	a) 1 b) 2 c) 3 d) 4
Compromiso pulmonar:	_____ %	1 al 100%
Severidad de la enfermedad:	a) Leve b) Moderado c) Severo	a) 1 b) 2 c) 3
Dímero D:	_____ mg/dL	
Leucocitos:	_____ leuco/mm ³	1 a 1000000
Plaquetas:	_____ plaq/mm ³	1 a 10000000
Hemoglobina:	_____ g/dL	1 al 50
RDW:	_____ %	1 a 200
Tiempo de protrombina:	_____ segundos	1 al 100
Tiempo de tromboplastina activada:	_____ segundos	1 al 100
INR	_____	1 al 100
Fibrinógeno:	_____ mg/dL	1 al 10000

Anexo 2. Permiso institucional



«Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Hombres y Mujeres»
«Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional»

CARTA N° 137 -2022-DG-HNDM.

Lima, 10 de Mayo 2022

Médico Residente:
RAFAEL MARTIN DE JESUS PICHARDO RODRIGUEZ
Investigador Principal
Presente -

ASUNTO : AUTORIZACIÓN Y APROBACIÓN PARA REALIZAR ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

REF : Expediente N°03048-22 Registro N°012319-22

De mi mayor consideración:

Es grato dirigirme a usted para saludarle cordialmente y al mismo tiempo comunicarle de acuerdo al Informe **N°592-2022-OACDI-HNDM** que; no existe ningún inconveniente en que se desarrolle el estudio de investigación titulado:

“ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS EN SANGRE PERIFÉRICA EN PACIENTES CON NEUMONÍA POR COVID-19 HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO 2021”

En tal sentido esta oficina autoriza la realización del estudio de investigación. Consecuentemente el investigador deberá cumplir con el compromiso firmado, mantener comunicación continua sobre el desarrollo del trabajo y remitir una copia del estudio al concluirse.

El presente documento tiene aprobación por el Comité de Ética en Investigación Biomédica de Nuestra Institución; según la (Evaluación N°020-2022-CEIB-HNDM) el cual entra en vigencia a partir del 28 de Abril 2022 y expira el 27 de Abril 2023.

Si aplica, los trámites para su renovación deberán iniciarse por lo menos 30 días previos a su vencimiento.

Sin otro particular, me suscribo de Usted.


Atentamente,




MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL NACIONAL "DOS DE MAYO"
Mg. MARCO ANTONIO GAMERO ROCA
Director General (e)
C.M.P. 22567 R.N.E.13274

CARTA N°042-OACDI-CARTA N°0036-EI-HNDM

MAGR/PS/PE/S/Eva


<http://hdosdemayo.gob.pe/portal/>
directorgeneral@hdosdemayo.gob.pe
hdosdemayo@hcmil.com

Parque "Historia de la Medicina Peruana"
s/n alt. Cdra. 13 Av. Grau- Cercado de Lima
Teléfono: 328-0028 Anexo 3209



Siempre
con el pueblo

Anexo 3. Aprobación del comité de ética



La Molina, 31 de mayo de 2022

Oficio No. 540- 2022 - CIEI-FMH- USMP

Señor
Rafael Martín De Jesús Pichardo Rodríguez
Alumno de posgrado
Facultad de Medicina Humana
Universidad de San Martín de Porres
Presente

Ref. Plan de investigación titulado: Alteraciones hematológicas en sangre periférica en pacientes con neumonía por covid-19 Hospital Nacional Dos de Mayo 2021.

De mi consideración:

Es grato expresarle mi cordial saludo y en atención a su solicitud informarle que, en cumplimiento de las buenas prácticas clínicas y la legislación peruana vigente en materia de investigación científica en el campo de la salud, el Comité de mi presidencia, en la **sesión del 30 de mayo evaluó y aprobó** el siguiente documento:

- **Plan de investigación titulado: Alteraciones hematológicas en sangre periférica en pacientes con neumonía por covid-19 Hospital Nacional Dos de Mayo 2021.**

Es cuanto informo a usted para su conocimiento y fines que correspondan.

Atentamente,



Dr. Amador Vargas Guerra
Presidente
Comité Institucional de Ética en Investigación
de la Facultad de Medicina Humana de la
Universidad de San Martín de Porres

AVG/ABZ/ma



PERÚ

Ministerio
de Salud

Viceministerio
de Prestaciones y
Aseguramiento en Salud

Hospital Nacional
Dos de Mayo

«Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Hombres y Mujeres»
«Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional»

EVALUACIÓN N°020-2022-CEIB-HNDM

**“ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS EN SANGRE PERIFÉRICA EN PACIENTES
CON NEUMONÍA POR COVID-19 HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO 2021”**

Investigador: RAFAEL MARTIN DE JESUS PICHARDO RODRIGUEZ

El Comité de Ética en Investigación Biomédica concluye que:

1. El Investigador se encuentra calificado para la conducción de la investigación.
2. El Protocolo sigue lineamientos metodológicos y éticos.

Por tanto, el comité expide el presente documento de **APROBACIÓN Y OPINIÓN FAVORABLE** del presente estudio.

El presente documento tiene vigencia a partir de la fecha y expira el **27 de Abril del 2023**.

El Investigador remitirá al Comité de Ética en Investigación Biomédica un informe final al término del estudio.

Atentamente,

Lima, 28 de Abril 2022



MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO

E. Santillán
DRA. TERESA SANTIALLÁN
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA
EN INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA
HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO

YPS/Eva
Cc. archivo

<http://hdosdemayo.gob.pe/portal/>
direcciongeneral@hdosdemayo.gob.pe
hdosdemayo@hotmail.com

Parque "Historia de la Medicina Peruana"
s/n alt. odra. 13 Av. Grau- Cercado de Lima
Teléfono: 328-0028 Anexo 3209



Siempre
con el pueblo

Anexo 4. Registro PRISA

ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS EN SANGRE PERIFÉRICA EN PACIENTES CON NEUMONÍA POR COVID-19 HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO 2021

 Imprimir

Fecha de registro: Miércoles, 30 Marzo 2022 06:49

Objetivo general: Determinar las alteraciones hematológicas en sangre periférica en pacientes con diagnósticos de neumonía por SARS-COV-2 atendidos en un hospital de referencia en Perú. Métodos: Estudio cuantitativo observacional descriptivo transversal retrospectivo en pacientes con diagnóstico de neumonía por SARS-COV-2 hospitalizados en salas especializadas en el hospital nacional "Dos de Mayo", Lima-Perú, entre los meses de enero a mayo del año 2021. Se incluirán a los pacientes mayores de 18 años y se excluirán a aquellos con datos incompletos o historia clínica incompleta. Se requerirá un total de 320 pacientes que se seleccionarán de manera probabilística. No se experimentará en seres humanos y se respetará la confidencialidad de los datos. Se presentarán medidas de resumen para las variables cualitativas y cuantitativas. Los datos serán procesados en el lenguaje de programación estadística R mediante la interfaz gráfica JAMOV versión 1.8.1.



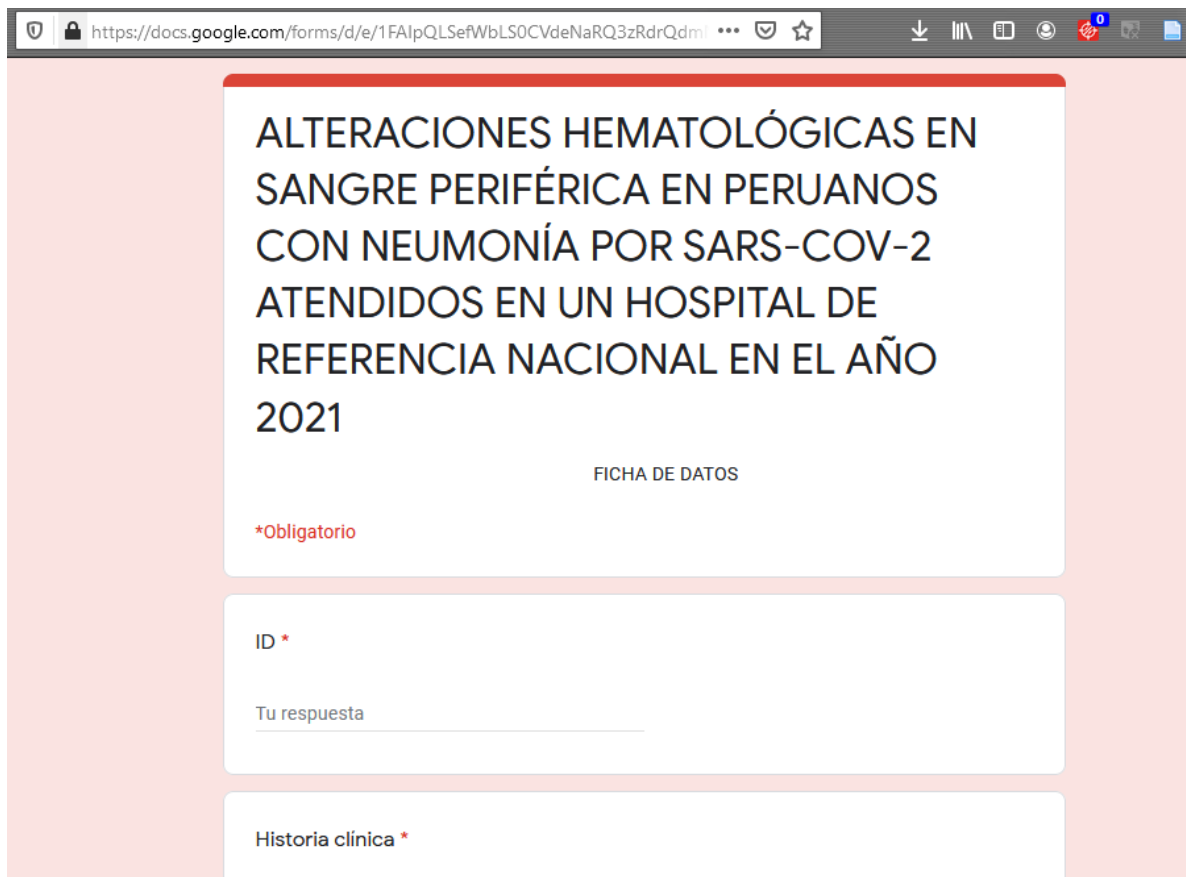
Id_row: C7E45ED1-85BC-47B1-A724-F72018621139

Nu_investigacion: 2550

Autores: RAFAEL MARTIN DE JESUS PICHARDO RODRIGUEZ

Palabras_clave: COVID-19; HEMATOLOGIC TESTS; SARS-COV-2

Anexo 5. Formulario de Google.



https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSeFwBLS0CVdeNaRQ3zRdrQdm/ ...

ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS EN SANGRE PERIFÉRICA EN PERUANOS CON NEUMONÍA POR SARS-COV-2 ATENDIDOS EN UN HOSPITAL DE REFERENCIA NACIONAL EN EL AÑO 2021

FICHA DE DATOS

*Obligatorio

ID *

Tu respuesta

Historia clínica *

Anexo 6. Base de datos

Base de datos.xlsx - Excel

Archivo Inicio Insertar Disposición de página Fórmulas Datos Revisar Vista Ayuda ¿Qué desea hacer?

Pegar Fuente Alineación Número Formato condicional Dar formato como estilo

Q143 2168

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L
1	ID	Sexo	Edad	DM2	HTA	Obesid	ERC	Otra Cc	Fiebre	Cefalea	Malestar gen	Dificultad respira
2	1	1	33	0	0	0	0	0	0	0	0	1
3	2	1	56	0	0	0	0	0	1	0	0	1
4	3	2	44	0	0	0	0	1	1	0	0	1
5	4	2	64	0	0	0	0	0	0	0	0	1
6	5	1	37	0	0	0	0	0	0	0	0	1
7	6	2	46	0	0	0	0	0	0	0	0	1
8	7	2	77	0	0	0	0	0	1	1	1	1
9	8	2	58	1	1	1	0	0	0	0	0	1
10	9	1	73	0	0	0	0	0	1	1	1	1
11	10	1	52	0	0	0	0	0	0	0	0	1
12	11	1	63	1	0	0	0	0	1	0	0	1
13	12	2	56	0	0	1	0	0	1	0	0	1
14	13	2	68	0	0	0	0	1	0	0	0	1

