

UNIVERSIDAD PERUANA LOS ANDES

Facultad de Medicina Humana

Escuela Profesional de Medicina Humana



TESIS

VARIACIÓN HEMATOLÓGICA EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR COVID-19 EN EL HOSPITAL DANIEL ALCIDES CARRIÓN DE HUANCAYO-2020

Para Optar: El título Profesional de Médico Cirujano

Autor: Bach. Payano Rojas, Celene Lidia

Asesor: Dr. Miguel Raúl Mercado Rey

Línea de Investigación: Salud y gestión de la salud.

Fecha de inicio: 01/01/2021

Fecha de culminación: 31/10/2022

Huancayo – Perú

2022

DEDICATORIA:

A Dios, por su infinita misericordia

A mis padres por su amor incondicional,
comprensión y apoyo constante a lo largo
de todas mis etapas de vida.

A todos los doctores y docentes que con
sus enseñanzas supieron forjar en mí la
importancia de amar lo que uno hace y por
contribuir en mi formación académica.

AGRADECIMIENTO

Al Hospital Regional Docente Clínico-Quirúrgico "Daniel Alcides Carrión" por darme la oportunidad de poder realizar el presente trabajo de investigación y a la Universidad Peruana Los Andes por todos los años de formación profesional.



UNIVERSIDAD PERUANA LOS ANDES
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
DIRECCIÓN DE LA UNIDAD DE INVESTIGACIÓN

"AÑO DE LA UNIDAD LA PAZ Y EL DESARROLLO"

CONSTANCIA

**DE SIMILITUD DE TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN POR EL SOFTWARE DE
PREVENCIÓN DE PLAGIO TURNITIN**

La Dirección de la Unidad de Investigación de la Facultad de Medicina Humana, hace constar por la presente, que el informe final de tesis titulado:

"VARIACIÓN HEMATOLÓGICA EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR COVID-19 EN EL HOSPITAL DANIEL ALCIDES CARRIÓN DE HUANCAYO-2020"

Cuyo autor (es) : **BACH. PAYANO ROJAS CELENE LIDIA**

Facultad : **MEDICINA HUMANA**

Escuela Profesional : **Medicina Humana**

Asesor (a) : **Dr. Miguel Raúl Mercado Rey.**

Que fue presentado con fecha día 03 de enero de 2023 y después de realizado el análisis correspondiente en el software de prevención de plagio Turnitin con fecha día 03 de enero de 2023; con la siguiente configuración del software de prevención de plagio Turnitin:

- Excluye bibliografía
- Excluye citas
- Excluye cadenas menores a 20 palabras
- Otro criterio (especificar)

Dicho documento presenta un porcentaje de similitud de **26%**.

En tal sentido de acuerdo a los criterios de porcentajes establecido en el artículo No. 11 del Reglamento de uso de software de prevención de plagio, el cual indica que no se debe superar el 30%. Se declara, que el trabajo de investigación: Si contiene un porcentaje aceptable de similitud.

Observaciones:

.....
.....

En señal de conformidad y verificación se firma y sella la presente constancia.

Huancayo, 03 de enero de 2023.


Dr. MIGUEL RAÚL MERCADO REY
Director de la Unidad de Investigación
Facultad de Medicina Humana

INTRODUCCIÓN

Dado que el COVID-19 es una enfermedad multisistémica con síntomas iniciales inespecíficos y debido a la emergencia sanitaria declarada pandemia el 11 de marzo de 2020 por falta de recursos materiales, humanos, no todas las personas con la enfermedad pueden someterse a pruebas diagnósticas ni a seguimiento, en consecuencia la evidencia científica ha demostrado que las anomalías en las pruebas hematológicas tienen el potencial de discriminar entre casos graves y no graves, o aquellos con alto o bajo riesgo de mortalidad.

Por consiguiente, el objetivo de nuestra investigación será determinar las variaciones hematológicas en la evolución de pacientes con infección por COVID-19 del Hospital Daniel Alcides Carrión de Huancayo en el periodo 01 marzo-31 mayo 2020, además de identificar la variación hematológica según sexo, según si ingresaron o no ingresaron en la unidad de cuidados intensivos y según la frecuencia de fallecidos y no fallecidos. Asimismo, es un trabajo cuantitativo, explicativo, observacional, retrospectivo, longitudinal, de nivel descriptivo. Para la recopilación de información se empleó una ficha de recolección de datos adaptado de la ficha epidemiológica del Ministerio de Salud para posteriormente construir una base de datos empleando una hoja de cálculo de Microsoft Excel 2016.

CONTENIDO

	Pág.
DEDICATORIA	ii
AGRADECIMIENTO	iii
INTRODUCCIÓN	iv
CONTENIDO	v
CONTENIDO DE TABLAS	viii
CONTENIDO DE FIGURAS	ix
RESUMEN	x
ABSTRACT	xi
CAPÍTULO I PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
1.1. ¡Error! Marcador no definido. 2	
1.2. ¡Error! Marcador no definido. 15	
1.3. 1515	
1.3.1.Problema general	15
1.3.2.Problemas específicos	15
1.4. 1616	
1.4.1.Social	16
1.4.2.Teórica	16
1.4.3.Metodológica	17
	vi

1.5. ¡Error! Marcador no definido.	17
1.5.1. Objetivo general	17
1.5.2. Objetivos específicos	17
CAPÍTULO II MARCO TEÓRICO	18
2.1. Antecedentes	18
2.1.1. Nacionales	18
2.1.2. Locales	18
2.1.3. Internacionales	19
2.2. Bases teóricas o Científicas	20
2.3. Marco Conceptual (de las variables y dimensiones)	32
CAPÍTULO III HIPÓTESIS	33
3.1. Hipótesis de investigación	33
3.2. Sistema de variables	34
CAPÍTULO IV METODOLOGÍA	35
4.1. Método de investigación	35
4.2. Tipo de investigación	35
4.3. Nivel de investigación	35
4.4. Diseño de la investigación	35
4.5. Población y muestra	36
4.6. Métodos, Técnicas e Instrumentos de recolección de datos	37
4.7. Técnicas de procesamiento y análisis de datos	38

4.8. Aspectos éticos de la Investigación	38
CAPÍTULO V RESULTADOS	39
5.1. Descripción de resultados	39
5.2. Contrastación de hipótesis	51
ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS	53
CONCLUSIONES	62
RECOMENDACIONES	63
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	64
ANEXOS	75
Anexo 01 Matriz de consistencia	76
Anexo 02 Cuadro de operacionalización de variables	77
Anexo 03 Instrumento de investigación	78
Anexo 04 Autorización del Hospital Regional Docente Clínico-Quirúrgico "Daniel Alcides Carrión "para realizar investigación	79
Anexo 05 La data de procesamiento de datos	81
Anexo 06 Fotos de la aplicación del instrumento	85

CONTENIDO DE TABLAS

	Pág.
Tabla 01. Clasificación de pacientes con COVID-19.....	22
Tabla 02. Variación hematológica de pacientes con infección por COVID-19 del Hospital Daniel Alcides Carrión 01 marzo-31 mayo 2020.....	40
Tabla 03. Variación hematológica según sexo de pacientes con infección por COVID-19 del Hospital Daniel Alcides Carrión de Huancayo-2020.....	45
Tabla 04. Variación hematológica de pacientes con infección por COVID-19 según si ingresaron o no ingresaron en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Daniel Alcides Carrión de Huancayo 2020.....	47
Tabla 05. Variación hematológica de pacientes con infección por COVID-19 según la frecuencia de fallecidos y no fallecidos del Hospital Daniel Alcides Carrión de Huancayo 2020.....	49

CONTENIDO DE FIGURAS

Pág.

Figura 01. Valores longitudinales de la hemoglobina en pacientes con infección por COVID-19 del Hospital Daniel Alcides Carrión 01 marzo-31 mayo 2020.....	44
Figura 02. Valores longitudinales de leucocitos en pacientes con infección por COVID-19 del Hospital Daniel Alcides Carrión 01 marzo-31 mayo 2020.....	44
Figura 03. Valores longitudinales de neutrófilos en pacientes con infección por COVID-19 del Hospital Daniel Alcides Carrión 01 marzo-31 mayo 2020.....	45
Figura 04. Valores longitudinales de linfocitos en pacientes con infección por COVID-19 del Hospital Daniel Alcides Carrión 01 marzo-31 mayo 2020.....	46
Figura 05. Valores longitudinales de plaquetas en pacientes con infección por COVID-19 del Hospital Daniel Alcides Carrión 01 marzo-31 mayo 2020.....	46
Figura 06. Valores longitudinales del Índice neutrófilos/ linfocitos en pacientes con infección por COVID-19 del Hospital Daniel Alcides Carrión 01 marzo-31 mayo 2020.....	47

RESUMEN

Objetivo: Determinar la variación hematológica en pacientes con infección por COVID-19 del Hospital Daniel Alcides Carrión de Huancayo-2020.

Metodología: Estudio observacional, retrospectivo, longitudinal, nivel descriptivo.

Resultados: Muestra de 200 pacientes, el 68,5% sexo masculino y 31,5% de sexo femenino. La media de edad fue de 54,44 años y el rango etario 40 a 61 años fue el que predominó (57,5%). Las variaciones de la hemoglobina, leucocitos, neutrófilos, linfocitos, plaquetas e INL fueron significativas al ingreso, día 5, día 7 y día 14 ($p=0,000$). Solo la variación de hemoglobina según sexo ha sido significativa al ingreso, día 5 y día 7. Las variaciones de la hemoglobina, leucocitos, neutrófilos, linfocitos, plaquetas e INL según su ingreso o no a la unidad de cuidados intensivos (UCI) y si fallecieron o sobrevivieron fueron significativas ($p<0,05$) durante el seguimiento.

Conclusiones: Los parámetros hematológicos que varían significativamente en la evolución clínica de pacientes con infección por COVID-19 son de la hemoglobina, leucocitos, neutrófilos, linfocitos, plaquetas e índice neutrófilos/linfocitos. Existe disminución significativa de hemoglobina en el grupo del sexo femenino en comparación al grupo del sexo masculino. Los parámetros hematológicos que varían significativamente según su ingreso a la UCI son la disminución de la hemoglobina, leucocitosis, neutrofilia, linfopenia, disminución de plaquetas e INL elevado. Los parámetros hematológicos que varían significativamente en fallecidos son la elevación de la hemoglobina, leucocitosis, neutrofilia, linfopenia, disminución de plaquetas e INL elevado.

Palabras clave: SARS-COV2, COVID- 19, variación hematológica.

ABSTRACT

Objective: To determine the hematological variation in patients with COVID-19 infection at the Daniel Alcides Carrión Hospital in Huancayo-2020.

Methodology: Observational, retrospective, longitudinal study, descriptive level.

Results: Sample of 200 patients, 68.5% male and 31.5% female. The mean age was 54.44 years and the age range 40 to 61 years was the one that predominated (57.5%). Variations in hemoglobin, leukocytes, neutrophils, lymphocytes, platelets, and INL were significant on admission, day 5, day 7, and day 14 ($p=0.000$). Only the variation in hemoglobin according to sex was significant on admission, day 5 and day 7. Variations in hemoglobin, leukocytes, neutrophils, lymphocytes, platelets and INL according to whether or not they were admitted to the intensive care unit (ICU) and whether died or survived were significant ($p<0.05$) during follow-up.

Conclusions: The hematological parameters that vary significantly in the clinical evolution of patients with COVID-19 infection are hemoglobin, leukocytes, neutrophils, lymphocytes, platelets, and the neutrophil/lymphocyte ratio. There is a significant decrease in hemoglobin in the female group compared to the male group. The hematological parameters that vary significantly depending on their admission to the ICU are decreased hemoglobin, leukocytosis, neutrophilia, lymphopenia, decreased platelets, and elevated INL. The hematological parameters that vary significantly in deceased are elevated hemoglobin, leukocytosis, neutrophilia, lymphopenia, decreased platelets, and elevated INL.

Keywords: SARS-COV2, COVID-19, hematological variation.

CAPÍTULO I

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1. Descripción de la realidad problemática

El primer caso de síndrome respiratorio agudo severo 2 (SARS-CoV-2) se identificó en Wuhan- China, en diciembre de 2019 causante de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) una forma de zoonosis respiratoria y sistémica que sigue extendiéndose por todo el mundo asumiendo las dramáticas características de una pandemia.¹

Las estadísticas facilitadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) indican que la enfermedad ya se ha extendido a los siete continentes donde América es el continente más afectado con un total de 48.021.725 casos confirmados y a nivel mundial con los datos actualizados a las 3:35 pm CET del 13 de Febrero de 2021 se han notificado 107.838.255 casos confirmados de COVID-19, incluidas 2.373.398 muertes y 223 países ² ; además en Perú el total de casos acumulados asciende a los 1.212.309 y 130,55 de muertes total acumulado por 100.000 habitantes , datos actualizados hasta el 12 de Febrero de 2021. ²

Si bien la tasa de letalidad del 6,99 % del SARS-CoV-2 es menor que el de las dos enfermedades anteriores por coronavirus, es decir, SARS (síndrome respiratorio agudo severo) con un 9,6% y 34,4% para el MERS (síndrome respiratorio de Oriente Medio), el número de pacientes que necesitan cuidados críticos urgentes es notablemente mayor que el de los dos brotes virales anteriores por su alta tasa de transmisión de persona a persona.^{3,4,5}

Diariamente los casos notificados y el número de muertes aumentan considerablemente a nivel mundial, los sistemas de salud colapsan, hay ausencia de tratamiento antivírico probado, la escasez de conocimiento sobre el SARS-CoV2 y graves pérdidas económicas; en este contexto existe una necesidad urgente de identificar predictores clínicos y de laboratorio de la progresión hacia formas graves y fatales de esta enfermedad para el control de estos coronavirus.^{6,7}

El COVID-19 afecta a varios sistemas, incluido el sistema hematopoyético pero no todos los pacientes sospechosos pueden someterse a pruebas diagnósticas además que la sintomatología inicial es bastante inespecífica. Sin embargo cada vez hay más evidencia científica que sugiere que las anomalías en las pruebas de laboratorio habituales especialmente las hematológicas pueden confirmar el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2.⁷

En consecuencia, las pruebas de laboratorio ayudaron al cribado, diagnóstico, seguimiento, tratamiento, recuperación y vigilancia epidemiológica durante esta emergencia de salud pública. De hecho el recuento sanguíneo completo es fácil, económico, ampliamente disponible y puede ayudar a discriminar entre pacientes con o sin enfermedad grave proporcionando datos objetivos a los médicos y guiando a una atención segura, eficaz y de alta calidad.^{8,9}

No obstante, algunos aspectos estructurales y prácticos pueden generar obstáculos sustanciales para brindar una respuesta oportuna y eficiente como por ejemplo un entorno inadecuado (insuficiente) y la escasez de recursos técnicos y humanos para enfrentar un mayor volumen de pruebas en muchos pacientes infectados. De ahí que se puedan identificar algunas estrategias proactivas para afrontar este gran reto sanitario que implican importantes inversiones en recursos de laboratorio convencionales, refuerzo de redes regionales de laboratorios clínicos⁴. Ahora está claro que sin las pruebas de laboratorio, las medidas de salud pública adecuadas y un tratamiento basado en la evidencia la atención de los pacientes hospitalizados por COVID-19 simplemente es inconcebible.⁸

Por estos motivos se debería fomentar investigaciones a futuro que permitan conocer otras anomalías hematológicas y bioquímicas para una mejor atención en esta crisis sanitaria.

1.2. Delimitación del problema

Delimitación teórica: El estudio se delimitará en la teoría inmunológica de las infecciones virales.

Delimitación espacial: La delimitación espacial se circunscribe al servicio de Hospitalización de atención diferenciado de COVID-19 del hospital Regional Docente Clínico Quirúrgico Daniel Alcides Carrión ubicado en la ciudad de Huancayo, departamento de Junín-Perú.

Delimitación temporal: El presente estudio de investigación se realizará desde el 01 de enero del 2021 hasta el 31 de octubre del año 2022 y los datos de las unidades de estudio serán recolectados de las historias clínicas del 08 de septiembre hasta el 04 de octubre del año 2022.

Delimitación poblacional: Pacientes hospitalizados con una infección por COVID-19 confirmados mediante RT-PCR en el tiempo y espacio establecido de ambos sexos, mayores de 18 años.

1.3. Formulación del problema

1.3.1. Problema general

¿Cuáles son las variaciones hematológicas en la evolución de pacientes con infección por COVID-19 del Hospital Daniel Alcides Carrión de Huancayo-2020?

1.3.2. Problemas específicos

- ¿Cuál es la variación hematológica según sexo de pacientes con infección por COVID-19 del Hospital Daniel Alcides Carrión de Huancayo-2020?
- ¿Cuál es la variación hematológica de pacientes con infección por COVID-19 según si ingresaron o no ingresaron en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Daniel Alcides Carrión de Huancayo-2020?

- ¿Cuál es la variación hematológica de pacientes con infección por COVID-19 según la frecuencia de fallecidos y no fallecidos del Hospital Daniel Alcides Carrión de Huancayo-2020?

1.4. Justificación

1.4.1. Social

Desde la perspectiva social, el presente estudio se justifica debido al problema de salud pública que estamos atravesando por la infección de SARS-COV2 y que continúa extendiéndose rápidamente afectando a millones de vidas en todo el mundo; lo que permite con urgencia la identificación de marcadores pronósticos de laboratorio útiles en la evolución clínica de la enfermedad y que orienten los estudios de intervención para apuntar a pacientes con mayor riesgo de desarrollar una enfermedad grave y así la optimización en la asignación de recursos humanos y técnicos que se encuentran limitados en la pandemia en curso. También será posible mejorar el conocimiento de la situación clínica si se identifican marcadores de laboratorio que puedan distinguir entre pacientes graves y no graves o aquellos con un riesgo alto o bajo de mortalidad.

1.4.2. Teórica

Teniendo en cuenta la emergencia mundial y la cuestión de la escasez de literatura sobre el COVID-19, se aboga por el presente estudio ya que proporcionará a los profesionales sanitarios información actualizada que mejorará la evidencia científica a nivel local.

1.4.3. Metodológica

El trabajo realizado será factible porque consistirá en la recopilación de resultados de parámetros hematológicos que son técnicas rutinarias, fáciles de medir y económicas que ayudan al diagnóstico y al seguimiento de enfermedades. Además, las personas infectadas por COVID-19 pueden someterse a pruebas de hemograma diariamente incluso si no muestran síntomas graves por lo que la progresión de la infección por COVID-19 se puede evaluar fácilmente. Finalmente la información sobre la variable de investigación se recogerá mediante una ficha de recolección de datos adaptado de la ficha epidemiológica del Ministerio de Salud.

1.5. Objetivos

1.5.1. Objetivo general

Determinar las variaciones hematológicas en la evolución de pacientes con infección por COVID-19 del Hospital Daniel Alcides Carrión de Huancayo-2020.

1.5.2. Objetivos específicos

- Identificar la variación hematológica según sexo de pacientes con infección por COVID-19 del Hospital Daniel Alcides Carrión de Huancayo-2020.
- Identificar la variación hematológica de pacientes con infección por COVID-19 según si ingresaron o no ingresaron en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Daniel Alcides Carrión de Huancayo-2020.
- Identificar la variación hematológica de pacientes con infección por COVID-19 según la frecuencia de fallecidos y no fallecidos del Hospital Daniel Alcides Carrión de Huancayo-2020.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes

2.1.1. Nacionales

Vélez J. (2022) concluye que los pacientes estudiados tenían una edad media de 50 años (DE= 12) con un predominio del sexo masculino (70,4%), el área bajo la curva ROC para estimar la mortalidad en pacientes críticos con COVID-19 fueron: INL a las 24 h 0,676 (0,601-0,752) y 72 h 0,672 (0,597-0,747) con punto de corte 14, entonces sugiere el uso del INL y la LDH como biomarcadores de bajo costo y disponibilidad inmediata en centros de bajos recursos, en ausencia de IL-6.¹⁰

2.1.2. Locales

Pérez U. (2022) concluye que los pacientes más afectados son varones con un 63,3%, el grupo de edad de 31 a 60 años es el más afectado con un 59,2%, se observó leucocitosis con un 57,5%, los neutrófilos presentaron en su mayoría valores normales con un 46,7%, se observó linfopenia con un 80%, y valores normales de plaquetas con un 45,8%.¹¹

2.1.3. Internacionales

Wafa Q. et al (2021) concluye que la mediana de edad fue de 56 años y pacientes masculinos representan el 61%. Los pacientes en el grupo UCI tenían significativamente recuentos de leucocitos más altos, neutrófilos más altos ($6,72$ vs $4,30 \times 10^9/L$; $p < 0,05$), no hubo diferencias significativas ni en los recuentos de hemoglobina ni de linfocitos entre grupos, además una disminución constante en la hemoglobina en ambos grupos. En los pacientes de la UCI la mediana del recuento de linfocitos estuvo por debajo del límite inferior ($1,5 \times 10^9 /L$) al ingreso y alcanzó el límite inferior hasta el día 9 y el recuento de neutrófilos notó un aumento significativo en los pacientes de la UCI.¹²

Urbano M. et al (2021) concluye que pacientes que requirieron UCI presentaron una elevación significativa de leucocitos ($+3,1 \times 10^9 /L$), neutrófilos ($+6,4 \times 10^9 /L$) y recuento de plaquetas ($+60,8 \times 10^9 /L$) y una disminución significativa del recuento de linfocitos ($-1,6 \times 10^9 /L$), eritrocitos, hemoglobina. En pacientes que fallecieron se encontró valores significativamente más bajos en plaquetas (media $184,1 \times 10^9 /L$; disminución media $34 \times 10^9 /L$), concentración de hemoglobina (media $11,2$ g/dl; $1,1$ g/dl disminución) y valores significativamente más altos para el recuento de leucocitos (media $8,9 \times 10^9 /L$; $2,7 \times 10^9 /L$ mayor), relación neutrófilos/leucocitos (media $7,1$; $3,6$ mayor).¹³

Cui-Lian C. et al (2020) concluyen que la edad de los pacientes que ingresaron a UCI fue de 54 años y de 42 años los que no ingresaron ($p = 0,02$). La linfopenia se presentó en 24 pacientes (36,9 %), 19 con linfopenia moderada ($0,5-1 \times 10^9 /L$) y cinco con linfopenia grave ($< 0,5 \times 10^9 /L$). Los pacientes de UCI tienden a

desarrollar neutrofilia durante hospitalización con una mediana máximo de $11,6 \times 10^9 /L$ en comparación con $3,5 \times 10^9 /L$ en el grupo que no está en la UCI ($p < 0,001$).¹⁴

Yuan X. et al (2020) concluyen que los pacientes graves y críticamente enfermos por COVID-19 tenían un recuento de neutrófilos considerablemente mayor (mediana de $4,38 \times 10^9/L$), linfocitos más bajos ($1,10 \times 10^9/L$) en comparación con los pacientes regulares, y un nivel de hemoglobina más bajo (116 g/dL).¹⁵

Violetis O. et al (2020) concluyen que los resultados del hemograma completo podrían indicar que los pacientes padecen una enfermedad grave y los médicos podrían utilizarlos como herramienta de pronóstico. La leucocitosis, neutrofilia, linfocitopenia y trombocitopenia predominan en pacientes con un cuadro clínico grave.¹

2.2. Bases teóricas o Científicas

2.2.1. Aspectos generales de la infección por SARS-CoV-2

En diciembre de 2019, un coronavirus recientemente identificado el nCoV-19 (2019 novel coronavirus) causó neumonías graves en Wuhan-China. La enfermedad por COVID-19 es la designación dada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), mientras que SARS-CoV-2 es el nombre dado por el Comité Internacional de Expertos en Taxonomía de Virus, declarándose una pandemia el 11 de marzo de 2020 afectando a 283 naciones con una tasa de letalidad del 6,99%.¹⁶

El agente causal es un β -coronavirus de la familia Coronaviridae, más concretamente el subtipo Sarbecovirus. Se trata de un virus que contiene una única cadena de ARN genómico que está recubierto, poliadenilado y conectada con proteínas de la nucleocápside. La envoltura contiene a la glicoproteína S que le proporciona al virus la apariencia de una corona.¹⁶

Los coronavirus hCoV-229E, OC43, NL63 y HKU1 causan infecciones respiratorias leves, mientras que los β -coronavirus SARS-CoV (2002-2003) y MERS-CoV (aislado en 2012) causaron casos graves. El SARS-CoV-2, que tiene una letalidad menor que el SARS-CoV (9,6%) y el MERS-Cov (34,4%), es más transmisible e infeccioso.¹⁶ La hipótesis era que los murciélagos lo transmitían a los humanos, pero otros animales también pueden transmitirlo.¹⁶

El COVID-19 tiene un periodo de incubación de 5-6 días, aunque puede durar hasta 14 días donde las personas infectadas pueden contagiar el virus a personas sanas durante esta fase "presintomática".¹⁸

Los pacientes diagnosticados de COVID-19 presentaron con mayor frecuencia fiebre, dolores corporales, disnea, malestar general y tos seca, la mayoría de estos pacientes pertenecían al rango de 40 a 70 años. Con respecto a la gravedad estudios en China concluyeron que más hombres que mujeres sufrieron enfermedad grave con resultados similares en otros países y los asociados a comorbilidades como hipertensión, enfermedad cardiovascular o pulmonar.¹⁹

Tabla N°01: Clasificación de pacientes con COVID-19 ¹⁹

	Definición
Asintomático	RT-PCR positiva. Sin síntomas clínicos ni radiológicos.
leve	Síntomas de infección aguda del tracto respiratorio superior (fiebre, fatiga, tos, secreción nasal, estornudos) o síntomas digestivos (vómitos, dolor abdominal, diarrea)
moderado	Neumonía sin hipoxemia evidente, TC de tórax con lesiones.
grave	Neumonía con hipoxemia (SpO2 <92%)
crítico	Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), puede tener shock, encefalopatía, lesión miocárdica, insuficiencia cardíaca, disfunción de la coagulación y lesión renal aguda.

Fuente: Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clinical Immunology*. 2020; 215:108427. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108427.

2.2.2. SARS-CoV-2 y el ciclo de vida en las células huésped

La enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA 2) es uno de los principales receptores del SARS-CoV-2, expresándose ampliamente en los Neumocitos tipo I y II, endotelio vascular, macrófagos alveolares, epitelio renal, corazón, neuronas y páncreas.¹⁷

El ciclo de vida inicia cuando la proteína S se une al receptor ECA 2 y altera su conformación para facilitar la endocitosis y la fusión de la envoltura vírica con la membrana celular liberándose el ARN genómico en la célula huésped el cual se traduce en las poliproteínas de la replicasa viral pp1a y 1ab, que la proteasa escinde

en productos pequeños. La transcripción discontinua por la polimerasa crea ARN subgenómico que se traduce en proteínas virales y se ensambla en el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi antes de ser transportado fuera de la célula en vesículas. ¹⁶

Sus sintomatología es fundamentalmente respiratoria ya que la arquitectura pulmonar se destruye incluso en individuos asintomáticos y con desequilibrios del sistema inmune; no obstante, el curso de la enfermedad puede anticiparse identificando predictores de mal pronóstico. ¹⁷ La edad superior a 60 años, una carga viral elevada, comorbilidades (hipertensión arterial, diabetes mellitus, etc.), una sobreinfección adicional o una elevación de marcadores inflamatorios como la ferritina o la proteína C reactiva son factores de mal pronóstico ¹⁷ que pueden utilizarse para predecir el curso de la enfermedad, tal y como publicaron Suárez Reyes, et al. ¹⁶

2.2.3. Respuesta inmunitaria y manifestación clínica

En la enfermedad por COVID-19 hay un fallo en la respuesta inmunológica por un desequilibrio de factores pro y antiinflamatorios además de los mecanismos de evasión del SAR-CoV-2. ²⁰

Inmunidad Innata

Es la primera línea de defensa contra la infección, entre ellas se encuentra la tos, estornudos, integridad epitelial, mucosidad y surfactante pulmonar que se une a la proteína S del SARS-CoV-2 para inhibir la infección. ¹⁶

Las células diana identifican patrones moleculares asociados al virus a través de receptores (Toll-like TLR3 y TLR7) que activan la cascada de señalización JAK

cinasa para la expresión de interferones (IFN) y otras citoquinas proinflamatorias, pero los coronavirus tienen estrategias de evasión que limitan la producción de IFN. Aunque los IFN son responsables de inducir un estado antiviral mediante la inhibición de la replicación vírica, si no lo hacen durante la primera semana pueden provocar inflamación y daño pulmonar.¹⁶

En comparación con los pacientes asintomáticos, los casos graves de COVID-19 tenían más neutrófilos y menos monocitos, eosinófilos y basófilos²¹. La hiperproducción de IFN tipo I hace que los macrófagos vulnerables a la infección por SARS-CoV-2 se expandan y activen produciendo una tormenta de citocinas. La sinergia de citocinas y una retroalimentación positiva causan una inflamación incontrolada y un daño pulmonar importante.¹⁶

Las muestras de 452 pacientes mostraron un aumento del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-), las interleuquinas (IL)-2R, IL-6, IL-8 e IL-10 en suero en pacientes con enfermedad grave en comparación con aquellos con curso no grave, lo que sugiere un posible papel en el desarrollo de la respuesta hiperinflamatoria de la COVID-19.²²

Teniendo en cuenta los aspectos patogénicos de la tormenta de citocinas, los antagonistas de la IL-1 como la anakinra, los anticuerpos monoclonales (anti-TNF) como el infliximab y los anticuerpos anti-IL-6 como el tocilizumab, el siltuximab o el sarilumab resultaron beneficiosos.¹⁶

Inmunidad adaptativa

Esencial en la eliminación de células infectadas y de reservorios virales además de generar memoria inmunitaria. En la infección por SARS-CoV-2 existen afectaciones de la respuesta inmune adaptativa en estadios tempranos, además se

demonstró en varios estudios una marcada linfopenia a predominio de los linfocitos T, con valores de linfocitos B en el nadir del rango normal.¹⁶

Inmunidad adaptativa celular

Los linfocitos TCD4⁺ y los TCD8⁺ juegan papel importante en la eliminación de las células infectadas por el virus. Los antígenos del SARS-CoV-2 se presentan mediante moléculas del MHC-I a linfocitos TCD8⁺ específicos. La ausencia de una potente respuesta de las células T antivirales en pacientes de edad avanzada, podría dar lugar a respuestas innatas disreguladas.¹⁶

En COVID-19, un recuento bajo de linfocitos (5% en pacientes críticos, 5-20% en casos graves y >20% en casos leves o moderados) es un indicador de un mal pronóstico. Los estudios demuestran que el índice CD4/CD8 se mantiene dentro del rango normal, pero hay evidencias de depleción de células TCD4⁺ (su participación es más evidente) y TCD8⁺, lo que se relaciona con la gravedad y un mal pronóstico.¹⁶

Agregando los linfocitos cooperadores vírgenes TCD4⁺CD45RA⁺ se incrementan mientras que los de memoria TCD4⁺CD45RO⁺ disminuyen al igual que los citolíticos CD8⁺CD28⁺. Dado que una respuesta inmunitaria eficaz depende de un equilibrio entre TCD4⁺ vírgenes y de memoria, nuestros hallazgos muestran que el sistema inmunitario está desregulado en el curso de la enfermedad por COVID-19 y las comorbilidades lo hacen aún más significativo.²¹

En COVID-19 la relación entre neutrófilos y linfocitos genera un índice muy elevado el cual es un marcador inflamatorio de mal pronóstico. Por lo tanto la disminución severa de linfocitos y su asociación con la severidad sugiere intervenciones que favorezcan su aumento.¹⁶

Estudios señalan una infección directa al linfocito ya que presentan el receptor ACE2; asimismo cantidades elevadas de citocinas proinflamatorias y de IFN de tipo I o de glucocorticoides procedentes del estrés metabólico provocan su apoptosis. La disminución de linfocitos también está causado por metabolitos de la tormenta de citocinas como el ácido láctico; además, se puede encontrar atrofia del bazo y del tejido linfoide.¹⁶

Inmunidad adaptativa humoral

Los anticuerpos neutralizantes producidos por la respuesta humoral limitan la diseminación viral, la infección de nuevas células y las infecciones posteriores. Los anticuerpos COVID-19 IgM (desaparece al cabo de 12 semanas) e IgG. (específica de las proteínas S y N y persiste más tiempo desempeñando una función protectora). Los niveles de IgA, IgG e IgM son normales en los individuos enfermos, mientras que los pacientes gravemente enfermos tienen niveles más bajos de IgM.¹⁶

2.2.3. Manifestaciones clínicas

Las historias clínicas de los pacientes al inicio de la infección indican que los síntomas más comunes son fiebre, tos, mialgias, fatiga, pudiendo también acompañarse de secreción respiratoria, cefalea, hemoptisis y diarrea.²³ Los datos de los estudios epidemiológicos actuales indican que hasta el 80% de las personas infectadas por el SRAS-CoV-2 pueden ser asintomáticos o solo levemente sintomáticos (solo síntomas respiratorios leves como en otras infecciones típicas por coronavirus), mientras que el 15 y el 5% tienen riesgo de desarrollar una forma grave o crítica de enfermedad respectivamente, evolucionando hacia SDRA, inflamación sistémica y trombosis generalizada, especialmente en el pulmón.²⁴

Cuando se compara COVID-19 con el resfriado común, los síntomas más notables son la disnea y la fiebre alta; cuando se compara COVID-19 con la influenza los síntomas son similares, pero COVID-19 tiene una mayor tasa de progresión a infecciones graves y críticas que requieren oxigenoterapia y soporte ventilatorio.²³

Es fundamental resaltar que en ancianos o individuos con comorbilidades, el COVID-19 puede progresar de manera más agresiva, con neumonía y síndrome de distrés respiratorio agudo además de disfunción cardíaca, hepática y renal.²⁵

La progresión de los primeros síntomas de COVID-19 a sepsis es lenta, y la afectación extrapulmonar se caracteriza principalmente por insuficiencia cardíaca refractaria y daño renal lo que lleva a aproximadamente el 25% de estos pacientes críticos en terapia de reemplazo renal. La marcada evolución a sepsis y shock séptico también se menciona en la literatura y puede alcanzar una tasa de incidencia superior al 50% en pacientes críticos lo que demuestra la capacidad intrínseca del SARS-CoV-2 para provocar sepsis especialmente cuando se ve agravada por infecciones secundarias.²⁶

2.2.4. Diagnóstico de COVID-19 y afectación hematológica

Pruebas moleculares

La prueba de detección de ácido nucleico viral (RT-PCT) se considera el gold standard para el diagnóstico formando parte de diferentes protocolos de cribado en casos sospechosos. Las muestras provienen principalmente de hisopos nasales y orofaríngeos, esputo, secreción traqueal y lavado broncoalveolar en pacientes críticos.²⁷

La carga vírica suele ser mayor en la primera semana, por lo que lo ideal es realizar la prueba entre el tercer y el quinto día tras el inicio de los síntomas. La confiabilidad de los resultados de las pruebas depende de muchos factores, como la calidad de la muestra, su manipulación y transporte, y la fase de la infección en la que se recogió la muestra.²⁸

En un estudio de 1070 muestras se demostró que la sensibilidad de la prueba es del 32%, 63%, 72% y 93% en hisopos orofaríngeos, hisopos nasofaríngeos, esputo y lavado bronco alveolar respectivamente.²⁹

Serología

Detectan anticuerpos IgA, IgM e IgG específicos del SARS-CoV-2. Si no se dispone de pruebas moleculares o los síntomas han estado presentes durante 14 días, puede realizarse una serología.³⁰

Pruebas hematológicas y bioquímicas

Los indicadores del estado de infección por SARS-CoV-2 pueden encontrarse en el laboratorio en forma de cambios hematológicos, ya que el desarrollo de COVID-19 tiene un profundo impacto sobre el sistema hematopoyético y la hemostasia.³¹

La PCR de los pacientes con COVID-19 aumenta entre un 75- 93% y la albúmina sérica disminuye entre un 50-98%. La linfocitopenia (35%-75%), la neutrofilia, la eosinopenia y la trombocitopenia moderada son los hallazgos hematológicos más prevalentes⁷. La hemoglobina disminuye entre un 41-50%, la velocidad de eritrosedimentación aumenta 15- 85% y finalmente aumentan la ALT, la AST y la LDH entre un 8-37 y 12%, respectivamente.³

Los pacientes que ingresaron a UCI presentaron niveles más elevados de linfopenia (depleción CD4-CD8), mayor tiempo de protrombina, LDH, dímero D,

PCR, transaminasas y citocinas en comparación con los pacientes no ingresados a UCI. Además según un metaanálisis, la leucocitosis, la linfopenia y la trombocitopenia aumentan la mortalidad en pacientes con COVID-19.⁶

Según varios autores en pacientes que fallecieron en comparación con los que sobrevivieron reportaron que los órganos con mayor expresión de ACE2 se ven afectados entre los días 7 y 14 con síntomas y un aumento de los mediadores inflamatorios y las citocinas, mientras que los primeros días de la enfermedad se caracterizan por síntomas inespecíficos y los recuentos de leucocitos y linfocitos son normales o ligeramente reducidos. Este hallazgo fue más evidente en los que sufrieron la muerte en comparación con los que sobrevivieron. Además en pacientes que sobrevivieron encontraron el nadir de linfocitopenia alrededor del séptimo día de síntomas con una recuperación posterior²⁶. Un análisis de la literatura reveló que entre todas las anomalías hematológicas la linfocitopenia se ha destacado como la más frecuente desde el ingreso hasta la muerte.^{32,33}

Entonces es posible admitir que la dinámica del recuento de linfocitos y su cálculo con otros parámetros del hemograma puede predecir el resultado clínico del paciente; por lo tanto una disminución de la relación linfocitos / recuento de leucocitos ya ha sido reportado que indica enfermedad grave y / o resultados fatales.^{34, 35}

De forma similar, el aumento de la relación neutrófilos / linfocitos y neutrófilos / plaquetas puede ser indicativo de lesión miocárdica y aumento de la mortalidad³⁶. Estudios recientes proponen esta relación como un predictor temprano de enfermedad crítica que junto con el recuento de linfocitos se han propuesto como factores pronósticos de gravedad y mortalidad³⁷. Además se cree que una

proporción elevada de neutrófilos a linfocitos es el resultado de la respuesta inflamatoria grave observada en la sepsis, así como la destrucción directa de los linfocitos por el virus.³⁷

Otro marcador sistémico propuesto es el cociente plaquetas / linfocitos cuyo valor pronóstico se asoció con la duración de la estancia hospitalaria y los resultados de los casos.³⁸No obstante la neutrofilia por sí sola aumenta la progresión de la COVID-19 al distres respiratorio agudo y la mortalidad.^{33, 6}

Durante la COVID-19 también hay cambios en las pruebas de hemostasia, incluidos la prolongación del tiempo de protrombina y tromboplastina parcial activada y elevación del dímero D por la producción de microtrombos en el deterioro de COVID-19.³⁹ La evaluación del sistema hemostático debe incluirse en el seguimiento clínico, ya que se demostró que la mayoría de los pacientes fallecidos cumplían los criterios diagnósticos de coagulación intravascular diseminada.³

En casos graves también se observó una reducción en la presión parcial de oxígeno (PaO₂) y la relación PaO₂ / FiO₂ ⁴⁰. Además, un parámetro innovador llamado rango de distribución de monocitos (MDW) aumentó significativamente en todos los pacientes con COVID-19 especialmente en aquellos con las peores condiciones clínicas. En un estudio se observó una asociación del aumento progresivo del parámetro amplitud de distribución eritrocitaria (RDW) con el avance de la gravedad lo que sugieren que el RDW debería ser parte de la evaluación y el monitoreo de laboratorio de rutina.⁴¹

Otras anomalías de laboratorio fueron el aumento de la velocidad de sedimentación globular (VSG), la deshidrogenasa láctica (LDH), la proteína C reactiva (PCR), las

enzimas musculares y de las funciones cardiaca, renal y hepática.⁴² En los pacientes con COVID-19, los títulos repetidos de PCT muestran coinfección bacteriana lo que empeora la salud del paciente, y la concentración de PCT puede sugerir el mejor tratamiento desde el principio de la afección, pero se necesitan más estudios para respaldar este enfoque.⁴³

2.2.5. Perspectiva terapéutica contra el SAR-CoV-2

Anticuerpos monoclonales (ANM)

Los ANM neutralizantes podrían impedir la entrada del virus dirigiéndose al dominio de unión al receptor (RBD, N318-V510) de la proteína S o ACE 2. Se probaron in vitro once ANM relacionados con el SRAS de los cuales el ANM m396 ha demostrado una ligera interacción.⁴⁴

Antivirales

Los análogos de nucleósidos autorizados (favipiravir y ribavirina) y en fase de investigación (remdesivir y galidesivir) que se dirigen a la ARN polimerasa dependiente de ARN e impiden la síntesis de ARN vírico pueden tratar el SRAS-CoV-2. El remdesivir, con posible actividad sobre la transcriptasa inversa, es eficaz contra virus ARN como el MERS y el SRAS tanto en cultivos como en modelos animales.²¹

Vacunas contra la COVID-19

La OMS cuenta hasta con 52 alternativas de candidatos a vacunas entre plataformas basadas en proteínas, ARN, ADN, vectores no replicantes, vectores replicantes, virus inactivados, virus atenuados y partículas tipo virus. De todos estos prospectos de vacuna solo las vacunas constituidas por ARN y por vector no replicante han iniciado estudios de seguridad en humanos.^{45, 46}

2.3. Marco Conceptual (de las variables y dimensiones)

SARS-Cov-2: Virus respiratorio de la familia Coronaviridae, subfamilia Orthocoronaviridae. Es un betacoronavirus con un genoma de 26-32 Kb y un ARN monocatenario de polaridad positiva.⁴⁷

COVID-19: El COVID-19 puede verse como una enfermedad multiorgánica en la que la fisiopatología está impulsada por el trastorno de muchas vías fisiológicas incluidas la hemostasia y la fibrinólisis.⁴⁸

Perfil hematológico: También conocido como examen completo de células sanguíneas, examina los componentes de la sangre: glóbulos rojos, serie blanca y plaquetas proporcionando así información sobre el tipo, número y apariencia de sus componentes.⁴⁹

Hemoglobina: Es una proteína conjugada que transporta oxígeno y dióxido de carbono; en su concentración máxima de saturación, un gramo de hemoglobina puede contener 1,34 ml de oxígeno.⁵⁰

Neutrófilos: Es un leucocito polimorfonuclear. Su tamaño oscila entre 10 y 12 μm de diámetro y su número aumenta en infecciones bacterianas agudas.⁵⁰

Linfocitos: Es un leucocito mononuclear. Los linfocitos pequeños que son las formas predominantes en sangre oscilan entre 7 y 10 μm de diámetro.⁵⁰

Plaquetas: Los megacariocitos -células grandes multinucleadas- se fragmentan en la médula ósea para formar plaquetas, las cuales forman rápidamente un tapón plaquetario para evitar hemorragias cuando se dañan las arterias.⁵⁰

Índice neutrófilo-linfocito: Es la relación entre el recuento de neutrófilos y linfocitos propuesto como un predictor temprano en una infección crítica.³⁷

CAPÍTULO III

HIPÓTESIS

3.1. Hipótesis de investigación

HIPÓTESIS GENERAL

H0: No hay diferencias entre las medias hematológicas medidos en los diferentes tiempos de los pacientes con infección por COVID-19: $\mu_1=\mu_2\dots=\mu_k=\mu$

H1: Al menos un par de medias hematológicas son significativamente distintas la una de la otra medida en diferentes tiempos.

HIPÓTESIS ESPECÍFICAS:

Primero:

H0: No hay diferencias entre las medias hematológicas medidos en los diferentes tiempos según sexo de los pacientes con infección por COVID-19: $\mu_1=\mu_2\dots=\mu_k=\mu$

H1: Al menos un par de medias hematológicas son significativamente distintas la una de las otras medidas en diferentes tiempos según sexo de los pacientes con infección por COVID-19.

Segundo:

H0: No hay diferencias entre las medias hematológicas medidos en los diferentes tiempos según si ingresan o no en la UCI los pacientes con infección por COVID-19: $\mu_1=\mu_2\dots=\mu_k=\mu$

H1: Al menos un par de medias hematológicas son significativamente distintas la una de las otras medidas en diferentes tiempos según si ingresan o no en la UCI los pacientes con infección por COVID-19.

Tercero:

H0: No hay diferencias entre las medias hematológicas medidos en los diferentes tiempos según si sobreviven o fallecen los pacientes con infección por COVID-19: $\mu_1=\mu_2\dots=\mu_k=\mu$

H1: Al menos un par de medias hematológicas son significativamente distintas la una de las otras medidas en diferentes tiempos según si sobreviven o fallecen los pacientes con infección por COVID-19.

3.2. Sistema de variables ⁵¹

3.3.1 Variables de caracterización

Variación hematológica

3.3.2 Variable de interés

COVID-19

Cuadro de operacionalización de variable (en anexos)

Matriz de consistencia (en anexos)

CAPÍTULO IV

METODOLOGÍA

4.1. Método de investigación ⁵²

Cuantitativo

4.2. Tipo de investigación ⁵²

Según intervención del investigador: observacional.

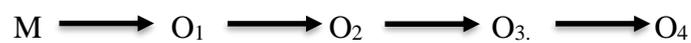
Según cronología en la toma de datos: retrospectivo.

Según mediciones de la variable: longitudinal.

4.3. Nivel de investigación ⁵²

Descriptivo

4.4. Diseño de la investigación ⁵³



Dónde: M: Muestra (Pacientes con COVID-19).

O1: Medición de la variable en el momento del ingreso al hospital.

O2: Medición de la variable en el día 5.

O3: Medición de la variable en el día 7.

O4 = Medición de la variable en el día 14

4.5. Población y muestra

La población objetivo está conformada por todos los pacientes mayores de 18 años de ambos sexos y asegurados en el Hospital Regional Docente Clínico Quirúrgico Daniel Alcides Carrión con diagnóstico de COVID-19 confirmado con RT-PCR con desenlace aclarado (alta o fallecimiento) y que cuenten con hemogramas completos durante 14 días de hospitalización como mínimo en el periodo 1 mayo hasta el 31 de julio del año 2020.

4.5.1. Criterio de selección

Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico COVID-19 confirmado con RT-PCR.
- Pacientes que cuenten con hemogramas completos al ingreso, día 5, día 7 y día 14 por lo mínimo después de su ingreso a la hospitalización o a UCI.
- Pacientes con criterio de ingreso a la UCI sin tomar en consideración su hospitalización por ausencia de camas disponibles.

Criterio de exclusión

- Gestantes y pacientes menores de 18 años.
- Pacientes con antecedentes de enfermedad hematológica.
- Pacientes con historia clínica incompleta.
- Pacientes ingresados por enfermedad COVID-19 a pesar de los resultados negativos de la prueba.

4.5.2. Determinación de la muestra ⁵⁴

Muestra⁵⁵ por conveniencia de 200 unidades de análisis según criterios establecidos obtenidas mediante la siguiente fórmula para una población conocida.

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

Donde:

n: Tamaño de muestra.

Z: Nivel de confianza (95% equivalente a 1,96).

p: Porcentaje de la población que tiene el atributo deseado. Al no contar con un antecedente que evidencie atributo de interés, se ha considerado p=0,5.

q: Porcentaje de la población que no tiene el atributo deseado. 1-p (q=0,5).

N: Población =416

e: Error de estimación máximo aceptado = 0,5.

4.6. Métodos, Técnicas e Instrumentos de recolección de datos ⁵²

En este trabajo de investigación se utilizó el método de observación y análisis y la técnica de revisión documental de las historias clínicas. Como instrumento se utilizó una ficha de recolección de datos adaptado de la ficha para investigación epidemiológica del MINSA⁵⁶.

Finalmente, con la información obtenida en la ficha de recolección se construyó la base de datos empleando una hoja de cálculo de Microsoft Excel 2016 considerándose datos sociodemográficos (sexo/edad) y los valores hematológicos: Hemoglobina (g/dl), neutrófilos (x103/uL), linfocitos (x103/uL), plaquetas(x103/uL) e índice neutrófilo-linfocito observados en 04 momentos: al ingreso, al 5 día, al 7 día y al 14vo día. Asimismo, se consideró si ingresaron o no ingresaron a la unidad de cuidados intensivos (UCI) y su supervivencia o no.

4.7. Técnicas de procesamiento y análisis de datos

El procesamiento y análisis de los datos se realizó mediante el software estadístico SPSS versión 22.0 ingresando los datos con valores numéricos. Los datos cualitativos se presentan en frecuencias relativas y absolutas y los datos cuantitativos en medidas de tendencia central y su respectiva dispersión. Para la prueba de hipótesis se empleó el análisis de varianza de ANOVA de un factor para evaluar la variación hematológica en 04 momentos del tiempo, además se empleó la prueba T de Student para muestras independientes en la comparación de la variación de las medias de los parámetros de laboratorio y el sexo, si ingresaron o no a UCI y los no sobrevivientes y sobrevivientes.

4.8. Aspectos éticos de la Investigación

El estudio no presenta conflictos éticos que vayan en contra de la integridad de los pacientes cumpliendo con los principios éticos de la investigación en seres humanos y el tratado de Helsinki ⁵⁷; cumpliendo con el principio de beneficencia por los resultados obtenidos en el presente estudio, la no maleficencia puesto que se recopilaban datos de las historias clínicas de forma confidencial y el principio de justicia.

CAPÍTULO V

RESULTADOS

5.1. Descripción de resultados

De las 200 historias clínicas estudiadas, el 68,5% (137) eran del sexo masculino y el 31,5% (63), sexo femenino. La edad media de la muestra estudiada fue de $54,44 \pm 13,12$ años, con un mínimo de 23 años y un máximo de 89 años. Los pacientes del sexo masculino tenían una edad media de $54,16 \pm 13,13$ años y del sexo femenino $55,05 \pm 13,18$ años.

Los pacientes de entre 40 y 61 años constituían el grupo de edad más predominante (57,5%), seguidos de los de entre 62 y 83 años (27%), los menores de 40 años (12,5%) y por último los mayores de 84 años (3%).

Tabla N°02: Variación hematológica de pacientes con infección por COVID-19 del Hospital Daniel Alcides Carrión 01 marzo-31 mayo 2020.

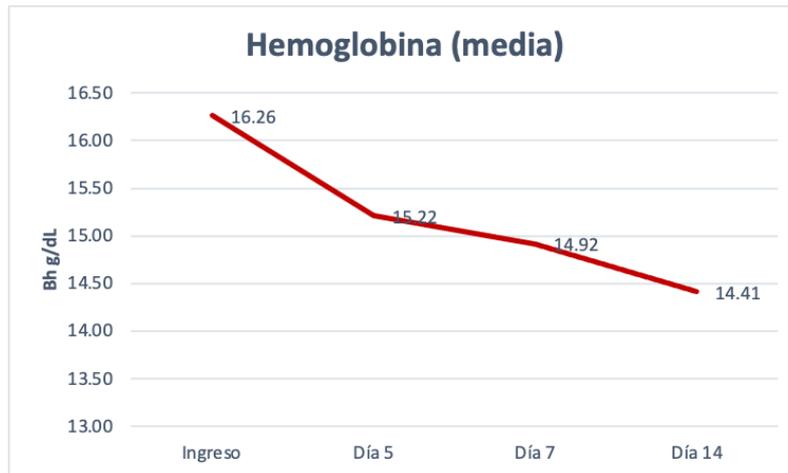
Marcadores hematológicos	N	ANOVA DE UNA VÍA (paramétrica)				F	gl	p-v
		Día Ingreso	Día 5	Día 7	Día 14			
Hemoglobina (media)	200	16.26	15.22	14.92	14.41	25.540	3	0.000
Leucocitos (media)	200	11.81	11.40	10.38	9.39	7.383	3	0.000
Neutrófilos (media)	200	10.37	9.47	8.72	7.55	16.244	3	0.000
Linfocitos(media)	200	0.95	0.92	1.11	1.19	7.906	3	0.000
Plaquetas(media)	200	275.61	321.03	369.21	347.13	22.715	3	0.000
INL ¹ (media)	200	17.76	18.41	13.17	8.33	10.502	3	0.000

Fuente: Archivo de historias clínicas del Hospital Daniel Alcides Carrión. Nota: $p \leq 0,05$. (1)

INL: Índice neutrófilo/ Linfocito.

En la tabla N°02 se observa que la variación de la media de la hemoglobina en los 4 momentos analizados es significativa ($p=0,000$) con un valor de 16,26 mg/dl al ingreso y una disminución progresiva a 14,41 mg/dl en el día 14. Con respecto a los leucocitos su variación es significativa con valor de $11,81 \times 10^3/uL$ al día del ingreso disminuyendo progresivamente a valores de $9,39 \times 10^3/uL$ al día 14. Del mismo modo la variación de la media de los neutrófilos es significativa con $10,37 \times 10^3/uL$ al día del ingreso disminuyendo progresivamente a valores de $7,55 \times 10^3/uL$ al día 14. Asimismo, la variación de los linfocitos es significativa con una media de $0,95 \times 10^3/uL$ al ingreso y un incremento a $1,19 \times 10^3/uL$ en el día 14. Con respecto a las plaquetas la variación es significativa con valor de $275,61 \times 10^3/uL$ al ingreso y un incremento progresivo a $347,13 \times 10^3/uL$ en el día 14. De igual manera la variación del INL es significativa con un pico de 18,41 en el día 5 y una disminución a valores de 8,33 en el día 14.

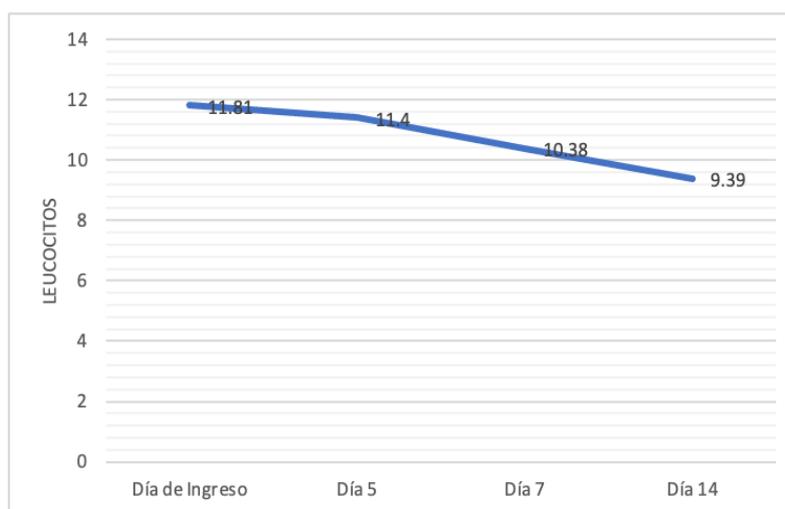
Figura N°01: Valores longitudinales de la hemoglobina en pacientes con infección por COVID-19 del Hospital Daniel Alcides Carrión 01 marzo-31 mayo 2020.



Fuente: Archivo de historias clínicas del Hospital Daniel Alcides Carrión.

En la figura N°01 se observa la variación de la media de la hemoglobina durante la hospitalización de pacientes con COVID-19 al ingreso, al día 5, día 7 y día 14 mostrando una disminución progresiva en el tiempo con valores de 16,26 mg/dl al ingreso a valores de 14,41 mg/dl al día 14.

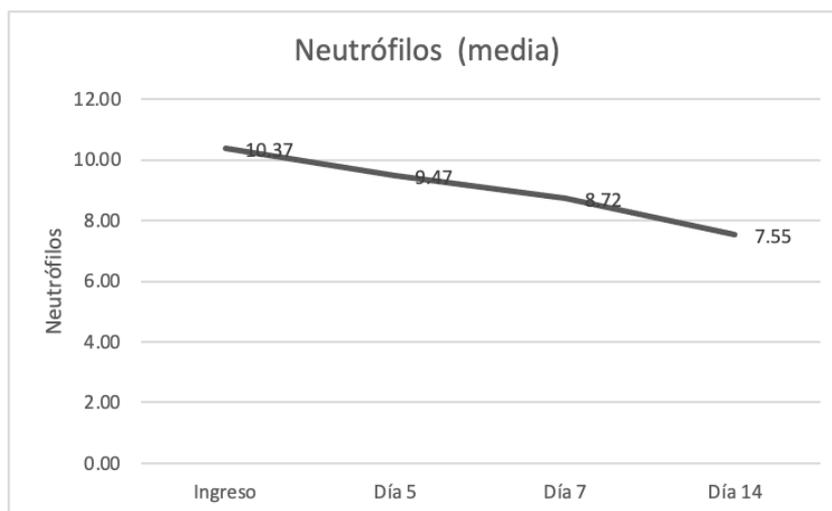
Figura N°02: Valores longitudinales de leucocitos en pacientes con infección por COVID-19 del Hospital Daniel Alcides Carrión 01 marzo-31 mayo 2020.



Fuente: Archivo de historias clínicas del Hospital Daniel Alcides Carrión.

En la figura N°02 se observa la variación de la media de los leucocitos durante la hospitalización de pacientes con COVID-19 al ingreso, al día 5, día 7 y día 14 mostrando valores de $11,81 \times 10^3/\text{uL}$ al ingreso con una disminución progresiva a $9,39 \times 10^3/\text{uL}$ al día 14.

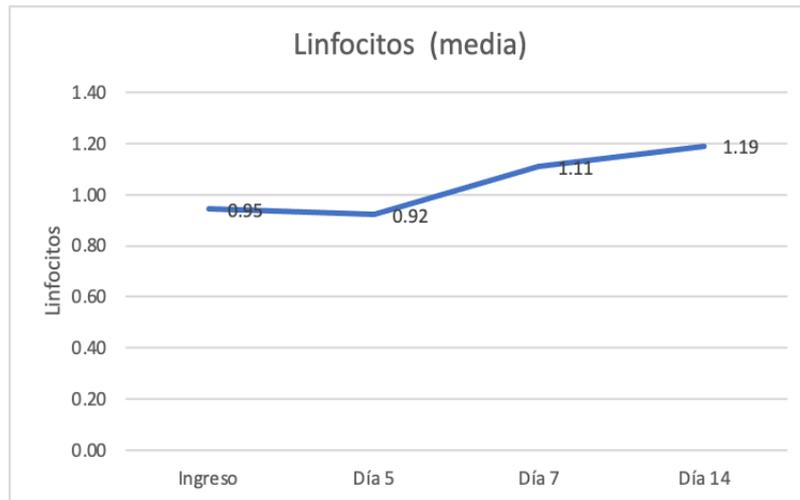
Figura N°03: Valores longitudinales de neutrófilos en pacientes con infección por COVID-19 del Hospital Daniel Alcides Carrión 01 marzo-31 mayo 2020.



Fuente: Archivo de historias clínicas del Hospital Daniel Alcides Carrión.

En la figura N°03 se observa la variación de la media de neutrófilos durante la hospitalización de pacientes con COVID-19 al ingreso, al día 5, día 7 y día 14 mostrando una disminución de $10,37 \times 10^3/\text{uL}$ al ingreso a valores de $7,55 \times 10^3/\text{uL}$ en el día 14.

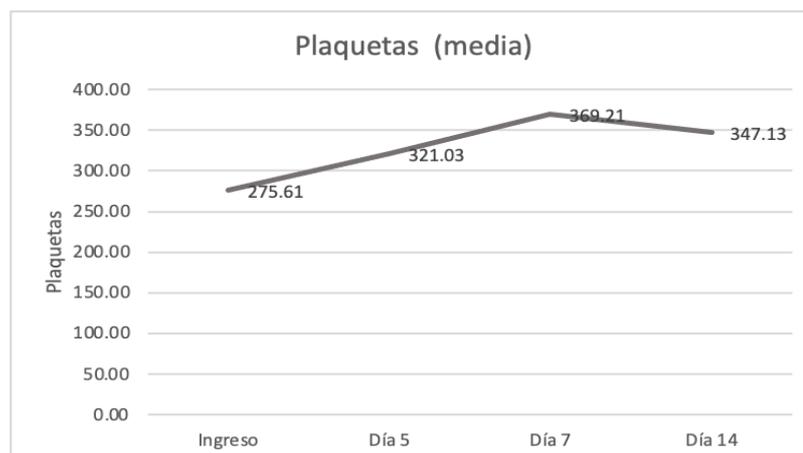
Figura N°04: Valores longitudinales de linfocitos en pacientes con infección por COVID-19 del Hospital Daniel Alcides Carrión 01 marzo-31 mayo 2020.



Fuente: Archivo de historias clínicas del Hospital Daniel Alcides Carrión.

En la figura N°04 se observa la variación de la media de los linfocitos durante la hospitalización de pacientes con COVID-19 al ingreso, al día 5, día 7 y día 14 mostrando su incremento de $0,95 \times 10^3/uL$ al ingreso a valores de $1,19 \times 10^3/uL$ en el día 14.

Figura N°05: Valores longitudinales de plaquetas en pacientes con infección por COVID-19 del Hospital Daniel Alcides Carrión 01 marzo-31 mayo 2020.

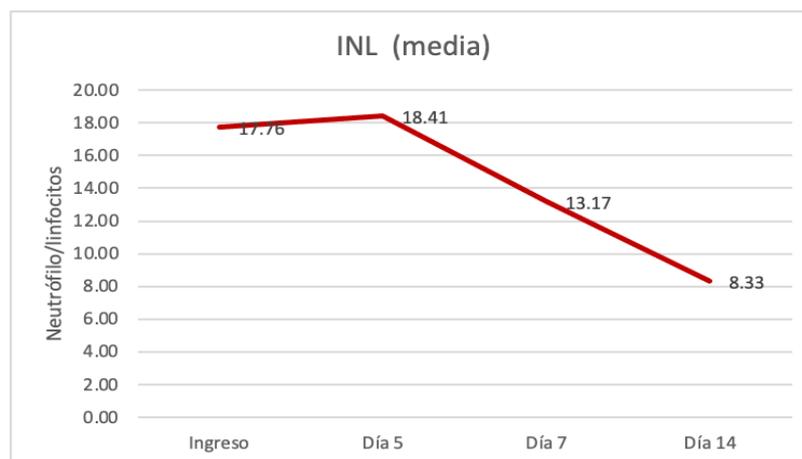


Fuente: Archivo de historias clínicas del Hospital Daniel Alcides Carrión.

En la figura N°05 se observa la variación de la media de las plaquetas durante la

hospitalización de pacientes con COVID-19 al ingreso, al día 5, día 7 y día 14 mostrando su incremento de $275,61 \times 10^3/\text{uL}$ al ingreso a valores de $369,21 \times 10^3/\text{uL}$ en el día 7 con un ligero descenso a $347,13 \times 10^3/\text{uL}$ al día 14.

Figura N°06: Valores longitudinales del Índice neutrófilos/ linfocitos en pacientes con infección por COVID-19 del Hospital Daniel Alcides Carrión 01 marzo-31 mayo 2020.



Fuente: Archivo de historias clínicas del Hospital Daniel Alcides Carrión. INL: índice neutrófilo/ linfocito.

En la figura N°06 se observa la variación de la media del Índice neutrófilos/ linfocitos durante la hospitalización de pacientes con COVID-19 al ingreso, al día 5, día 7 y día 14 mostrando valores de 17,76 al ingreso, un pico de 18,41 en el día 5 y un descenso a 8,33 en el día 14.

Tabla N°03: Variación hematológica según sexo de pacientes con infección por COVID-19 del Hospital Daniel Alcides Carrión de Huancayo-2020.

Marcadores hematológicos	Masculino (n=137)	Femenino (n=63)	Se asume varianzas iguales		Prueba t de muestras independientes		
	Media	Media	F	Sig.	t	gl	p-v
Hemoglobina de ingreso	16.68	15.35	0.129	0.720	3.487	198	0.001
Hemoglobina día 5	15.61	14.34	0.881	0.349	3.591	198	0.000
Hemoglobina día 7	15.17	14.34	0.040	0.947	2.723	198	0.007
Hemoglobina día 14	14.56	14.07	0.219	0.640	1.952	198	0.052
Leucocitos de ingreso	11.98	11.49	0.035	0.852	0.665	198	0.507
Leucocitos día 5	11.91	11.42	0.686	0.408	1.218	198	0.225
Leucocitos día 7	10.48	10.15	0.550	0.459	0.549	198	0.548
Leucocitos día 14	9.56	9	1.730	0.190	1.577	198	0.116
Neutrófilo de ingreso	10.55	9.97	0.279	0.598	0.722	198	0.471
Neutrófilo día 5	9.72	8.94	0.017	0.896	1.117	198	0.265
Neutrófilo día 7	8.82	8.52	0.703	0.403	0.484	198	0.629
Neutrófilo día 14	7.74	7.15	2.220	0.138	1.642	198	0.102
Linfocitos de ingreso	0.91	1.02	0.067	0.796	-0.771	198	0.442
Linfocitos día 5	0.89	0.97	0.184	0.669	-0.819	198	0.414
Linfocitos día 7	1.10	1.15	0.000	0.986	-0.524	198	0.601
Linfocitos día 14	1.18	1.22	0.033	0.856	-0.574	198	0.566
Plaquetas de ingreso	272.02	283.42	0.438	0.509	-0.693	198	0.489
Plaquetas día 5	316.00	331.93	0.720	0.397	-0.440	198	0.440
Plaquetas día 7	361.82	285.25	1.431	0.233	-0.242	198	0.432
Plaquetas día 14	340.71	361.06	6.572	0.011	-0.179	198	0.179
INL ¹ de ingreso	19.48	14.00	2.628	0.107	1.643	198	0.102
INL ¹ día 5	20.20	14.49	3.191	0.076	1.463	198	0.145
INL ¹ día 7	14.14	11.06	1.603	0.207	0.966	198	0.335
INL ¹ día 14	8.85	7.20	1.932	0.166	1.196	198	0.233

Fuente: Archivo de historias clínicas del Hospital Daniel Alcides Carrión. Nota:(1) INL: Índice neutrófilo/ linfocito.

En la tabla N°03 se observa que 137 eran pacientes masculinos y 63 de sexo femenino. Asimismo se observa que la variación de la hemoglobina según sexo ha sido significativo al ingreso, al día 5 y al día 7 ($p=0,001$; $p=0,000$; $p=0,007$ respectivamente) presentando un valor disminuido en el sexo femenino en comparación con el sexo masculino con valores de la media de hemoglobina al ingreso de 15,35 mg/dl en comparación con 16,68 mg/dl del sexo masculino, de igual modo con la media de hemoglobina en el día 5 de 14,34 mg/dl en comparación con 15,61 mg/dl del sexo masculino y finalmente con la media de hemoglobina en el día 7 de 14,34 mg/dl en comparación con 15,17 mg/dl del sexo masculino . No se encontraron diferencias significativas en las variaciones de otros parámetros hematológicos con respecto al sexo.

Tabla N°04: Variación hematológica de pacientes con infección por COVID-19 según si ingresaron o no ingresaron a UCI del Hospital Daniel Alcides Carrión de Huancayo-2020.

Marcadores hematológicos	No ingresa a UCI (n=137)	Ingresa a UCI (n=63)	Se asume varianzas iguales		Prueba t de muestras independientes		
	Media	Media	F	Sig.	t	gl	p-v
Hemoglobina de ingreso	16.21	16.33	0.001	0.937	-0.340	198	0.734
Hemoglobina día 5	15.19	15.24	1.459	0.228	-0.165	198	0.869
Hemoglobina día 7	15.18	14.54	0.390	0.533	2.211	198	0.028
Hemoglobina día 14	14.71	13.98	2.382	0.124	3.170	198	0.002
Leucocitos de ingreso	10.93	13	1.564	0.213	2.704	198	0.007
Leucocitos día 5	9.48	14.01	5.723	0.031	3.717	198	0.000
Leucocitos día 7	9.43	11.68	6.364	0.012	4.161	198	0.000
Leucocitos día 14	8.92	10.03	15.769	0.000	3.394	198	0.001
Neutrófilo de ingreso	9.48	11.58	0.675	0.412	-2.852	198	0.005
Neutrófilo día 5	7.89	11.64	7.310	0.007	-6.205	198	0.000
Neutrófilo día 7	7.67	19.16	7.663	0.006	-4.542	198	0.000
Neutrófilo día 14	7.07	8.25	13.516	0.000	-3.713	198	0.000
Linfocitos de ingreso	0.95	0.92	0.162	0.688	0.259	198	0.796
Linfocitos día 5	1.05	0.73	2.600	0.108	3.843	198	0.000
Linfocitos día 7	1.23	0.93	2.187	0.141	3.441	198	0.001
Linfocitos día 14	1.24	1.11	0.695	0.406	2.189	198	0.030
Plaquetas de ingreso	286.30	261.22	5.698	0.018	1.610	198	0.109
Plaquetas día 5	348.01	283.75	0.436	0.510	3.407	198	0.001
Plaquetas día 7	403.36	322.03	0.013	0.911	4.532	198	0.000
Plaquetas día 14	360.07	329.23	2.937	0.088	2.187	198	0.030
INL ¹ de ingreso	15.82	20.42	0.261	0.610	-1.467	198	0.144
INL¹ día 5	11.57	27.84	18.136	0.000	-4.646	198	0.000
INL¹ día 7	9.06	18.84	16.465	0.000	-3.331	198	0.001
INL¹ día 14	6.52	10.83	29.681	0.000	-3.406	198	0.001

Fuente: Archivo de historias clínicas del Hospital Daniel Alcides Carrión. Nota: (1) INL: Índice neutrófilo/ linfocito.

En la tabla N°04 valores significativamente menores de hemoglobina del día 7 y día 14 fueron observados en pacientes que ingresaron a UCI comparado con los que no ingresaron ($p < 0,05$) con valores de la media de 14,54 mg/dl y 13,98 mg/dl respectivamente. Con respecto a los leucocitos, valores significativamente mayores en los 04 momentos analizados fueron encontrados en pacientes que ingresaron a UCI comparado con los que no ingresaron con valores de la media de $13 \times 10^3/\text{uL}$, $14,01 \times 10^3/\text{uL}$, $11,68 \times 10^3/\text{uL}$ y $10,03 \times 10^3/\text{uL}$ respectivamente; del mismo modo valores significativamente mayores de neutrófilos en los 04 momentos analizados fueron encontrados en pacientes que ingresaron a UCI comparado con los que no ingresaron con valores de la media de $11,58 \times 10^3/\text{uL}$, $11,64 \times 10^3/\text{uL}$, $19,16 \times 10^3/\text{uL}$, $8,25 \times 10^3/\text{uL}$ respectivamente. Asimismo, en los linfocitos se observa valores significativamente menores del día 5, día 7 y día 14 en pacientes que ingresaron a UCI comparado con los que no ingresaron con valores de la media de $0,73 \times 10^3/\text{uL}$, $0,93 \times 10^3/\text{uL}$, $1,11 \times 10^3/\text{uL}$ respectivamente; del mismo modo en las plaquetas del día 5, día 7 y día 14 se observaron valores significativamente menores con media de $283,75 \times 10^3/\text{uL}$, $322,03$ y $329,23$ respectivamente en pacientes que ingresaron a UCI comparado con los que no ingresaron. Finalmente se reportó niveles significativamente más altos del INL en el día 5, día 7 y día 14 en pacientes que ingresaron a UCI respecto a los que no con medias de 27,84, 18,84 y 10,83 respectivamente.

Tabla N°05: Variación hematológica de pacientes con infección por COVID-19 según la frecuencia de fallecidos y no fallecidos en el Hospital Daniel Alcides Carrión de Huancayo-2020.

Marcadores hematológicos	Sobreviven	Fallecen	Se asume varianzas iguales		Prueba t de muestras independientes		
	(n=128)	(n=72)	F	Sig.	t	gl	p-v
	Media	Media					
Hemoglobina de ingreso	15.98	16.75	0.560	0.813	-2.049	198	0.042
Hemoglobina día 5	14.91	15.75	5.204	0.024	-2.405	198	0.017
Hemoglobina día 7	14.89	14.95	5.224	0.023	-0.169	198	0.866
Hemoglobina día 14	14.52	14.20	0.775	0.380	1.328	198	0.186
Leucocitos de ingreso	11.05	13.14	2.453	0.119	2.643	198	0.009
Leucocitos día 5	9.51	14.71	3.759	0.054	4.189	198	0.000
Leucocitos día 7	9.24	12.4	8.612	0.004	5.918	198	0.000
Leucocitos día 14	9.01	10.07	0.328	0.567	3.131	198	0.002
Neutrófilo de ingreso	9.57	11.76	1.840	0.176	-2.905	198	0.004
Neutrófilo día 5	7.88	12.29	3.222	0.074	-7.331	198	0.000
Neutrófilo día 7	7.44	10.99	12.522	0.001	-6.623	198	0.000
Neutrófilo día 14	7.11	8.32	0.535	0.465	-6.003	198	0.000
Linfocitos de ingreso	0.98	0.88	0.375	0.541	0.766	198	0.445
Linfocitos día 5	1.07	0.64	6.632	0.011	5.216	198	0.000
Linfocitos día 7	1.24	0.87	8.483	0.004	4.198	198	0.000
Linfocitos día 14	1.24	1.10	0.603	0.438	2.323	198	0.021
Plaquetas de ingreso	287.57	254.34	3.247	0.073	2.108	198	0.036
Plaquetas día 5	357.33	256.47	0.003	0.955	5.415	198	0.000
Plaquetas día 7	399.07	316.09	2.458	0.118	4.494	198	0.000
Plaquetas día 14	355.16	332.83	0.875	0.351	1.541	198	0.127
INL¹ de ingreso	15.18	22.33	1.239	0.267	-2.228	198	0.027
INL¹ día 5	10.18	33.01	43.352	0.000	-6.659	198	0.000
INL¹ día 7	8.83	20.88	19.394	0.000	-4.041	198	0.000
INL¹ día 14	7.05	10.61	12.161	0.001	-2.704	198	0.007

Fuente: Archivo de historias clínicas del Hospital Daniel Alcides Carrión. Nota: (1) INL: Índice neutrófilo/ linfocito.

En la tabla N°05 valores significativamente mayores de hemoglobina al ingreso y día 5 fueron observados en pacientes que fallecieron comparado con los que sobrevivieron ($p < 0,05$) con medias de 16,75 mg/dl y 15,75 mg/dl respectivamente. En los leucocitos de los 4 momentos analizados se observaron valores más altos con media de $13,14 \times 10^3/\text{uL}$, $14,71 \times 10^3/\text{uL}$, $12,4 \times 10^3/\text{uL}$ y $10,07 \times 10^3/\text{uL}$ respectivamente en pacientes que fallecieron comparado con los que sobrevivieron; del mismo modo en los neutrófilos de los 4 momentos analizados se observaron valores más altos con media de $11,76 \times 10^3/\text{uL}$, $12,29 \times 10^3/\text{uL}$, $10,99 \times 10^3/\text{uL}$ y $8,32 \times 10^3/\text{uL}$ respectivamente en pacientes que fallecieron comparado con los que sobrevivieron. Sin embargo, se reportó valores significativamente más bajos en las medias de los linfocitos del día 5 ($0,64 \times 10^3/\text{uL}$), día 7 ($0,87 \times 10^3/\text{uL}$) y día 14 ($1,10 \times 10^3/\text{uL}$) en pacientes que fallecieron respecto a los que sobrevivieron. Asimismo, se encontró niveles significativamente menores de plaquetas al ingreso ($254,34 \times 10^3/\text{uL}$), en el día 5 ($256,47 \times 10^3/\text{uL}$) y día 7 ($316,09 \times 10^3/\text{uL}$) de pacientes que fallecieron comparado con los que no. Finalmente se observaron valores significativamente mayores del INL al ingreso (22,33), en el día 5 (33,01), día 7 (20,88) y día 14 (10,61) de pacientes que fallecieron comparado con los que sobrevivieron.

5.2. Contrastación de hipótesis

HIPÓTESIS GENERAL

Nivel de significancia (alfa) $\alpha = 5 \% = 0,05$

Estadístico de prueba: ANOVA de un factor

Lectura del p valor

-Con una probabilidad de error de 0,000 % las variaciones hematológicas de la hemoglobina, neutrófilos, linfocitos, plaquetas y el INL son significativamente distintas la una de la otra medida en diferentes tiempos.

Interpretación:

Existen variaciones hematológicas de la hemoglobina, neutrófilos, linfocitos, plaquetas y el INL medidas al ingreso, día 5, día 7 y día 14.

HIPÓTESIS ESPECÍFICA

Primero:

Nivel de significancia (alfa) $\alpha = 5 \% = 0,05$

Estadístico de prueba: Prueba t de Student de muestras independientes.

Lectura del p valor

-Con una probabilidad de error de 0,001 %, 0,000% y 0,007% las variaciones de la hemoglobina son significativamente distintas la una de las otras medidas al ingreso, día 5 y día 7 respectivamente según el sexo de los pacientes con infección por COVID-19.

Interpretación:

Existe variaciones hematológicas de la hemoglobina según sexo en pacientes con infección por COVID-19.

Segundo:

Nivel de significancia (alfa) $\alpha = 5 \% = 0,05$

Estadístico de prueba: Prueba t de Student de muestras independientes.

Lectura del p valor

-Con una probabilidad de error significativa las variaciones de la hemoglobina, neutrófilos, linfocitos, plaquetas e INL son significativamente distintas la una de las otras medidas en diferentes tiempos según si ingresan o no en la UCI.

Interpretación:

-Existen variaciones hematológicas de la hemoglobina, neutrófilos, linfocitos, plaquetas e INL medidas en diferentes tiempos según si ingresan o no en la UCI en pacientes con infección por COVID-19.

Tercero

Nivel de significancia (alfa) $\alpha = 5 \% = 0,05$

Estadístico de prueba: Prueba t de Student de muestras independientes.

Lectura del p valor

-Con una probabilidad de error significativa las variaciones de la hemoglobina, neutrófilos, linfocitos, plaquetas e INL son significativamente distintas la una de las otras medidas en diferentes tiempos según si sobreviven o fallecen.

Interpretación:

-Existen variaciones hematológicas de la hemoglobina, neutrófilos, linfocitos, plaquetas e INL medidas en diferentes tiempos según si sobreviven o fallecen en pacientes con infección por COVID-19.

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Al analizar las edades de los pacientes en las 200 historias clínicas, se observó que los que tenían entre 40 y 61 años constituían el 57,5% de la muestra. Los pacientes del sexo masculino constituían el 68,5% (n=137), mientras que el sexo femenino un 31,5% (n=63), con una media global de edad de $54,44 \pm 13,12$ años resultados similares fueron encontrados por Vélez J. (2022)¹⁰ donde de los 223 pacientes analizados tenían una edad media de 50 años con un predominio del sexo masculino (70,4%) esto se podría explicar debido a que los hombres no producen una respuesta inmunitaria tan predominante como las mujeres, según la investigación de Iwasaki⁵⁸ los hombres tuvieron dificultades para activar la respuesta inmune de las células T mientras que la activación de estas células fue mucho más eficaz en las mujeres además mencionan que los hombres tenían niveles más altos de citocinas activando en exceso el sistema inmune y provocando daño multiorgánico.

Con respecto a la variación hematológica empleando el análisis de ANOVA de un factor se reportó en la tabla N°02 que la media de la hemoglobina en los 4 momentos analizados fue significativa ($p=0,000$) con un valor de 16,26 mg/dl al ingreso y una disminución progresiva hasta el día 14 pero manteniéndose dentro de sus rangos normales en el tiempo, del mismo modo con la variación significativa en los 4 momentos analizados de la media de los neutrófilos con un valor de $11,81 \times 10^3/uL$ al ingreso disminuyendo progresivamente hasta el día 14 pero manteniéndose en el tiempo con neutrofilia resultado parecido se encontró en el estudio de Urbano M.¹³ donde los pacientes que requirieron de UCI presentaron una elevación significativa de neutrófilos ($+6,4 \times 10^9 /L$) esta similitud podría explicarse debido a que

resultados graves que incluyen lesión pulmonar aguda, síndrome de dificultad respiratoria aguda y muerte están asociados con una infiltración masiva de neutrófilos en el pulmón y recuentos de neutrófilos dramáticamente elevados en la sangre periférica además que los neutrófilos también se activan para fagocitar los patógenos.

Con respecto a la variación de los linfocitos es significativa en los 4 momentos analizados con una tendencia a incrementar en el tiempo del mismo modo con la variación significativa de plaquetas manteniéndose ambos parámetros en rangos normales. Si bien la linfopenia es común en pacientes con COVID-19 este resultado no se obtuvo en el presente estudio esto se podría explicar debido a que las pruebas no fueron uniformes o al momento en que se tomó la muestra.

De igual manera la variación del INL es significativa con un pico en el día 5 y una tendencia a la disminución hasta el día 14, resultado que difiere al estudio de Vélez J.¹⁰ donde encontró variación significativa con valores a las 24 h de 20,63 y un incremento a las 72 h de 21,24; la diferencia podría explicarse debido al corto tiempo que se evaluó en el estudio mencionado mientras que en el presente trabajo de investigación se evaluó hasta el 14vo día de hospitalización.

En la figura N°02 se encontró la variación de la media de los leucocitos durante la hospitalización de pacientes con COVID-19 al ingreso, al día 5, día 7 y día 14 con una disminución progresiva hasta el día 14 encontrándose en rango de leucocitosis al ingreso esto podría explicar una posible coinfección de origen bacteriano en simultáneo a la infección viral.

Con respecto a los resultados del presente estudio observados en la tabla N°03 solo la variación de la hemoglobina según sexo ha sido significativa al ingreso, al

día 5 y al día 7 obteniéndose un valor disminuido en el sexo femenino en comparación con el sexo masculino pero manteniendo en todas las mediciones en rangos normales con resultado que difiere al estudio de Urbano M.¹³ donde no encuentran diferencias significativas entre hombres y mujeres.

En los resultados obtenidos usando la prueba de hipótesis de T de Student para muestras independientes observados en la tabla N°04 acerca de la variación hematológica según su ingreso o no a UCI la variación significativa se encontró con valores menores de hemoglobina del día 7 y día 14 en pacientes que ingresaron a UCI comparado con los que no ($p < 0,05$). Con respecto a los leucocitos valores mayores en los 04 momentos analizados fueron encontrados en pacientes que ingresaron a UCI comparado con los que no ingresaron; del mismo modo valores significativamente mayores de neutrófilos en los 04 momentos analizados fueron encontrados en pacientes que ingresaron a UCI comparado con los que no. Asimismo en los linfocitos se observa valores significativamente menores del día 5, día 7 y día 14 en pacientes que ingresaron a UCI comparado con los que no ingresaron, resultados similares se encontró en el estudio de Urbano M.¹³ donde pacientes que requirieron la UCI presentaron una elevación significativa de leucocitos ($+3,1 \times 10^9 /L$), neutrófilos ($+6,4 \times 10^9 /L$) y una disminución significativa del recuento de linfocitos ($-1,6 \times 10^9 /L$) y hemoglobina ($-0,5 \times 10^{12} - 1,2 \text{ g/dl}$) esto podría explicarse según Iwasaki A.⁵⁸ debido a que pacientes con COVID-19 el sistema inmune innato neutraliza y destruye al SARS-CoV-2 pero en un 5% ocurre una sobreproducción de citocinas como la IL-6, el TNF-a, la IL-1b y la IL-12 que amplifican la inflamación y las lesiones tisulares conocido como «tormenta de citocinas», también conlleva la síntesis de fibrina

para la formación de coágulos y una extravasación sanguínea lo que desencadena en una insuficiencia respiratoria, asimismo también se menciona de la producción rápida del interferón de tipo I (IFN-I) que contiene al virus pero que en ancianos o en pacientes expuestos a grandes cantidades del virus no ocurriría, además la entrada en escena de los interferones acabaría desatando una hiperreacción que estimularía la fabricación masiva de otras citocinas desembocando en inflamación y en cuadros graves. También parece contribuir al trastorno inmunitario de la COVID-19 un péptido llamada bradicinina la cual induciría una respuesta inflamatoria como las citocinas provocando la dilatación masiva de vasos sanguíneos, además la bradicinina activaría los neutrófilos, encargados de fagocitar patógenos, aparte citocina IL-8 que circula por la sangre con la COVID-19 atrae a los neutrófilos hacia los focos de infección como los pulmones contribuyendo a que se vuelvan abundantes formando trampas extracelulares tendidas por los neutrófilos (TEN) que destruyen los patógenos pero que también dañaría el tejido.

Con respecto a la linfopenia se podría explicar según Violetis O.¹ debido a que se descubrió que los receptores ECA 2 son el receptor celular de COVID-19 por lo que células con estos receptores son susceptibles a la infección por COVID-19 como células de la mucosa oral, pulmones y el sistema digestivo induciendo su lisis. Además, la infección por COVID-19 provoca una tormenta de citoquinas que conduce no sólo a la apoptosis de los linfocitos sino también a la atrofia de los órganos linfoides.

Con respecto a los resultados del presente estudio las plaquetas del día 5, día 7 y día 14 presentaron valores significativamente menores en pacientes que

ingresaron a UCI comparado con los que no ingresaron, resultados similares a la revisión de Violetis O.¹ donde se menciona que el COVID-19 tiene una acción similar con el coronavirus del resfriado el HCoV-229E debido a similitudes entre genomas, HCoV-229E se une a los receptores CD13 expresadas en la superficie de las células hematopoyéticas y del estroma en la médula ósea induciendo apoptosis e inhibiendo la hematopoyesis. Además, la tormenta de citoquinas puede desempeñar un papel en la trombocitopenia destruyendo las células progenitoras hematopoyéticas. También se especula que la lesión pulmonar causada por el COVID-19 puede limitar los sitios con endotelio preservado que podrían participar en la producción de plaquetas a partir de megacariocitos intravasculares. Asimismo, los pacientes con COVID-19 tienen un dímero D elevado y un tiempo de coagulación alterado algunos cumpliendo con los criterios de coagulación intravascular diseminada (CID), también pacientes con infección viral pueden desarrollar sepsis causa común de CID que se produce cuando los leucocitos, plaquetas y células endoteliales se activan para inducir la desregulación de la formación de trombina producida sistémica como localmente en los pulmones de pacientes con neumonía grave y una trombina libre no controlada puede activar las plaquetas y estimular la fibrinólisis.¹

Finalmente se reportó niveles significativamente más altos del INL en el día 5, día 7 y día 14 en pacientes que ingresaron a UCI respecto a los que no valores por encima del punto de corte es decir >3 demostrando que el valor medio de INL aumenta significativamente según la gravedad de la enfermedad con un pico al día 5, resultados similares encontrados en el estudio de Maddani S.⁵⁹ donde se demostró significativamente que el INL es un predictor independiente de ingreso

en una unidad de cuidados críticos donde la curva característica operativa del receptor mostró un valor de INL de 5,2 resultados que podrían explicarse por un estado inflamatorio severo elevando la producción de neutrófilos desencadenado por factores inflamatorios relacionados con el virus, como la IL-6, IL-8, TNF- α y si lo asociamos en un índice donde se considera la linfopenia común en pacientes con COVID-19 como resultado de la inhibición directa inducida por citoquinas obtendremos un marcador elevado en consecuencia este índice proporciona a los médicos medios rápidos, fáciles y económicos que podría ayudarnos a predecir gravedad y pronóstico.

Con respecto a la variación hematológica según su desenlace en pacientes con COVID-19 observados en la tabla N°05 del presente estudio se encontró valores significativamente mayores de hemoglobina al ingreso y día 5 en pacientes que fallecieron comparado con los que no ($p < 0,05$) pero manteniéndose en rangos normales, resultados que difieren con los encontrados en el estudio de Urbano M.¹³ donde las personas que fallecieron presentaron significativamente valores de 11.2 ± 0.2 mg/dl menor en comparación con 12.4 ± 0.1 mg/dl en sobrevivientes.

Asimismo en los leucocitos de los 4 momentos analizados se reportaron significativamente valores más altos en pacientes que fallecieron comparado con los que sobrevivieron con valores por encima del rango normal con un pico al día 5 y una tendencia a disminuir en el tiempo; del mismo modo en los neutrófilos de los 4 momentos analizados se observaron valores más altos en fallecidos comparado con los que sobrevivieron con valores por encima del rango normal y un pico al día 5 y una tendencia a disminuir en el tiempo, resultados similares se

reportó en el estudio de Chen R.⁶⁰ donde pacientes que no sobrevivieron presentaron un nivel significativamente elevado de leucocitos con 9.12×10^9 /L y neutrófilos 8.18×10^9 /L comparado con los que sobrevivieron esto se explica según la revisión de Palladino M.⁶¹ a la relación de la neutrofilia con un estado hiperinflamatorio y a medida que avanza la enfermedad la cantidad de neutrófilos circulantes aumenta gradualmente; por lo tanto, la neutrofilia se ha identificado como un marcador de enfermedad respiratoria grave y un mal resultado; además el aumento de la infiltración de neutrófilos inmaduros a los pulmones contribuye a una respuesta inmunitaria anormal en pacientes graves, autopsias pulmonares revelaron la presencia de neutrófilos en capilares pulmonares y su extravasación al alveolo. Entonces dada la relación entre la neutrofilia y los malos resultados, se ha propuesto que el cambio en los recuentos de neutrófilos en sangre o tejidos periféricos podría estar estrictamente asociado con daño pulmonar en estos pacientes.⁶¹

Asimismo, en los resultados del presente estudio se reportó valores significativamente más bajos en las medias de los linfocitos del día 5, día 7 y día 14 en pacientes que fallecieron respecto a los que no en rango de linfopenia al día 5, con resultados similares a los encontrados en el estudio de Chen R.⁶⁰ donde pacientes que no sobrevivieron presentaron niveles significativamente menores $0,57 \times 10^9$ /L comparado con los que sobrevivieron. En nuestro estudio solo encontramos linfopenia en el día 5 y esto podría explicarse al uso de corticoides en pacientes críticos con COVID-19 que generan efectos sobre el recuento de las células sanguíneas.

Con respecto a las plaquetas el presente estudio reportó niveles significativamente menores al ingreso , día 5 y día 7 de pacientes que fallecieron comparado con los que sobrevivieron con valores dentro del rango normal y una tendencia a aumentar, con resultados similares al estudio de Urbano M.¹³ donde el grupo de pacientes que fallecieron mostró valores significativamente más bajos para el recuento de plaquetas (media $184,1 \times 10^9$ /L; disminución media 34×10^9 /L) comparado con los que sobrevivieron; como se explicó anteriormente las plaquetas evalúan la gravedad de la enfermedad como en el síndrome de disfunción multiorgánica y en COVID-19 la presencia de trombocitopenia se correlaciona con la gravedad de la enfermedad e indica la presencia de coagulopatía de consumo.

Finalmente se observaron valores significativamente mayores del INL al ingreso , día 5, día 7 y día 14 de pacientes que fallecieron comparado con los que sobrevivieron con valores por encima del punto de corte resultados similares al estudio de Chen R.⁶⁰ donde se encontraron valores significativamente más altos para la relación INL con 13,45 en fallecidos y valores de 3,71 en sobrevivientes; como se explicó anteriormente el índice neutrófilo/ linfocito es indicador de actividad inflamatoria con valor pronóstico en enfermedades cardiovasculares, oncológicas e infecciosas y en COVID-19 tiene utilidad predictiva de mortalidad. Una fortaleza del trabajo es que es el primer estudio a nivel regional en abordar la variación hematológica de pacientes con infección por COVID-19 obteniendo información verídica para el seguimiento y control de la enfermedad usando una herramienta tan práctica como el hemograma. Finalmente se menciona las limitaciones: No se consideró los factores de riesgo que contribuyeron en el

desenlace de cada paciente, asimismo no es posible definir en qué momento de su evolución clínica se encontraba cada paciente a la hora de la toma del hemograma y tampoco se tomó en consideración la variabilidad geográfica entre los parámetros sanguíneos.

CONCLUSIONES

1. Los parámetros hematológicos que varían significativamente en la evolución clínica de pacientes con infección por COVID-19 del Hospital Daniel Alcides Carrión de Huancayo, son: hemoglobina, leucocitos, neutrófilos, linfocitos, plaquetas e INL (índice neutrófilos/linfocitos).
2. En pacientes con infección por COVID-19 existe disminución significativa de hemoglobina en el grupo del sexo femenino en comparación al grupo del sexo masculino.
3. Los parámetros hematológicos que varían significativamente en pacientes con infección por COVID-19 según su ingreso a la unidad de cuidados intensivos es la disminución de la hemoglobina, leucocitosis, neutrofilia, linfopenia, disminución de plaquetas e INL (índice neutrófilos/linfocitos) elevado.
4. Los parámetros hematológicos que varían significativamente en pacientes que fallecieron por la infección de COVID-19, son la elevación de la hemoglobina, leucocitosis, neutrofilia, linfopenia, disminución de plaquetas e INL (índice neutrófilos/linfocitos) elevado.

RECOMENDACIONES

1. Demostrado que existe variaciones significativas de la hemoglobina, leucocitos, neutrófilos, linfocitos, plaquetas y el INL (índice neutrófilo/linfocito) en pacientes con COVID-19; por consiguiente, se recomienda que podrían ser utilizados como indicadores predictores de severidad y de mortalidad por dicha enfermedad.
2. Dado que se ha demostrado que existe disminución significativa de la hemoglobina en pacientes de sexo femenino; se sugiere que en este grupo de pacientes podría ser predictor de severidad de COVID-19; por consiguiente, se debe realizar control seriado del dicho parámetro.
3. La disminución de la hemoglobina, leucocitosis, neutrofilia, linfopenia, disminución de plaquetas e INL (índice neutrófilo/linfocito) elevado podrían predecir el ingreso a UCI en pacientes con infección por COVID-19.
4. La elevación de la hemoglobina, leucocitosis, neutrofilia, linfopenia, disminución de plaquetas e INL (índice neutrófilo/linfocito) elevado podrían predecir mortalidad en pacientes con infección por COVID-19.
5. Se debería realizar más investigaciones a nivel regional que aborden otras herramientas rutinarias no consideradas en el presente trabajo de investigación como son el perfil de coagulación, examen de bioquímica, perfil inmunológico y su relación en pacientes con COVID-19.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Violetis O, Chasouraki A, Giannou A, Baraboutis I. COVID-19 Infection and Haematological Involvement: a Review of Epidemiology, Pathophysiology and Prognosis of Full Blood Count Findings. *SN Comprehensive Clinical Medicine*.2020;2(8):1089-1093.DOI: 10.1007/s42399-020-00380-3 .
2. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [Internet]. Covid19.who.int. 2021 [cited 15 February 2021].Available from: https://covid19.who.int/?gclid=CjwKCAiA65iBBhB-EiwAW253W7HMG_Yy1BmVLNUIn6znTSQ3ldhxJsDaFmKEKSHSCPVjkZU-5dpjxhoCXZUQAvD_BwE.
3. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2020; 58 (7):1131-1134. DOI: 10.1515/cclm-2020-0198.
4. Lippi G, Plebani M. The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID-19) and other viral outbreaks. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2020; 58 (7):1063-1069. DOI: 10.1515/cclm-2020-0240.
5. Asghar M, Hussain N, Shoaib H, Kim M, Lynch T. Hematological characteristics of patients in coronavirus 19 infection: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*.2020;10(6):508-513.DOI: 10.1080/20009666.2020.1808360
6. Henry B, de Oliveira M, 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. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2020;58(7):1021-1028. DOI: 10.1515/cclm-2020-0369.
7. 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. *Clinica Chimica Acta*. 2020;510:170-176. DOI: 10.1016/j.cca.2020.07.016
 8. Adeli K. Critical role of laboratory medicine in the global response to the COVID-19 pandemic. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2020; 58(7):1019-1020. DOI: 10.1515/cclm-2020-0742
 9. Insoft Denmark h. IFCC Information Guide on COVID-19 Monday 28th September updates - IFCC [Internet]. *Ifcc.org*. 2021 [citado 15 Febrero 2021]. Available from: <https://www.ifcc.org/ifcc-news/2020-03-26-ifcc-information-guide-on-covid-19/>
 10. Velez Paez JL. Predicción de la mortalidad con marcadores inmunosupresores-inflamatorios y hematológicos en pacientes críticos con COVID-19 que habitan en altitud elevada [Internet] [tesis]. [Universidad Peruana Cayetano Heredia]; 2022 [cited 2022 Sep 9]. Available from: <https://hdl.handle.net/20.500.12866/11954>.
 11. Perez Llanco US. Alteraciones hematológicas en pacientes COVID-19 del Hospital Regional de Medicina Tropical Dr. Julio César Demarini Caro - Chanchamayo en el periodo de febrero - mayo del 2021 [tesis]. [Universidad Continental]; 2022. p. 1–70.

12. Wafa Quidi. Hematological Variations in Patients with COVID-19 in Marrakesh, Morocco. Hiba Boumaazi, Adil Mansouri, Mohamed Amine, Sanae Sayagh, editors. SAS Journal of Medicine [Internet]. 2021 Jun 11 [cited 2022 Sep 8];2454–5112. Available from: DOI: 10.36347/sasjm.2021.v07i06.011.
13. Mafalda Urbano. Hematological changes in SARS-COV-2 positive patients. Elísio Costa, Catarina Geraldés, editors. 2021;218–24. Available from: DOI: 10.1016/j.htct.2021.12.001.
14. Fan B, Chong V, Chan S, Lim G, Lim K, Tan G et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. American Journal of Hematology. 2020; 95 (6). DOI: 10.1002/ajh.25774.
15. Yuan X, Huang W, Ye B, Chen C, Huang R, Wu F et al. Changes of hematological and immunological parameters in COVID-19 patients. International Journal of Hematology. 2020; 112 (4):553-559. DOI: 10.1007/s12185-020-02930-w.
16. Suárez Reyes A, Villegas Valverde C. Características y especialización de la respuesta inmunitaria en la COVID-19. Revista de la Facultad de Medicina. 2020; 63(4):7-18. DOI: 10.22201/fm.24484865e.2020.63.4.02
17. COVID-19 与生化临床特征 - Elabscience [Internet]. Elabscience.cn. 2021 [cited 15 February 2021]. Available from: <https://www.elabscience.cn/List-detail-11351.html>
18. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 73 [Internet]. Who.int. 2021 [cited 15 February 2021]. Available from:

<https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200402-sitrep-73-covid-19.pdf>

19. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clinical Immunology*.2020;215:108427.DOI: 10.1016/j.clim.2020.108427.
20. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*.2020;323(11):1061.DOI: 10.1001/jama.2020.1585.
21. Lozada-Requena I, Núñez Ponce C. COVID-19: respuesta inmune y perspectivas terapéuticas. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*. 2020; 37 (2):312-9. DOI: 10.17843/rpmesp.2020.372.5490.
22. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases*. 2020; 71 (15):762-768. DOI: 10.1093/cid/ciaa248.
23. Xavier Analucia R., Silva Jonadab S., Almeida João Paulo C. L., Conceição Johnatan Felipe F., Lacerda Gilmar S., Kanaan Salim. COVID-19: manifestações clínicas e laboratoriais na infecção pelo novo coronavírus. *J. Bras. Patol. Med. Lab.* [Internet]. 2020 [citado 2021 Feb 15];56:e3232020.Disponible en: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442020000100302&lng=en.%20%20Epub%20July%2001,%202020.%20%20http://dx.doi.org/10.5935/1676-2444.20200049.

24. Bikdeli B, Madhavan M, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(23):2950-2973.DOI: 10.1016/j.jacc.2020.04.031.
25. 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. *Science China Life Sciences*.2020; 63(3):364-374. DOI: 10.1007/s11427-020-1643-8.
26. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062. DOI: 10.1016 / S0140-6736(20)30566-3.
27. Métodos Laboratoriais para Diagnóstico da Infecção pelo SARS-CoV-2 [Internet]. Sbpc.org.br. 2021 [citado 15 February 2021]. Disponible en: <http://www.sbpc.org.br/wp-content/uploads/2020/04/MetodosLaboratoriaisDiagnosticoSARS-CoV-2.pdf>
28. Brasil Guia. Brasília; Ministério da Saúde: 2020. de Vigilância Epidemiológica - Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional pela Doença pelo Coronavírus 2019.
29. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*. 2020.DOI: 10.1001/jama.2020.3786.

30. Tan W, Lu Y, Zhang J, Wang J, Dan Y, Tan Z et al. Viral Kinetics and Antibody Responses in Patients with COVID-19. *MedRxiv*. 2020. DOI: 10.1101/2020.03.24.20042382.
31. Debuc B, Smadja D. Is COVID-19 a New Hematologic Disease? *Stem Cell Reviews and Reports*. 2020; 17 (1):4-8. . DOI: 10.1007/s12015-020-09987-4.
32. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020; 382 (18):1708-1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
33. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis T, Politou M et al. Hematological findings and complications of COVID -19. *American Journal of Hematology*. 2020; 95(7):834-847. DOI: 10.1002 / ajh.25829.
34. Deng Y, Liu W, Liu K, Fang Y, Shang J, Zhou L et al. Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 in Wuhan, China: a retrospective study. *Chinese Medical Journal*. 2020; 133(11):1261-1267. DOI: 10.1097/cm9.0000000000000824
35. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases*. 2020; 71(15):762-768. DOI: 10.1093/cid/ciaa248
36. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease

- 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*. 2020; 5 (7):811. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1017.
37. 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. *The Lancet Haematology*. 2020; 7 (9):e671-e678. DOI: 10.1016/s2352-3026(20)30217-9.
38. Qu R, Ling Y, Zhang Y, Wei L, Chen X, Li X et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *Journal of Medical Virology*. 2020; 92 (9):1533-1541. DOI: 10.1002/jmv.25767.
39. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G et al. Clinical characteristics of patients infected with the 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395 (10223): 497–506.
40. Wu J, Li W, Shi X, Chen Z, Jiang B, Liu J et al. Early antiviral treatment contributes to alleviate the severity and improve the prognosis of patients with novel coronavirus disease (COVID-19). *Journal of Internal Medicine*. 2020; 288 (1):128-138. DOI: 10.1111/joim.13063.
41. Henry B, Benoit J, Benoit S, Pulvino C, Berger B, Olivera M 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. *Diagnostics*. 2020; 10 (9):618. DOI: 10.3390/diagnostics10090618.

42. Jin Y, Cai L, Cheng Z, Cheng H, Deng T, Fan Y et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Military Medical Research*. 2020; 7 (1). DOI: 10.1186/s40779-020-0233-6.
43. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clinica Chimica Acta*. 2020; 505:190-191. DOI: 10.1016/j.cca.2020.03.004
44. Tian X, Li C, Huang A, Xia S, Lu S, Shi Z, et al. Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody. *Emerg Microbes Infect*. 2020; 9 (1):382-5. DOI: 10.1080/22221751.2020.1729069.
45. Lurie N, Saviile M, Hatchett R, Halton J. Developing Covid-19 Vaccines at Pandemic Speed. *New England Journal of Medicine*. 2020; 382 (21):1969-1973. DOI: 10.1056/NEJMp2005630.
46. Cohen J. Vaccine designers take first shots at COVID-19. *Science*. 2020; 368 (6486):14-16. DOI: 10.1126/science.368.6486.14.
47. Villa Palacio M, López Henao E. Alteraciones hematológicas en COVID-19. *Nova*. 2020; 18(35):75-79. DOI: 10.22490/24629448.4189
48. Christensen B, Favaloro E, Lippi G, Van Cott E. Hematology Laboratory Abnormalities in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2020; 46 (07):845-849. DOI: 10.1055/s-0040-1715458.

49. Perfiles hematológicos [Internet]. Es.scribd.com. 2021 [citado 15 Feb 2021]. Disponible en: <https://es.scribd.com/doc/45228336/PERFILES-HEMATOLOGICOS>.
50. Alemu Y, Atomsa A, Sahlemariam Z. Hematology [Internet]. Cartercenter.org. 2006 [citado 15 Feb 2021]. Disponible en: https://www.cartercenter.org/resources/pdfs/health/ephti/library/lecture_notes/med_lab_tech_students/ln_hematology_mlt_final.pdf.
51. Salazar E, perfil V. Matriz de Operacionalización de Variables [Internet]. Vocacionxestadistica.blogspot.com. 2020 [citado 14 May 2020]. Disponible en: http://vocacionxestadistica.blogspot.com/2017/04/matriz-de-operacionalizacion-de_28.html.
52. Hernández S, Fernández L. Metodología de la investigación. Quinta ed. México: McGraw-Hill; 2010.
53. Oseda D, Huaman E, Ramos E, Shimbucat F, Zevallos K, Barrera M. Teoría y Práctica de la investigación científica. 1ra. ed. Huancayo: Ediciones UNIA; 2015.
54. Aguilar Barojas S. Fórmulas para el cálculo de la muestra en investigaciones de salud [Internet]. 11th ed. Villahermosa, México; 2005 [cited 26 May 2020]. Available from: <https://freddyaliendre.files.wordpress.com/2017/02/48711206.pdf>.
55. Otzen T, Manterola C. Técnicas de Muestreo sobre una Población a Estudio. International Journal of Morphology. 2017;35 (1):227-23

56. Ficha para la investigación clínico epidemiológica del COVID-19. Arequipa: Ministerio de salud-Centro nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades; 2021.
57. WMA - The World Medical Association-Declaración de Helsinki de la AMM – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos [Internet]. Wma.net. 2017 [citado 15 Feb 2021]. Available from: <https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>).
58. Lucas, C., Wong, P., Klein, J. et al. Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. *Nature* 584, 463–469 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2588-y>.
59. Maddani SS, Gupta N, Umakanth S, Joylin S, Saravu K. Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Patients with COVID-19 as a Simple Tool to Predict Requirement of Admission to a Critical Care Unit. *Indian J Crit Care Med.* 2021 May;25(5):535-539. doi: 10.5005/jp-journals-10071-23801. PMID: 34177173; PMCID: PMC8196394.
60. Chen R, Sang L, Jiang M, Yang Z, Jia N, Fu W, Xie J, Guan W, Liang W, Ni Z, Hu Y, Liu, et al. Longitudinal hematologic and immunologic variations associated with the progression of COVID-19 patients in China. *J Allergy Clin Immunol.* 2020 Jul;146(1):89-100. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.003. Epub 2020 May 11. PMID: 32407836; PMCID: PMC7212968.

61. Palladino M. Complete blood count alterations in COVID-19 patients: A narrative review. *Biochem Med (Zagreb)*. 2021 Oct 15;31(3):030501. doi: 10.11613/BM.2021.030501. PMID: 34658642; PMCID: PMC8495616.

ANEXOS

Anexo 01: Matriz de consistencia

Anexo 02: Cuadro de operacionalización de variables

Anexo 03: Instrumento de investigación

Anexo 04: Autorización del Hospital Regional Docente Clínico-Quirúrgico
"Daniel Alcides Carrión "para realizar investigación

Anexo 05: La data de procesamiento de datos

Anexo 06: Fotos de la aplicación del instrumento

Anexo 01: Matriz de consistencia

Problema general	Objetivo general	Objetivos específicos	Variables	Hipótesis	Metodología y análisis estadístico	Técnica de recolección de datos
¿Cuáles son las variaciones hematológicas en la evolución de pacientes con infección por COVID-19 en el Hospital Daniel Alcides Carrión de Huancayo-2020?	Determinar las variaciones hematológicas en la evolución de pacientes con infección por COVID-19 en el Hospital Daniel Alcides Carrión de Huancayo-2020	<p>-Identificar la variación hematológica según sexo de pacientes con infección por COVID-19 del Hospital Daniel Alcides Carrión de Huancayo - 2020.</p> <p>-Identificar la variación hematológica de pacientes con infección por COVID-19 según si ingresaron o no ingresaron en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Daniel Alcides Carrión de Huancayo 2020.</p> <p>-Identificar la variación hematológica de pacientes con infección por COVID-19 según la frecuencia de fallecidos y no fallecidos del Hospital Daniel Alcides Carrión de Huancayo 2020.</p>	<p>Variables de caracterización: Variación hematológica</p> <p>Variable de interés: COVID-19</p>	<p>H0: No hay diferencias entre las medias hematológicas medidos en los diferentes tiempos de los pacientes con infección por COVID-19: $\mu_1 = \mu_2 \dots = \mu_k = \mu$ H1: Al menos un par de medias hematológicas son significativamente distintas la una de la otra medida en diferentes tiempos.</p>	<p>-Estudio cuantitativo, observacional, retrospectivo, longitudinal. Nivel descriptivo.</p> <p>-Análisis estadístico inferencial: Determinación de significancia con alfa =0,05 y un nivel de confianza al 95%. Para la prueba de hipótesis se empleó el análisis de varianza de ANOVA de un factor y la prueba de T de Student para muestras independientes.</p>	Los datos se recolectarán en una ficha auxiliar de recolección de datos.

Anexo 02: Cuadro de operacionalización de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Dimensión	Tipo de variable	Escala de medición	Indicadores*	Valores	Técnicas instrumentos
Variación hematológica	Cualquier cambio en los parámetros hematológicos al comparar con los valores basales	Se obtienen mediante la recolección de datos del día N°1 al momento del ingreso, día N°5, día N°7 y día N°14 de hospitalización del paciente con diagnóstico confirmado de COVID-19.	Clínico	Cuantitativa	Ordinal	Hemoglobina (11-16 gr/dl)	-Disminuido -Normal -Elevado	Los datos se recolectarán en una ficha auxiliar de recolección de datos.
						Leucocitos (N:5-10 X 10 ³ /UL)	-Leucopenia -Normal -Leucocitosis	
						Neutrófilos (N: 2-7x10 ³ /uL)	-Neutropenia -Normal -Neutrofilia	
						Linfocitos (N: 0.8-4x10 ³ /uL)	-Linfopenia -Normal -Linfocitosis	
						Plaquetas (N:150.000-400.000x10 ³ /uL)	-Trombocitopenia -Normal -Trombocitosis	
						Índice neutrófilo-linfocito (Punto de corte>3)	-Reducido -Elevado	
Variable de interés: COVID-19	Paciente con COVID-19 confirmado con RT-PCR.	Se seleccionarán a los pacientes evaluando la historia clínica y su evolución siguiendo los criterios de inclusión-exclusión.	Clínico	Cualitativo	Nominal	RT-PCR	-Positivo -Negativo	-Historia clínica
						Evolución	-Ingreso a UCI -No ingreso a UCI	
						Desenlace	-Alta -Fallecimiento	

*: Rango referencial de los parámetros hematológicos obtenidos del laboratorio del Hospital Regional Docente Clínico-Quirúrgico "Daniel Alcides Carrión"

Anexo 03: Instrumento de investigación

FICHA DE PERFIL HEMATOLÓGICO EN COVID-19 Adaptado de la ficha para investigación epidemiológica del MINSA ⁵⁶

N° Ficha:..... N° HCL:..... Fecha:.....

1. Datos del paciente

- 1.1. Edad :
- 1.2. Género: Masculino/ Femenino
- 1.3. Departamento: Junín Provincia:..... Distrito.....

2. Cuadro clínico

- 2.1. Fecha de Hospitalización:...../...../.....
- 2.2. RT-PCR: Positivo/negativo
- 2.3. Evolución del paciente: Ingreso a UCI / No ingreso a UCI
- 2.4. Desenlace: Alta/ Falleció

3 Perfil hematológico (Perfil y valores referenciales)

- 3.1. Hemoglobina(11-16 gr/dl): Ingreso:día5:día7.....día 14.....
- 3.2. RDW (N:11%-16%): Ingreso:día5:día7.....día 14.....
- 3.3. RBC(N:3.50-5.50) Ingreso:día5:día7.....día 14.....
- 3.4. Leucocitos(N:5-10 X 10³/UL)Ingreso:día5:día7.....día 14.....
- 3.5. Neutrófilos(N: 2-7x10³/uL) Ingreso:día5:día7.....día 14.....
- 3.6. Linfocitos (N: 0.8-4x10³/uL) Ingreso:día5:día7.....día 14.....
- 3.7. Plaquetas: Ingreso:día5:día7.....día 14....
(N:150.000-450.000/MM3)
- 3.8. Índice neutrófilo-Linfocito: Ingreso:día5:día7.....día 14....

Instrucciones de llenado: En los puntos suspensivos completar con los datos correspondientes y seleccionar con un aspa “X” en caso se requiera.

Nombres y apellidos de la investigadora: Payano Rojas Celene Lidia

Anexo 04: Autorización del Hospital Regional Docente Clínico-Quirúrgico
"Daniel Alcides Carrión "para realizar investigación

MEMORANDUM N° -2022-GRJ-DRSJ-HRDCQ-DAC-HYO-DG/OACDI

PARA : C.P.C. B. Doris, MEZA MALPICA
Jefe de la Oficina de Estadística e Informática

ASUNTO : Autorización para la Ejecución de Trabajo de Investigación

REF. : SOLICITUD, según EXP. N° 4109564
INFORME N° 064-2022-GRJ-DRSJ-HRDCQ-DAC-CI

FECHA : Huancayo, 08 de septiembre del 2022.

Por medio del presente comunico a Ud., que visto los documentos de la referencia y contando con el visto bueno del Jefe de la Oficina de Apoyo a la Capacitación, Docencia e Investigación. La Dirección Ejecutiva **AUTORIZA** la Ejecución del Proyecto de Investigación Titulado: **"VARIACIÓN HAMATOLÓGICA EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR COVID-19 EN EL HOSPITAL DANIEL ALCIDES CARRIÓN DE HUANCAYO-2020"**, es un estudio **APROBADO** por el Comité de Investigación de nuestra Institución.

Bríndese las facilidades necesarias al Bach., **Celene Lidia, PAYANO ROJAS**, quien realizará la coordinación respectiva con la Oficina de Estadística e Informática, para la recolección de datos, **el investigador debe de comunicarse con el responsable de Archivos, en el horario, (de 01.00 pm a 06.00 pm)**, por la carga laboral existente, respetando la **Confidencialidad y Reserva de Datos (sólo para fines de la Investigación NTS N° 139-MINSA/2018/DGAIN)**. Así mismo al término de la Investigación la citada, **con duración de un año**, presentará el Informe Final del Trabajo de Investigación a la Oficina de Apoyo a la Capacitación, Docencia e Investigación, tal como lo señala en el Informe de aprobación cursada por el Comité de Investigación.

Atentamente.


GOBIERNO REGIONAL DE SALUD
HOSPITAL REGIONAL D.C.Q.
"DANIEL ALCIDES CARRIÓN" - HUANCAYO
W.C. Whimber Luis Cervantes Parolós
DIRECTOR ADJUNTO
C.M.P. N° 58871 - R.N.E. N° 38113

HRDCQ "DAC" - HYO	
REG. N°	6010213
EXP. N°	4109564

C.c.
Archivo
Interesada
PSGR/REC/mmm



Av. Daniel A. Carrión N° 1580 – 1670 Huancayo

Anexo 04: Autorización del Hospital Regional Docente Clínico-Quirúrgico

"Daniel Alcides Carrión" para realizar investigación

INFORME N° 064-2022-GRJ-DRSJ-HRDCQ-DAC-HYO-CI

DE : Dr. Julio Cesar Rosales Guerra
Presidente del Comité de Investigación

A : Lic. Adm./Abog. Roque E. Castro Gonzales
Jefe de Oficina de Apoyo a la Capacitación, Docencia e Investigación

ASUNTO : Informe sobre Evaluación de Proyecto de Investigación

FECHA : Huancayo, 05 de septiembre del 2022.

Mediante el presente me dirijo a usted, para expresar un cordial saludo y a la vez hacer llegar el siguiente informe sobre la Evaluación del Proyecto de Investigación a realizarse en el Hospital Regional Docente Clínico Quirúrgico "DAC" Huancayo, detallado de la siguiente manera:

Título del Proyecto : "VARIACION HEMATOLOGICA EN PACIENTES CON INFECCION POR COVID-19 EN EL HOSPITAL DANIEL ALCIDES CARRION DE HUANCAYO-2020"

Presentado por : Bach. Celene Lidia, PAYANO ROJAS

Conclusión : ➤ Aprobar el Proyecto de Investigación para su ejecución
➤ La autora debe mantener la confidencialidad de la información
➤ La duración del proyecto es de 1 año
➤ La autora deberá presentar el informe final al término de su investigación

Es cuanto se informa para los fines consiguientes

Atentamente,

RECIBIDO
06 SEP 2022
N° _____ HOY: Jon
Folios: 61 Firma: [Firma]

DIRECCION REGIONAL DE SALUD HUMANA
HOSPITAL R.D.C.Q. DANIEL A. CARRION
Dr. Julio Rosales Guerra
OFTALMOLOGO
C.M.B. 11-3-278 RNE: N° 22062

Anexo 05: La data de procesamiento de datos

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z	AA	AB	AC	AD	AE	AF	AG	AH	AI	AJ	AK	
N	EDAD	SEXO(M)	AUCC?	VIO?S<1	HBINGRE	HB5	HB7	HB14	ROW1	ROW5	ROW7	ROW14	RBC1	RBC5	RBC7	RBC14	WBC1	WBC5	WBC7	WBC14	NEUTRO1	5	7	4	LINFO1	LINFO5	LINFO7	LINFO14	1	5	7	14	INVL1	INVL5	INVL7	INVL14	
1	54	1	2	1	16.60	17.10	16.70	16.50	13.00	12.90	12.90	12.70	5.22	5.38	5.29	5.23	21.95	13.68	14.25	7.32	19.68	11.85	11.85	5.26	0.81	1.14	1.21	1.30	323.00	362.00	344.00	296.00	24.30	10.39	9.79	4.05	
2	45	2	2	1	7.50	9.90	10.40	14.40	20.20	26.80	27.80	13.60	4.19	5.00	5.15	4.70	9.31	10.49	11.71	9.39	5.18	5.97	9.36	7.55	3.33	3.30	1.64	1.19	5.95	549.00	514.00	347.00	1.56	1.81	5.71	6.34	
3	39	1	2	1	13.50	14.40	14.80	16.10	13.40	13.50	13.80	13.80	4.99	5.35	5.16	5.73	6.18	8.93	7.96	5.59	4.74	6.46	5.08	4.75	0.99	1.86	2.22	0.66	363.00	401.00	397.00	414.00	4.79	3.47	2.29	7.20	
4	48	2	2	1	16.30	15.20	14.90	14.70	12.40	13.60	12.80	12.60	5.00	4.90	4.80	4.63	13.80	11.37	12.11	10.06	11.86	9.48	10.18	8.96	0.80	0.92	1.38	0.68	326.00	321.00	390.00	584.00	14.83	10.30	7.38	13.18	
5	63	2	1	1	16.30	12.90	13.80	12.40	12.70	14.30	14.70	14.80	5.44	4.53	4.71	4.33	3.80	6.86	9.24	8.61	2.24	6.34	8.41	7.71	1.38	0.42	0.48	0.59	181.00	238.00	115.00	100.00	1.62	15.10	17.52	13.07	
6	40	1	1	1	20.00	18.30	17.60	15.00	12.60	13.20	13.30	13.30	5.76	5.54	5.37	4.60	19.11	6.69	8.52	6.44	18.36	5.63	7.54	4.77	0.36	0.79	0.59	1.01	148.00	250.00	211.00	230.00	51.00	7.13	12.78	4.72	
7	35	1	2	1	18.70	19.20	19.40	14.40	12.30	12.20	11.90	13.60	6.06	6.17	6.28	4.70	8.08	8.26	9.22	9.39	7.77	6.02	6.80	7.55	0.28	1.54	1.64	1.19	225.00	321.00	454.00	347.00	27.75	3.91	4.15	6.34	
8	39	1	1	1	18.50	16.30	17.20	13.20	12.20	12.70	12.70	12.70	5.68	5.07	5.41	4.07	10.82	13.04	11.48	8.71	8.93	10.99	9.23	6.49	1.27	0.99	1.20	1.40	347.00	277.00	375.00	237.00	7.03	11.10	7.69	4.64	
9	58	1	2	1	14.30	14.80	14.90	14.40	12.90	13.20	13.40	13.60	4.63	4.86	4.80	4.70	7.44	5.55	10.38	9.39	7.01	4.46	8.72	7.55	0.26	0.80	1.11	1.19	280.00	412.00	368.00	347.00	26.96	5.58	7.86	6.34	
10	50	1	2	1	18.60	15.10	16.20	14.40	12.30	13.00	12.90	13.60	5.95	5.07	5.47	4.70	13.60	7.51	8.52	9.39	11.51	4.70	7.22	7.55	1.48	2.28	1.08	1.19	268.00	341.00	385.00	347.00	7.78	2.06	6.69	6.34	
11	47	1	2	1	16.80	16.10	14.90	17.50	12.60	12.30	13.40	12.70	5.29	5.01	4.80	5.36	10.47	8.89	10.38	11.14	7.55	6.51	8.72	7.99	1.94	1.68	1.11	2.32	253.00	352.00	368.00	351.00	3.89	3.88	7.86	3.44	
12	36	1	2	1	17.90	17.40	14.90	14.40	13.00	12.60	13.40	13.60	6.34	6.17	4.80	4.70	10.99	8.75	10.38	9.39	8.68	7.26	8.72	7.55	1.50	0.54	1.11	1.19	381.00	478.00	368.00	347.00	5.79	13.44	7.86	6.34	
13	56	1	2	1	13.30	13.10	15.00	15.90	13.40	13.20	14.00	14.50	4.40	4.34	4.98	5.17	6.81	7.17	7.67	6.50	5.73	5.64	6.23	4.12	0.53	0.91	1.01	1.74	514.00	482.00	455.00	376.00	10.81	6.20	6.17	2.37	
14	48	1	2	1	15.80	16.70	16.20	14.40	12.60	12.70	12.70	13.60	5.40	5.70	5.44	4.70	8.64	10.17	11.16	9.39	7.84	6.45	7.29	7.55	0.56	2.78	3.09	1.19	341.00	574.00	646.00	347.00	14.00	2.32	2.36	6.34	
15	64	1	2	1	14.60	15.60	14.90	14.40	13.00	12.90	13.40	13.60	4.72	5.01	4.80	4.70	13.58	11.26	10.38	9.39	12.87	10.56	8.72	7.55	0.42	0.40	1.11	1.19	208.00	193.00	368.00	347.00	30.64	26.40	7.86	6.34	
16	38	1	2	1	18.70	16.60	14.90	14.40	12.50	13.40	13.40	13.60	6.42	6.02	4.80	4.70	9.49	5.21	10.38	9.39	8.50	3.81	8.72	7.55	0.69	0.86	1.11	1.19	238.00	321.00	368.00	347.00	12.32	4.43	7.86	6.34	
17	69	1	2	1	17.20	17.50	15.90	14.40	12.50	12.50	12.60	13.60	5.39	5.50	4.91	4.70	9.49	9.88	5.53	9.39	8.59	8.20	3.99	7.55	0.71	1.35	1.12	1.19	269.00	294.00	368.00	347.00	12.10	6.07	3.56	6.34	
18	39	1	2	1	17.90	15.20	16.10	17.50	11.70	13.60	12.20	12.30	5.64	4.90	5.22	5.79	12.27	11.37	8.25	8.04	11.62	9.48	7.38	7.09	0.43	0.92	0.32	0.55	239.00	321.00	382.00	343.00	27.02	10.30	23.06	12.89	
19	46	1	1	1	18.60	17.10	17.90	17.40	13.30	12.70	12.70	13.20	5.69	5.23	5.48	5.25	17.62	12.68	14.81	13.53	14.76	11.71	12.33	11.14	2.24	0.55	1.80	1.73	220.00	299.00	360.00	311.00	6.59	21.29	6.85	6.44	
20	49	2	2	1	17.10	15.20	15.60	14.40	13.20	13.60	13.60	13.60	5.25	4.90	4.96	4.70	5.38	11.37	6.97	9.39	3.62	9.48	4.60	7.55	1.38	0.32	1.92	1.19	398.00	321.00	499.00	347.00	2.62	10.30	2.40	6.34	
21	27	1	2	1	12.80	15.20	13.00	13.00	15.50	13.60	17.90	18.60	5.14	4.90	5.33	5.31	8.57	11.37	17.18	14.18	7.81	9.48	14.14	11.46	0.59	0.92	1.95	1.82	429.00	321.00	502.00	305.00	13.24	10.30	7.25	6.30	
22	39	1	1	1	16.70	15.20	13.80	13.00	13.00	13.60	13.90	13.60	5.40	4.90	4.73	4.44	14.53	11.37	11.53	8.47	11.88	9.48	7.07	4.89	2.30	0.92	3.47	2.39	308.00	321.00	368.00	410.00	5.17	10.30	2.04	2.05	
23	46	1	2	1	18.40	15.20	17.30	14.40	12.50	13.60	13.60	13.60	5.77	4.90	5.65	4.70	7.02	5.31	11.37	9.07	9.39	5.69	9.48	7.16	7.55	0.58	0.32	1.03	1.19	301.00	321.00	340.00	347.00	9.81	10.30	6.95	6.34
24	72	1	1	1	15.10	14.90	14.50	14.10	13.90	12.80	14.20	13.70	4.97	4.31	4.73	4.57	15.15	24.91	15.06	12.00	12.86	23.38	14.48	10.40	1.45	0.80	0.26	1.00	254.00	188.00	255.00	309.00	8.87	23.23	55.69	10.40	
25	55	2	2	1	14.90	13.20	13.90	12.90	13.60	13.40	13.30	14.50	5.10	4.52	4.75	4.57	12.93	10.25	8.75	7.64	11.32	9.24	6.87	4.66	1.28	0.62	1.36	0.64	370.00	480.00	568.00	638.00	8.84	14.90	5.05	7.28	
26	74	1	2	1	15.00	13.40	14.90	14.40	13.00	13.60	13.40	13.60	4.58	4.20	4.80	4.70	7.02	5.31	10.38	9.39	5.63	3.90	8.72	7.55	0.91	0.88	1.11	1.19	388.00	410.00	368.00	347.00	6.19	4.43	7.86	6.34	
27	86	1	2	1	20.10	17.00	18.70	16.60	13.20	12.60	12.70	12.70	6.16	5.19	5.90	5.19	6.36	7.79	8.07	9.26	5.36	6.51	7.34	7.85	0.53	0.60	0.41	0.72	120.00	144.00	196.00	189.00	10.11	10.85	17.90	10.90	
28	51	1	1	1	14.80	12.90	11.80	12.00	12.70	14.10	13.70	13.70	5.16	4.51	4.17	4.25	17.90	19.73	11.53	12.81	16.40	17.65	9.98	10.42	0.60	1.18	0.88	1.33	342.00	486.00	418.00	336.00	27.33	14.96	11.34	7.83	
29	85	1	2	1	16.60	14.60	14.90	14.40	13.60	13.20	13.40	13.60	5.11	4.44	4.80	4.70	3.57	6.88	10.38	9.39	2.63	6.00	8.72	7.55	0.67	0.54	1.11	1.19	210.00	257.00	368.00	347.00	3.93	11.11	7.86	6.34	
30	49	1	2	1	16.70	15.10	14.90	14.40	12.60	13.10	13.40	13.60	5.38	4.99	4.80	4.70	14.82	6.58	10.38	9.39	13.53	5.05	8.72	7.55	0.60	0.97	1.11	1.19	296.00	350.00	368.00	347.00	22.55	5.21	7.86	6.34	
31	66	1	2	2	17.20	16.60	14.90	14.40	12.50	13.40	13.40	13.60	5.18	5.22	4.80	4.70	13.51	12.59	10.38	9.39	12.64	11.61	8.72	7.55	0.60	0.82	1.11	1.19	172.00	309.00	368.00	347.00	21.07	14.16	7.86	6.34	
32	52	1	1	2	16.30	15.60	16.50	10.30	12.20	11.90	12.80	12.90	4.99	4.85	5.08	3.17	16.71	7.93	8.04	15.55	15.61	7.59	7.53	14.49	0.77	0.07	0.14	0.20	255.00	323.00	264.00	66.00	20.27	108.43	53.79	72.45	
33	51	1	1	2	13.80	11.70	14.90	14.40	13.70	14.20	13.40	13.60	4.43	3.32	4.80	4.70	6.85	9.21	10.38	9.39	5.18	8.81	8.72	7.55	1.20	0.35	1.11	1.19	167.00	160.00	368.00	347.00	4.32	25.17	7.86	6.34	
34	57	1	1	2	16.60	14.20	13.30	13.50	12.00	13.40	12.90	13.40	5.40	4.67	4.39	4.46	7.31	15.67	10.02	6.47	6.47	14.71	9.35	6.17	0.63	0.60	0.34	0.11	228.00	272.00	213.00	122.00	10.27	24.52	27.50	56.09	
35	61	1	1	2	12.20	13.30																															

40	43	1	1	2	18.30	16.50	14.90	14.40	14.00	13.60	13.40	13.60	6.28	5.58	4.80	4.70	10.81	10.60	10.38	9.39	9.11	9.90	8.72	7.55	1.39	0.45	1.11	1.19	310.00	320.00	368.00	347.00	6.55	22.00	7.86	6.34
41	53	1	2	2	11.50	11.10	12.80	10.30	13.10	13.30	13.20	13.50	3.59	3.55	4.12	3.28	18.28	9.99	10.11	8.47	16.76	7.05	7.34	4.72	1.03	2.26	2.27	2.94	205.00	212.00	264.00	269.00	16.27	3.12	3.23	1.61
42	24	2	1	2	15.00	13.90	13.00	14.40	15.90	17.10	17.60	13.60	5.88	5.70	5.12	4.70	19.02	15.80	22.95	9.39	18.29	15.11	21.87	7.55	0.51	0.51	0.32	1.19	381.00	361.00	235.00	347.00	35.86	29.63	68.34	6.34
43	44	1	1	2	15.30	13.90	13.30	14.40	12.00	13.30	13.60	13.60	4.53	4.43	4.19	4.70	29.42	14.02	10.71	9.39	25.68	11.47	8.86	7.55	2.05	1.52	1.24	1.19	194.00	202.00	188.00	347.00	12.53	7.55	7.15	6.34
44	54	1	1	2	14.80	15.40	14.90	14.40	13.10	14.10	13.40	13.60	5.06	5.11	4.80	4.70	7.99	20.36	10.38	9.39	7.32	19.62	8.72	7.55	0.47	0.25	1.11	1.19	264.00	168.00	368.00	347.00	15.57	78.48	7.86	6.34
45	45	1	2	1	16.70	15.00	14.90	15.20	12.30	13.50	13.40	13.30	5.27	4.42	4.80	4.42	9.10	8.68	10.38	7.59	7.88	7.05	8.72	5.52	0.89	1.20	1.11	1.35	213.00	472.00	368.00	529.00	8.85	5.88	7.86	4.01
46	48	2	1	1	15.60	13.70	13.40	14.10	12.50	12.90	12.80	13.50	5.06	4.64	4.46	4.75	12.37	13.47	7.23	5.85	11.35	12.45	5.78	4.66	0.83	0.58	1.15	0.85	281.00	458.00	458.00	359.00	13.67	21.47	5.03	5.48
47	55	2	2	1	14.90	14.80	13.90	14.70	12.70	12.50	13.30	13.30	4.82	4.83	4.69	4.95	13.10	9.24	9.06	5.75	11.40	7.30	7.42	3.68	1.47	1.46	1.16	1.60	271.00	366.00	474.00	443.00	7.76	5.00	6.40	2.31
48	89	1	2	1	15.80	16.80	16.30	14.40	12.90	13.70	13.60	13.60	5.00	5.54	5.31	4.70	12.94	9.05	7.61	9.39	11.51	6.05	6.74	7.55	0.86	2.21	0.76	1.19	260.00	403.00	479.00	347.00	13.38	2.74	8.87	6.34
49	56	2	2	1	15.80	15.00	14.10	14.60	11.90	12.50	12.40	12.50	4.90	4.85	4.52	4.63	9.92	4.59	6.25	6.89	8.77	2.83	4.27	4.54	0.58	1.23	1.52	1.78	295.00	512.00	557.00	430.00	15.12	2.30	2.81	2.58
50	50	1	2	1	15.80	14.40	14.90	14.10	11.80	12.00	13.40	12.20	4.93	4.68	4.80	4.59	12.71	8.32	10.38	7.90	12.15	7.49	8.72	5.40	0.22	0.48	1.11	2.02	227.00	407.00	368.00	317.00	55.23	15.60	7.86	2.61
51	68	1	2	1	17.30	16.40	17.40	14.40	13.00	13.70	13.50	13.60	5.31	5.17	5.50	4.70	5.91	6.11	7.15	9.39	4.82	5.44	6.12	7.55	0.69	0.38	0.65	1.19	209.00	316.00	309.00	347.00	6.99	14.32	9.42	6.34
52	48	1	2	1	15.30	15.20	13.00	14.40	14.30	14.00	12.80	13.60	4.72	4.74	4.43	4.70	19.80	10.95	8.50	9.39	16.13	8.12	7.27	7.55	2.58	2.29	0.84	1.19	559.00	489.00	426.00	347.00	6.25	3.55	8.65	6.34
53	59	2	2	1	18.10	17.80	19.10	14.40	13.70	14.20	14.40	13.60	5.83	5.75	6.19	4.70	8.75	6.89	7.32	9.39	7.47	4.83	6.31	7.55	0.78	1.62	0.75	1.19	167.00	147.00	141.00	347.00	9.58	2.98	8.41	6.34
54	48	1	2	1	17.50	16.70	16.70	16.90	13.10	12.70	12.60	12.50	5.40	5.20	5.15	5.30	8.50	6.90	8.37	8.84	6.65	5.75	7.08	7.34	1.49	0.63	0.87	0.90	366.00	307.00	536.00	501.00	4.46	9.13	8.14	8.18
55	47	1	1	1	18.50	17.10	17.10	14.40	12.90	12.90	12.80	13.60	5.64	5.44	5.37	4.70	9.91	8.06	7.93	9.39	8.32	6.97	5.76	7.55	1.09	0.66	1.48	1.19	265.00	308.00	280.00	347.00	7.63	10.56	3.89	6.34
56	53	2	2	1	15.60	15.30	14.90	14.40	12.80	13.10	13.40	13.60	4.83	4.92	4.80	4.70	9.53	7.78	10.38	9.39	8.29	5.87	8.72	7.55	1.05	1.45	1.11	1.19	251.00	400.00	368.00	347.00	7.90	4.05	7.86	6.34
57	74	1	2	2	14.50	13.10	14.90	14.40	13.40	13.50	13.40	13.60	3.47	3.16	4.80	4.70	12.80	10.04	10.38	9.39	11.99	9.22	8.72	7.55	0.47	0.58	1.11	1.19	314.00	215.00	368.00	347.00	25.51	15.90	7.86	6.34
58	45	1	1	2	18.30	18.00	16.60	14.40	13.80	14.10	14.00	13.60	5.56	5.51	4.69	4.70	10.58	10.82	14.79	9.39	9.67	10.18	14.05	7.55	0.52	0.52	0.38	1.19	193.00	118.00	129.00	347.00	18.60	19.58	36.97	6.34
59	55	1	2	2	18.30	16.90	16.60	14.40	12.00	12.00	11.90	13.60	5.83	5.51	5.34	4.70	7.11	6.91	7.24	9.39	6.49	6.63	6.31	7.55	0.44	0.60	0.52	1.19	302.00	168.00	198.00	347.00	14.75	11.05	12.13	6.34
60	78	1	1	2	16.40	14.00	15.20	14.40	12.20	12.20	12.40	13.60	4.88	4.31	4.76	4.70	10.65	19.26	16.31	9.39	9.37	18.65	15.51	7.55	0.83	0.35	0.64	1.19	180.00	196.00	167.00	347.00	11.29	53.29	24.23	6.34
61	52	1	2	2	19.30	17.70	17.10	14.40	11.80	12.70	12.60	13.60	5.78	5.69	5.51	4.70	12.68	12.07	15.19	9.39	11.70	11.01	13.89	7.55	0.43	0.56	0.72	1.19	405.00	520.00	450.00	347.00	27.21	19.66	19.29	6.34
62	54	1	1	1	17.50	15.40	13.90	14.40	13.00	13.20	13.30	13.60	5.53	5.06	4.57	4.70	10.82	2.98	5.96	9.39	9.86	2.16	4.42	7.55	0.73	0.59	1.04	1.19	126.00	252.00	375.00	347.00	13.51	3.66	4.25	6.34
63	71	1	2	2	15.30	13.60	14.00	14.40	13.10	13.60	13.30	13.60	4.82	4.46	4.62	4.70	9.69	7.21	16.84	9.39	8.83	6.42	15.81	7.55	0.61	0.62	0.78	1.19	264.00	253.00	144.00	347.00	14.48	10.35	20.27	6.34
64	43	1	1	2	17.50	14.50	12.30	15.10	12.40	12.20	12.30	12.50	5.31	4.46	3.76	4.68	27.15	14.93	7.47	8.44	25.82	12.80	5.53	5.42	0.66	1.26	1.48	1.95	245.00	373.00	379.00	409.00	39.12	10.16	3.74	2.78
65	34	1	2	1	17.30	15.80	16.10	14.40	12.50	12.10	12.00	13.60	5.51	4.98	5.07	4.70	9.75	6.23	5.73	9.39	6.49	3.62	3.30	7.55	2.86	2.04	1.95	1.19	217.00	248.00	292.00	347.00	2.44	1.77	1.69	6.34
66	72	2	2	1	16.20	15.50	15.40	14.40	12.50	12.40	12.20	13.60	5.01	4.82	4.81	4.70	2.02	9.15	5.88	9.39	1.37	7.62	4.13	7.55	0.52	1.20	1.25	1.19	174.00	216.00	328.00	347.00	2.63	6.35	3.30	6.34
67	54	2	2	1	18.80	16.50	14.90	16.70	12.20	13.40	13.40	13.40	6.19	5.64	4.80	5.70	8.55	5.91	10.38	6.74	7.28	5.04	8.72	4.64	1.01	0.71	1.11	1.68	208.00	351.00	368.00	410.00	7.19	7.10	7.86	2.81
68	34	1	2	1	14.70	14.80	16.50	14.40	13.30	13.10	13.60	13.60	4.68	4.73	5.33	4.70	6.95	8.38	5.08	6.37	7.41	3.72	7.55	0.49	0.63	1.03	1.19	473.00	563.00	570.00	347.00	13.00	11.76	3.61	6.34	
69	47	1	1	1	15.20	12.60	13.40	13.20	12.10	12.20	12.20	12.70	5.00	4.12	4.40	4.35	10.02	5.84	8.77	16.30	8.44	4.89	7.26	14.51	0.65	0.49	0.87	0.72	433.00	491.00	412.00	513.00	12.98	9.98	8.34	20.15
70	54	2	2	1	16.00	15.40	14.90	15.50	13.10	13.20	13.40	12.60	5.20	5.01	4.80	5.02	4.65	4.83	10.38	4.68	3.04	3.69	8.72	3.18	1.31	0.94	1.11	1.26	170.00	219.00	368.00	294.00	2.32	3.93	7.86	2.52
71	64	1	1	1	15.70	15.00	17.50	14.80	12.20	13.20	13.50	13.70	4.67	4.47	5.20	4.51	6.81	10.72	15.91	12.09	6.10	9.87	13.46	10.28	0.43	0.36	1.22	0.72	344.00	371.00	327.00	273.00	14.19	27.42	11.03	14.28
72	64	1	1	1	19.10	17.70	14.90	16.00	13.40	13.60	13.40	12.70	6.40	5.94	4.80	5.34	8.70	6.05	10.38	6.50	7.77	4.52	8.72	4.51	0.61	0.99	1.11	1.12	297.00	266.00	368.00	284.00	12.74	4.57	7.86	4.01
73	45	1	2	1	20.70	20.40	19.70	14.40	12.50	12.40	12.00	13.60	6.34	6.29	6.04	4.70	5.57	5.75	4.09	9.39	2.92	2.45	1.66	7.55	1.87	2.75	1.93	1.19	127.00	105.00	151.00	347.00	1.56	0.89	0.86	6.34
74	42	2	2	1	12.90	15.50	13.90	14.40	11.90	12.20	12.30	13.60	4.13	5.09	4.59	4.70	12.06	9.23	8.81	9.39	11.38	7.51	6.48	7.55	0.43	1.41	1.95	1.19	337.00	442.00	400.00	347.00	26.47	5.33	3.32	6.34
75	55	1	2	1	11.40	14.50	13.30	14.40	13.50	12.50	12.50	13.60	3.27	4.70	4.28	4.70	11.39	17.25	14.62	9.39	9.31	15.43	12.74	7.55	1.21	1.43	1.19	1.19	118.00	609.00						

89	62	2	1	2	14.40	13.10	12.90	14.40	12.40	12.50	12.60	13.60	4.53	4.25	4.20	4.70	9.74	14.82	17.04	9.39	8.01	14.39	16.25	7.55	0.51	0.28	0.53	1.19	424.00	260.00	265.00	347.00	15.71	51.39	30.66	6.34
90	55	1	1	2	18.10	18.20	14.90	14.40	13.50	13.30	13.40	13.60	5.76	5.82	4.80	4.70	15.57	17.10	10.38	9.39	14.37	16.85	8.72	7.55	0.63	0.12	1.11	1.19	139.00	187.00	368.00	347.00	22.81	140.42	7.86	6.34
91	67	1	1	2	16.50	17.00	16.80	14.40	12.40	12.30	12.40	13.60	5.44	5.16	4.99	4.70	22.78	20.33	24.83	9.39	20.92	19.78	24.01	7.55	0.64	0.08	0.10	1.19	276.00	219.00	214.00	347.00	32.69	247.25	240.10	6.34
92	37	1	1	2	15.30	15.90	14.90	14.40	12.10	11.70	13.40	13.60	4.64	4.82	4.80	4.70	16.01	14.90	10.38	9.39	14.55	13.29	8.72	7.55	0.69	0.98	1.11	1.19	253.00	491.00	368.00	347.00	16.35	13.56	7.86	6.34
93	45	2	2	1	7.60	8.80	9.40	8.40	20.00	20.30	20.40	20.50	4.37	5.01	5.23	4.72	13.11	9.11	10.23	11.59	11.54	5.87	6.98	9.28	1.08	2.56	2.28	1.41	676.00	585.00	533.00	357.00	10.69	2.29	3.06	6.58
94	81	2	2	1	17.50	15.80	16.00	16.30	13.70	12.70	12.50	13.10	5.40	4.78	4.87	4.95	11.37	12.62	14.75	9.49	9.27	10.12	11.75	7.50	1.70	2.17	2.44	1.54	32.00	74.00	185.00	206.00	5.45	4.66	4.82	4.87
95	74	1	2	1	16.80	15.30	16.30	16.10	13.10	13.40	13.50	13.60	5.48	5.00	5.40	5.28	7.46	7.30	9.39	9.86	5.55	5.45	6.71	6.72	1.48	1.42	2.08	2.52	586.00	510.00	438.00	364.00	3.75	3.84	3.23	2.67
96	40	1	2	1	17.40	17.20	17.10	19.10	13.80	13.80	13.70	13.80	5.75	5.65	5.56	6.24	11.85	12.87	12.96	10.87	10.60	11.55	11.84	8.28	0.85	0.83	0.47	1.96	231.00	264.00	320.00	239.00	12.47	13.92	25.19	4.22
97	40	1	2	1	17.60	15.30	15.20	15.00	11.80	11.70	11.90	12.10	5.16	4.54	4.49	4.61	4.91	6.63	6.75	8.97	3.62	5.87	5.98	8.40	1.15	0.66	0.56	0.41	156.00	220.00	322.00	486.00	3.15	8.89	10.68	20.49
98	40	2	2	1	14.80	13.10	13.40	13.30	13.00	12.90	12.60	12.70	4.91	4.43	4.50	4.47	17.67	5.77	6.81	6.44	16.77	4.35	5.33	4.89	0.53	1.08	1.16	1.18	261.00	237.00	373.00	413.00	31.64	4.03	4.59	4.14
99	70	2	1	1	15.20	14.70	14.70	10.00	12.90	13.30	12.70	12.80	4.42	4.37	4.34	2.95	21.49	9.98	9.31	8.63	20.37	9.09	7.69	7.10	0.52	0.40	1.04	1.07	289.00	235.00	189.00	135.00	39.17	22.73	7.39	6.64
100	80	2	2	1	14.90	13.80	14.90	14.40	13.40	13.70	13.40	13.60	5.21	4.91	4.80	4.70	6.18	2.62	10.38	9.39	5.26	1.95	8.72	7.55	0.53	0.60	1.11	1.19	343.00	344.00	368.00	347.00	9.92	3.25	7.86	6.34
101	48	1	2	1	18.40	15.30	15.60	16.40	13.10	13.60	13.80	14.60	6.11	5.41	5.41	5.67	9.72	6.78	6.55	8.16	7.91	4.02	3.47	4.52	1.17	2.02	2.21	2.61	234.00	419.00	394.00	346.00	6.76	1.99	1.57	1.73
102	59	1	2	1	14.90	13.60	15.20	14.40	12.10	12.80	12.60	13.60	4.65	4.24	4.76	4.70	12.20	5.40	4.79	9.39	10.50	4.65	3.62	7.55	0.90	0.61	0.88	1.19	422.00	519.00	573.00	347.00	11.67	7.62	4.11	6.34
103	23	2	2	1	10.20	8.20	15.80	10.10	12.00	12.80	11.90	17.80	3.98	3.48	4.77	3.60	16.58	12.13	4.99	4.76	15.59	11.14	4.19	2.85	0.49	0.58	0.56	1.53	397.00	275.00	202.00	558.00	31.82	19.21	7.48	1.86
104	48	1	2	1	17.50	15.40	16.10	14.40	12.30	12.90	12.90	13.60	5.73	5.15	5.37	4.70	5.32	4.97	4.99	9.39	4.16	3.36	3.49	7.55	0.96	1.29	1.23	1.19	362.00	309.00	331.00	347.00	4.33	2.60	2.84	6.34
105	48	1	2	1	17.50	15.20	15.70	15.80	13.20	13.60	14.50	14.80	5.23	4.90	4.85	4.86	7.72		6.44	8.16	6.75	9.48	5.17	6.32	0.72	0.92	0.68	1.18	258.00	321.00	470.00	479.00	9.38	10.30	7.80	5.36
106	37	1	2	1	16.10	15.40	16.60	16.90	13.30	13.20	13.70	13.80	5.35	5.13	5.54	5.61	14.14	11.37	9.73	5.79	13.27	6.07	8.76	4.09	0.70	0.99	0.76	1.19	243.00	489.00	566.00	384.00	18.96	6.13	11.53	3.44
107	57	1	1	1	14.30	15.20	12.40	12.20	14.00	13.50	13.30	13.50	4.66	4.74	3.83	3.83	5.16	15.03	5.86	8.73	4.95	11.29	4.49	6.82	0.23	2.75	0.68	1.15	150.00	172.00	151.00	230.00	21.52	4.11	6.60	5.93
108	62	2	2	1	17.40	17.80	16.10	14.40	12.30	12.50	12.80	13.60	5.34	5.39	4.93	4.70	6.71	7.86	8.70	9.39	6.19	7.00	7.16	7.55	0.40	0.50	0.98	1.19	295.00	275.00	293.00	347.00	15.48	14.00	7.31	6.34
109	64	1	1	1	15.90	14.70	13.90	15.50	11.70	11.70	11.70	12.30	4.73	4.18	4.15	4.59	8.12	7.73	6.69	4.71	7.43	6.94	5.51	2.87	0.26	0.51	0.72	1.44	334.00	496.00	547.00	502.00	28.58	13.61	7.65	1.99
110	45	2	2	1	14.30	13.80	14.50	15.30	12.40	12.80	13.00	13.40	4.73	4.36	4.97	5.17	13.84	6.76	5.88	8.54	12.11	5.46	3.59	5.65	1.11	1.03	1.83	2.32	279.00	470.00	487.00	437.00	10.91	5.30	1.96	2.44
111	49	2	2	1	13.80	10.30	10.70	14.40	12.00	17.50	17.50	13.60	4.31	5.08	5.21	4.70	18.49	5.04	3.95	9.39	16.32	3.24	1.99	7.55	0.59	1.37	1.60	1.19	214.00	572.00	652.00	347.00	27.66	2.36	1.24	6.34
112	54	1	1	1	17.00	14.90	14.40	14.00	12.80	13.60	13.60	13.80	5.58	5.14	4.89	4.72	22.65	12.88	6.13	6.88	20.37	10.07	4.93	4.63	0.98	1.24	0.72	1.59	347.00	547.00	595.00	512.00	20.79	8.12	6.85	2.91
113	32	F	2	1	16.40	14.30	15.60	15.30	11.90	12.50	12.40	12.50	5.16	4.69	5.16	5.10	6.59	18.79	6.71	7.50	4.91	17.87	4.46	5.12	1.34	0.55	1.93	1.98	217.00	354.00	502.00	497.00	3.66	32.49	2.31	2.59
114	60	1	2	1	16.50	18.20	14.10	13.60	14.40	15.40	13.30	13.20	6.09	5.99	4.54	4.17	11.55	9.55	17.12	10.46	10.83	8.77	16.19	9.13	0.43	0.26	0.23	0.91	197.00	309.00	505.00	324.00	25.19	33.73	70.39	10.03
115	40	1	2	1	16.10	14.40	15.40	14.40	11.80	12.00	12.50	13.60	4.99	4.67	4.96	4.70	6.84	7.41	9.14	9.39	5.40	6.12	7.16	7.55	1.22	0.92	1.48	1.19	356.00	454.00	267.00	347.00	4.43	6.65	4.84	6.34
116	36	1	2	1	16.60	16.50	16.40	16.80	11.80	11.90	11.70	11.80	5.86	5.13	5.07	5.13	16.88	6.91	7.95	8.27	14.25	5.60	5.82	5.47	2.11	0.76	1.69	2.04	310.00	358.00	534.00	564.00	6.75	7.37	3.44	2.68
117	38	2	2	1	14.40	12.60	12.70	13.10	11.80	11.50	11.50	13.00	4.60	4.01	4.06	4.39	6.03	7.09	8.85	9.00	5.00	5.33	7.44	7.74	0.88	1.46	0.93	0.87	227.00	390.00	472.00	520.00	7.35	3.65	8.00	8.90
118	37	2	2	1	13.70	12.10	13.00	14.40	12.60	12.30	12.90	13.60	4.31	3.73	4.23	4.70	7.60	9.28	6.38	9.39	6.40	7.57	3.41	7.55	1.04	1.26	2.34	1.19	175.00	281.00	513.00	347.00	6.15	5.91	1.46	6.34
119	49	1	1	1	11.30	9.80	10.50	12.20	11.70	13.40	13.90	13.10	3.32	2.92	3.13	3.75	14.86	10.97	8.74	10.91	13.92	9.45	7.69	10.31	0.28	0.51	0.39	0.15	529.00	170.00	171.00	222.00	49.71	18.53	19.72	68.73
120	61	2	2	1	15.30	15.10	16.00	15.90	12.50	13.50	13.90	13.60	5.18	5.33	5.76	5.59	12.17	6.26	7.40	5.73	11.65	4.98	5.38	3.81	0.32	0.82	1.65	1.53	233.00	361.00	345.00	302.00	36.41	6.07	3.26	2.49
121	36	1	2	1	20.40	17.80	19.00	14.40	12.10	11.90	11.80	13.60	6.48	5.63	6.06	4.70	17.01	6.96	6.61	9.39	15.55	5.25	3.85	7.55	0.77	1.27	2.40	1.19	204.00	241.00	496.00	347.00	20.19	4.13	1.60	6.34
122	52	2	2	1	15.50	13.90	14.40	15.00	12.30	12.90	12.70	13.00	4.69	4.39	4.58	4.72	14.53	12.04	11.91	10.41	12.48	11.44	10.95	9.01	1.88	0.55	0.78	1.04	243.00	338.00	628.00	515.00	6.64	20.80	14.04	8.66
123	48	1	1	1	16.50	15.20	16.00	15.90	12.40	12.60	13.30	13.60	5.29	4.90	5.27	5.11	9.70	9.79	10.02	13.37	8.71	8.38	7.51	10.18	0.72	0.53	1.70	1.98	200.00	398.00	458.00	316.00	12.10	15.81	4.42	5.14
124	43	1	2	1	16.90	15.40	14.80	14.40	11.50	11.40	11.40	13.60	5.10	4.67	4.51	4.70	8.73	4.23	2.49	9.39	7.46	2.55	1.15	7.55	0.84	1.33	1.13	1.19								

146	63	2	1	1	16.30	15.30	15.40	15.60	12.60	12.80	13.10	13.90	5.26	5.13	5.09	5.13	12.52	9.97	9.42	8.61	11.71	9.06	6.96	6.41	0.55	0.63	1.74	1.52	280.00	313.00	264.00	218.00	21.29	14.38	4.00	4.22
147	66	1	2	1	17.90	16.60	13.50	17.40	12.50	13.30	13.70	13.60	5.85	5.59	6.93	5.93	9.90	10.58	16.04	6.98	6.75	9.15	14.86	5.26	0.80	0.91	0.74	1.21	464.00	419.00	398.00	313.00	8.44	10.05	20.08	4.35
148	60	2	2	1	18.70	15.70	14.90	15.00	12.30	12.10	13.40	12.80	5.77	5.06	4.80	4.74	10.09	4.94	10.38	6.97	6.53	4.09	8.72	4.40	3.17	0.68	1.11	1.84	236.00	340.00	368.00	411.00	2.06	6.01	7.86	2.39
149	64	2	2	1	15.20	14.70	13.50	13.20	12.70	13.40	13.30	13.70	4.89	4.96	4.55	4.41	3.47	7.61	4.69	4.14	2.33	5.60	3.24	2.77	0.97	1.53	1.09	1.01	373.00	418.00	338.00	296.00	2.40	3.66	2.97	2.74
150	43	1	1	1	18.60	16.90	15.90	15.70	12.80	13.60	13.40	12.80	6.25	5.97	5.39	5.34	17.19	23.97	12.75	11.39	15.56	23.13	11.67	9.25	1.12	0.53	0.25	1.41	204.00	253.00	274.00	269.00	13.89	43.64	46.68	6.56
151	62	1	1	2	16.10	16.50	14.90	14.40	13.50	13.00	13.40	13.60	5.41	5.52	4.80	4.70	15.78	12.50	10.38	9.39	14.63	11.55	8.72	7.55	0.65	0.51	1.11	1.19	152.00	166.00	368.00	347.00	22.51	22.65	7.86	6.34
152	70	2	1	2	15.10	13.20	14.90	14.40	12.40	13.20	13.40	13.60	4.57	4.12	4.80	4.70	7.88	15.25	10.38	9.39	6.77	13.63	8.72	7.55	0.69	0.98	1.11	1.19	313.00	370.00	368.00	347.00	9.81	13.91	7.86	6.34
153	50	1	1	2	20.60	18.60	14.90	14.40	12.80	13.90	13.40	13.60	6.93	6.57	4.80	4.70	21.03	13.36	10.38	9.39	20.02	12.11	8.72	7.55	0.47	0.94	1.11	1.19	313.00	367.00	368.00	347.00	42.60	12.88	7.86	6.34
154	40	2	1	2	9.30	8.60	9.00	8.90	25.30	27.30	23.80	31.00	4.24	4.22	4.31	4.22	8.22	18.32	10.52	9.62	5.34	16.22	8.50	7.62	2.27	1.59	1.52	1.71	506.00	460.00	340.00	389.00	2.35	10.20	5.59	4.46
155	62	1	1	2	19.20	20.40	14.90	14.40	14.10	14.30	13.40	13.60	6.15	6.60	4.80	4.70	16.63	17.02	10.38	9.39	15.04	15.67	8.72	7.55	1.13	0.71	1.11	1.19	145.00	80.00	368.00	347.00	13.31	22.07	7.86	6.34
156	58	2	1	2	17.10	15.20	17.20	14.40	12.90	13.50	13.70	13.60	5.31	4.45	5.62	4.70	18.13	14.20	18.07	9.39	15.95	13.17	17.11	7.55	1.40	0.56	0.59	1.19	248.00	153.00	206.00	347.00	11.39	23.52	29.00	6.34
157	67	1	1	2	16.60	16.40	16.20	14.40	13.00	14.10	14.10	13.60	5.11	5.22	5.23	4.70	15.31	19.54	19.93	9.39	14.06	18.72	18.62	7.55	0.66	0.38	0.54	1.19	317.00	435.00	509.00	347.00	21.30	49.26	34.48	6.34
158	62	1	1	2	18.30	13.70	12.60	9.90	12.20	13.40	13.00	13.20	5.37	4.20	3.75	3.09	23.62	14.14	21.52	7.23	19.96	10.97	19.36	6.09	2.36	2.35	1.13	0.61	168.00	108.00	168.00	313.00	8.46	4.67	17.13	9.98
159	49	1	1	2	18.30	16.40	14.90	14.40	12.40	13.20	13.40	13.60	5.57	5.24	4.80	4.70	8.51	13.84	10.38	9.39	7.43	13.05	8.72	7.55	0.75	0.48	1.11	1.19	228.00	272.00	368.00	347.00	9.91	27.19	7.86	6.34
160	62	1	1	2	17.80	15.50	16.30	15.60	11.90	12.40	12.50	12.50	5.56	5.01	5.36	5.09	15.01	12.94	16.79	11.75	14.02	12.17	15.79	10.75	0.36	0.46	0.31	0.31	270.00	385.00	411.00	358.00	38.94	26.46	50.94	34.68
161	61	1	1	2	17.10	13.40	15.20	15.50	13.40	12.20	13.00	13.10	5.88	4.46	5.15	5.15	20.07	5.99	10.41	22.21	19.43	3.23	9.53	20.88	0.11	2.13	0.40	0.49	207.00	362.00	200.00	484.00	178.64	1.52	23.83	42.61
162	51	1	1	2	21.50	20.60	17.60	14.40	13.30	14.20	14.00	13.60	6.69	6.83	5.78	4.70	9.36	15.21	17.98	9.39	7.80	13.71	17.00	7.55	0.82	0.55	0.19	1.19	317.00	175.00	64.00	347.00	9.51	24.93	89.47	6.34
163	49	2	1	2	15.10	15.10	16.30	15.60	13.50	14.50	14.50	14.40	4.81	4.95	5.30	5.12	3.41	8.42	6.79	5.60	3.12	8.26	6.43	5.27	0.17	0.09	0.18	0.13	135.00	125.00	125.00	90.00	18.35	91.78	35.72	40.54
164	66	1	1	2	17.20	16.60	14.90	14.40	12.50	13.40	13.40	13.60	5.18	5.22	4.80	4.70	13.51	12.59	10.38	9.39	12.64	11.61	8.72	7.55	0.60	0.82	1.11	1.19	172.00	309.00	368.00	347.00	21.07	14.16	7.86	6.34
165	56	2	1	2	15.60	14.50	14.90	14.40	12.40	13.60	13.40	13.60	4.76	4.38	4.80	4.70	13.49	13.67	10.38	9.39	12.81	15.56	8.72	7.55	0.48	0.76	1.11	1.19	492.00	246.00	368.00	347.00	26.69	20.47	7.86	6.34
166	76	1	1	2	16.20	16.30	14.90	14.40	12.20	13.20	13.40	13.60	4.98	5.20	4.80	4.70	13.67	20.03	10.38	9.39	12.87	19.37	8.72	7.55	0.27	0.45	1.11	1.19	229.00	127.00	368.00	347.00	47.67	43.04	7.86	6.34
167	65	1	1	2	18.70	16.60	14.90	14.40	12.30	12.90	13.40	13.60	5.87	5.39	4.80	4.70	15.91	14.56	10.38	9.39	15.11	13.77	8.72	7.55	0.34	0.33	1.11	1.19	215.00	366.00	368.00	347.00	44.44	41.73	7.86	6.34
168	69	1	2	2	11.10	9.50	14.90	14.40	12.70	13.10	13.40	13.60	3.40	3.08	4.80	4.70	3.39	8.04	10.38	9.39	2.81	7.66	8.72	7.55	0.39	0.21	1.11	1.19	166.00	184.00	368.00	347.00	7.21	36.48	7.86	6.34
169	58	1	1	2	20.50	19.90	14.90	14.40	13.80	15.10	13.40	13.60	6.96	7.10	4.80	4.70	11.77	14.83	10.38	9.39	10.48	13.61	8.72	7.55	0.73	0.44	1.11	1.19	221.00	117.00	368.00	347.00	14.36	30.93	7.86	6.34
170	53	1	1	2	16.20	16.50	14.90	14.40	11.70	12.50	13.40	13.60	4.86	5.27	4.80	4.70	18.19	20.42	10.38	9.39	16.97	19.67	8.72	7.55	0.40	0.39	1.11	1.19	285.00	183.00	368.00	347.00	42.43	50.44	7.86	6.34
171	59	1	1	2	15.80	14.70	13.80	13.50	12.40	13.10	14.00	15.00	4.87	4.71	4.48	4.49	9.22	15.67	11.96	14.19	8.14	15.19	11.46	13.44	0.58	0.42	0.43	0.57	235.00	222.00	107.00	105.00	14.03	36.17	26.65	23.58
172	48	1	2	2	17.00	15.20	15.60	17.30	12.10	13.60	12.90	13.40	5.23	4.90	5.04	5.62	11.97	11.37	12.31	9.44	11.12	9.48	11.17	7.68	0.45	0.92	0.62	1.22	455.00	321.00	493.00	399.00	24.71	10.30	18.02	6.30
173	66	1	2	2	16.60	16.10	15.90	14.40	13.60	14.80	14.60	13.60	5.48	5.49	5.47	4.70	5.94	17.82	10.38	9.39	5.02	17.30	20.59	7.55	0.61	0.30	0.30	1.19	177.00	184.00	173.00	347.00	8.23	57.67	68.63	6.34
174	55	2	1	2	15.80	13.30	14.90	14.40	12.70	14.40	13.40	13.60	5.11	4.52	4.80	4.70	7.55	10.00	10.38	9.39	6.60	9.60	8.72	7.55	0.83	0.36	1.11	1.19	214.00	243.00	368.00	347.00	7.95	26.67	7.86	6.34
175	59	1	2	2	15.90	15.40	14.90	14.40	13.30	13.80	13.40	13.60	5.33	5.19	4.80	4.70	23.55	18.18	10.38	9.39	21.46	16.00	8.72	7.55	0.28	1.11	1.19	219.00	118.00	368.00	347.00	76.64	61.54	7.86	6.34	
176	72	1	1	2	15.20	14.50	15.80	17.50	13.20	13.50	14.00	14.30	4.86	4.59	5.11	5.45	11.25	12.36	11.61	13.42	9.68	11.22	10.29	11.77	0.94	0.45	0.67	0.84	314.00	352.00	333.00	214.00	10.30	24.93	15.36	14.01
177	54	2	2	2	14.80	14.10	14.90	14.40	12.30	13.10	13.40	13.60	4.44	4.45	4.80	4.70	12.20	15.41	10.38	9.39	11.63	14.33	8.72	7.55	0.33	0.52	1.11	1.19	409.00	462.00	368.00	347.00	35.24	27.56	7.86	6.34
178	43	1	2	2	21.90	19.30	20.20	19.30	15.40	15.30	14.40	14.70	7.57	6.37	6.62	6.31	17.90	8.33	10.27	10.14	17.00	7.58	8.91	9.09	0.73	0.32	0.60	0.42	174.00	118.00	157.00	180.00	23.29	23.69	14.85	21.64
179	57	2	1	2	16.50	15.80	16.50	13.50	13.20	13.00	13.10	13.70	4.87	4.90	5.19	4.06	14.80	7.82	20.77	11.70	12.74	7.21	19.20	9.95	1.61	0.51	0.79	0.68	243.00	174.00	171.00	63.00	7.91	14.14	24.30	14.63
180	45	1	1	2	16.10	16.70	16.50	14.40	12.40	12.00	11.80	13.60	4.90	5.12	5.10	4.70	23.43	20.62	19.88	9.39	22.54	19.91	17.92	7.55	0.34	0.23	1.26	1.19	276.00	163.00	164.00	347.00	66.29	86.57	14.22	6.34
181	38	1	1	2	16.40	15.70	16.50	15.80	13.20	13.30	13.10	13.30	5.07	4.88	5.15	4.95	12.54																			

Anexo 06: Fotos de la aplicación del instrumento

