



UNIVERSIDAD NACIONAL DEL ALTIPLANO

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



**GRADO DE CORRELACIÓN ENTRE SATURACIÓN DE
OXÍGENO E ÍNDICE NEUTRÓFILOS LINFOCITOS A LA
ADMISIÓN HOSPITALARIA EN PACIENTES COVID 19 A GRAN
ALTITUD GEOGRÁFICA, EN EL HOSPITAL III ESSALUD -
PUNO 2020-2021.**

TESIS

PRESENTADA POR:

Bach. ANGELICA LIZETH ALCOS MAMANI

PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE:

MÉDICO - CIRUJANO

PUNO-PERÚ

2023



Reporte de similitud

NOMBRE DEL TRABAJO

**GRADO DE CORRELACIÓN ENTRE SATU
RACIÓN DE OXÍGENO E ÍNDICE NEUTRÓ
FILOS LINFOCITOS A LA ADMISIÓN HOS
PI**

AUTOR

Angelica Lizeth Alcos Mamani

RECuento DE PALABRAS

26298 Words

RECuento DE CARACTERES

143247 Characters

RECuento DE PÁGINAS

131 Pages

TAMAÑO DEL ARCHIVO

2.1MB

FECHA DE ENTREGA

Dec 21, 2023 6:58 AM GMT-5

FECHA DEL INFORME

Dec 21, 2023 6:59 AM GMT-5

● 18% de similitud general

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

- 16% Base de datos de Internet
- Base de datos de Crossref
- 14% Base de datos de trabajos entregados
- 9% Base de datos de publicaciones
- Base de datos de contenido publicado de Cross

● Excluir del Reporte de Similitud

- Material bibliográfico
- Material citado
- Material citado
- Coincidencia baja (menos de 10 palabras)



DEDICATORIA

Con profunda añoranza y cariño a mi amadísimo hermano, mi mejor amigo, mi luz y fortaleza, mi bálsamo en cada paso, nuestro vínculo se fortalece y nunca desaparece, siempre serás parte de mi existencia. Mi querido hermano, gracias por guiar mi camino.

A mis padres mi ejemplo de resiliencia, por su amor, su apoyo incondicional y altruista, por haber depositaron su confianza en mí, los atesoro siempre.

En memoria de quienes acaecieron en la pandemia por COVID-19.

Angélica Lizeth Alcos Mamani



AGRADECIMIENTOS

Con eterna gratitud a Dios todopoderoso, su Hijo Jesús y la Santísima Virgen María, por darme la vida, la salud y guiar mi camino académico.

A mi adorada familia, pilar de mi formación académica

A la Universidad Nacional del Altiplano, mi alma mater y mi apreciada Facultad de Medicina Humana, en cuyas aulas obtuve el conocimiento que permite la consecución de este trabajo

Al Dr. Vidal Avelino Quispe Zapana, por guiar y asesorar la presente tesis, y a mis jurados Dr. Juan Cruz de la Cruz, Dr. Edgar Aza Gates y Dra. Sonia Corrales Mejía, por su valiosa contribución en el proceso de este trabajo académico.

A todas las maravillosas personas, compañeros, amigos y docentes, que forman parte de mi senda académica y personal.

Angélica Lizeth Alcos Mamani



ÍNDICE GENERAL

	Pág.
DEDICATORIA	
AGRADECIMIENTOS	
ÍNDICE GENERAL	
ÍNDICE DE TABLAS	
ÍNDICE DE FIGURAS	
ÍNDICE DE ANEXOS	
ÍNDICE DE ACRÓNIMOS	
RESUMEN	14
ABSTRACT.....	15
CAPÍTULO I	
INTRODUCCIÓN	
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
1.2. JUSTIFICACIÓN	17
1.3. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	18
1.3.1. Pregunta general.....	18
1.4. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	18
1.4.1. Objetivo general	18
1.4.2. Objetivos específicos	18
1.5. HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN	19
CAPÍTULO II	
REVISIÓN DE LITERATURA	
2.1. ANTECEDENTES	20
2.1.1. Índice Neutrófilos Linfocitos (INL).....	21



2.1.1.1.	Nivel Internacional	21
2.1.1.2.	Nivel Nacional	25
2.1.1.3.	Nivel Regional	28
2.1.2.	Saturación de Oxígeno (SpO ₂)	29
2.1.2.1.	Nivel Internacional	29
2.1.2.2.	Nivel Nacional	32
2.1.2.3.	Nivel Regional	34
2.2.	MARCO TEÓRICO	35
2.2.1.	SARS- CoV-2.....	35
2.2.1.1.	Estructura	35
2.2.1.2.	Ingreso a la célula huésped.....	36
2.2.1.3.	Replicación del ARN de SARS-CoV-2.....	37
2.2.1.4.	Salida de la célula huésped.....	38
2.2.2.	Respuesta inmune frente a SARS CoV-2.....	39
2.2.2.1.	Respuesta Inmune Innata.....	39
2.2.2.2.	Respuesta Inmune Adaptativa	43
2.2.3.	Enfermedad por Coronavirus “COVID-19”.....	45
2.2.4.	Definición de Caso COVID 19	46
2.2.5.	COVID 19 y Altitud Geográfica	48
2.2.6.	Altitud geográfica.....	48
2.2.6.1.	Respuestas adaptativas a la altura.....	49
2.2.7.	Saturación de Oxígeno (SpO ₂)	50
2.2.7.1.	SpO ₂ y Altitud Geográfica	53
2.2.7.2.	Valores de Spo ₂ según altitud geográfica	54
2.2.8.	Perfil hematológico de pacientes COVID 19	55



2.2.8.1. Hemograma normal	55
2.2.8.2. Índice Neutrófilos Linfocitos (INL)	57
2.2.8.3. INL y altitud geográfica	59

CAPÍTULO III

MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	60
3.2. POBLACIÓN	60
3.2.1. Unidad de Investigación.....	60
3.2.2. Criterios de Inclusión	60
3.2.3. Criterios de Exclusión	61
3.3. POBLACIÓN DE ESTUDIO	62
3.4. MÉTODO	62
3.4.1. Procedimiento	62
3.4.2. Manejo estadístico.....	65
3.4.2.1. Coeficientes de Correlación	66
3.4.2.2. Pruebas de Normalidad.....	67
3.5. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	70
3.6. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	71

CAPÍTULO IV

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. RESULTADOS	72
4.1.1. Descripción de las características epidemiológicas y clínicas:	72
4.1.2. Descripción de los Valores de Saturación de Oxígeno (SpO2)	75
4.1.3. Descripción de los valores de Índice Neutrófilos Linfocitos (INL):.....	76



4.1.4.	Análisis de la correlación entre Saturación de Oxígeno (SpO ₂) e Índice Neutrófilos Linfocitos (INL).....	79
4.1.4.1.	Análisis de la correlación entre Saturación de Oxígeno (SpO ₂) e Índice Neutrófilos Linfocitos (INL) según características epidemiológicas	80
4.1.4.2.	Análisis de la correlación entre Saturación de Oxígeno (SpO ₂) e Índice Neutrófilos Linfocitos (INL) según características clínicas	82
4.2.	DISCUSIÓN	85
4.2.1.	Valores de SpO ₂	85
4.2.2.	Valores de INL	86
4.2.3.	Valores de SpO ₂ e INL según características clínico-epidemiológicas..	88
4.2.3.1.	Género	88
4.2.3.2.	Edad	89
4.2.3.3.	Comorbilidades.....	90
4.2.3.4.	Tiempo de Enfermedad	91
4.2.3.5.	Medicación Previa	91
4.2.3.6.	Severidad COVID-19	92
4.2.3.7.	Condición de Egreso.....	93
4.2.4.	Correlación entre SpO ₂ e INL	94
V.	CONCLUSIONES.....	98
VI.	RECOMENDACIONES.....	100
VII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	102
ANEXOS.....		102



Área: Ciencias Biomédicas

Línea de investigación: Ciencias Médicas Clínicas

FECHA DE SUSTENTACIÓN: 27 de diciembre 2023



ÍNDICE DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Valores normales de Leucocitos, neutrófilos y linfocitos.....	65
Tabla 2. Operacionalización de variables	71
Tabla 3. Características epidemiológicas y clínicas de los pacientes COVID-19 - Hospital III EsSalud-Puno	72
Tabla 4. Saturación de Oxígeno (SpO ₂) promedio y valores de SpO ₂ en la Admisión Hospitalaria	75
Tabla 5. Valores promedios y niveles de Leucocitos, Neutrófilos y Linfocitos, en la admisión hospitalaria	76
Tabla 6. Valor promedio y clasificación del Índice Neutrófilo Linfocitos (INL) en la admisión hospitalaria.	77
Tabla 7. Cálculo de la Correlación entre SpO ₂ e INL	79
Tabla 8. Correlación entre SpO ₂ e INL, según características epidemiológicas	80
Tabla 9. Correlación entre SpO ₂ e INL, según características clínicas	82



ÍNDICE DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Estructura de la partícula vírica SARS- CoV-2	36
Figura 2. Ingreso de SARS-CoV-2 a la célula huésped	37
Figura 3. Replicación y salida de SARS-CoV-2	38
Figura 4. Respuesta inmune frente a COVID-19	43
Figura 5. Fases de la COVID-19	46
Figura 6. Variación de Saturación de Oxígeno con la altitud	54
Figura 7. Interpretación de los Coeficientes de Correlación de Pearson y Spearman.	67
Figura 8. Distribución normal estándar	68
Figura 9. Consumo de medicación previa a la admisión hospitalaria de pacientes COVID-19.....	74



ÍNDICE DE ANEXOS

	Pág.
ANEXO 1 Ficha de Recolección de Datos.....	117
ANEXO 2 Validación del instrumento.....	119
ANEXO 3 Aprobación por el Comité de Ética	122
ANEXO 4 Autorización del Hospital III EsSalud Puno.....	122
ANEXO 5 Grado de severidad de caso COVID 19	124
ANEXO 6 Prueba de normalidad de los valores de SpO2 e INL.....	126
ANEXO 7 Declaración jurada de autenticidad de tesis.....	129
ANEXO 8 Autorización para el depósito de tesis en el Repositorio Institucional....	130



ÍNDICE DE ACRÓNIMOS

SARS-CoV-2	: Coronavirus de tipo 2 causante del Síndrome Respiratorio Agudo Severo
COVID 19	: Enfermedad por el Nuevo Coronavirus 2019.
ACE2	: Enzima Convertidora de Angiotensina 2
PAMPS	: Patrones moleculares asociados a patógenos
DAMPS	: Patrones moleculares asociados a daños
HLA	: Antígeno leucocitario humano
OLS	: Órganos Linfoides secundarios
SDRA	: Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda
SpO2	: Saturación de Oxígeno
m.s.n.m.	: Metros sobre el nivel del mar
PCR	: Proteína C Reactiva
LDH	: Lactato Deshidrogenasa
INL	: Índice Neutrófilos Linfocitos
Hb	: Hemoglobina
UCI	: Unidad de Cuidados Intensivos
MINSA	: Ministerio de Salud del Perú



RESUMEN

Objetivo: Determinar el grado de correlación entre los valores de saturación de oxígeno e Índice Neutrófilos Linfocitos en la admisión hospitalaria en pacientes COVID 19 a gran altitud, en el Hospital III EsSalud – Puno 2020-2021. **Metodología:** Se realizó un estudio no experimental, transversal, de carácter descriptivo y correlacional, que incluyó a 116 pacientes en los que se determinaron estadísticos descriptivos y se aplicaron los Coeficientes de Spearman o Pearson, según la prueba de normalidad. **Resultados:** En la admisión hospitalaria se encontró un valor promedio de SpO₂ de 80,64% ± 5,079. A su vez, el 31,9% de pacientes presentaron hipoxemia leve, seguido del 30,2% de pacientes con valores de SpO₂ normales. Por otro lado, se encontró un valor promedio de INL de 7,036 ± 5,37 y el 74,1% presentó valores de INL mayores a 3. En cuanto al análisis correlacional entre SpO₂ e INL, se evidenció una correlación negativa moderada (-0,463) y significativa (p=0,26) en adultos mayores y una correlación negativa muy débil (-0,124) y significativa (p= 0,038) en pacientes COVID 19 con tiempo de enfermedad previo mayor a una semana previa a la admisión hospitalaria. **Conclusión:** En la admisión hospitalaria, los valores de SpO₂ e INL, sólo evidenciaron una correlación negativa significativa moderada en adultos mayores y una correlación negativa significativa muy débil en pacientes con tiempo de enfermedad mayor a una semana. Es decir, sólo se evidenció una tendencia de disminución de los valores SpO₂ asociados a incremento en los valores de INL en la admisión hospitalaria, estadísticamente significativa en estos dos grupos de pacientes.

Palabras Clave: COVID 19, SARS-CoV-2, Saturación de Oxígeno, Índice Neutrófilos Linfocitos, Altitud.



ABSTRACT

Objective: To determine the degree of correlation between oxygen saturation values and Neutrophil Lymphocyte Index on hospital admission in COVID 19 patients at high altitude, in Hospital III EsSalud - Puno 2020-2021. **Methodology:** A non-experimental, cross-sectional, descriptive and correlational design study was conducted, in which 116 patients were evaluated in which descriptive statistics were determined and Spearman or Pearson Coefficients were applied, according to the normality test. **Results:** On hospital admission, the average SpO₂ value was 80.64% ± 5.079. In turn, 31.9% of patients presented mild hypoxemia, followed by 30.2% of patients with normal SpO₂ values. On the other hand, an average INL value of 7.036 ± 5.37 was found and 74.1% presented INL values greater than 3. In the correlation analysis between SpO₂ and INL, a moderate (-0.463) and significant (p=0.26) negative correlation was found in older adults and a very weak (-0.124) and significant (p= 0, 038) in COVID 19 patients with previous illness time greater than one week prior to hospital admission. **Conclusion:** At hospital admission, SpO₂ and INL values showed only a moderate significant negative correlation in older adults and a very weak significant negative correlation in patients with sick time greater than one week. In other words, only a trend of decreasing SpO₂ values associated with increasing INL values at hospital admission was statistically significant in these two groups of patients.

Keywords: COVID 19, SARS-CoV-2, Oxygen Saturation, Neutrophil Lymphocyte Index, Altitude.



CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El SARS-Cov-2 sigue evolucionando, según refiere la Organización Mundial de la Salud (OMS); a su vez que alerta de posibles réplicas futuras de la enfermedad causada por este virus (COVID 19) (1). Esta organización estima que entre el 1 de enero de 2020 al 31 de diciembre de 2021, una cifra aproximada de 14,9 millones de personas fallecieron por causa de esta pandemia (2). En Perú, la COVID 19 ha ocasionado aproximadamente 221 480 fallecidos, y una tasa de letalidad de 4,90%. Por otro lado, mientras que en la región Puno se registraron 4868 defunciones confirmadas COVID-19, y una letalidad de 6,18%(3).

La COVID 19 presenta un amplio espectro clínico, que puede ir desde un cuadro respiratorio leve, neumonía o “Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda” (SDRA) que puede evolucionar rápidamente a un Síndrome de Disfunción Multiorgánica (SDMO). En este sentido progresa por 3 etapas, Etapa I (leve) de Infección temprana que se asocia a se asocia a linfopenia y neutrofilia y $SpO_2 \geq 95\%$, una Etapa II (moderada) de Afectación Pulmonar en la que se acentúa la linfopenia con elevación o no de los reactantes de fase aguda y $SpO_2 \leq 94\%$ ó sin hipoxemia (a partir de esta etapa se evaluaba la admisión hospitalaria) la Etapa III (grave) de Hiperinflamación (4) que cursa con elevación de los valores de “Proteína C Reactiva”, ferritina, dímero D y disminución de Linfocitos T auxiliares, supresores y reguladores y $SpO_2 \leq 90\%$ (4,5) y el desarrollo de Caso crítico en pacientes con requerimiento de ventilación mecánica (5). El incremento de los valores del INL, condicionado por la acentuación de la neutrofilia y linfopenia, se ha asociado a



mal pronóstico y mortalidad en COVID 19 (6–8), utilidad que había mostrado con anterioridad en diversas enfermedades(9,10).

Por lo expuesto, la disminución de los valores de SpO₂ y el incremento de las cifras de INL en teoría, serían dos eventos concomitantes en los pacientes COVID 19. Sin embargo, esta asociación aún no se ha dilucidado, a su vez que tanto los valores de SpO₂ como de INL podrían ser modificados por condiciones propias de esta enfermedad, así como por las características clínico epidemiológicas de la población, afectando su fiabilidad.

Por otro lado, diversas sociedades, han recomendado que el uso de la pulsioximetría se debe reservar, para el monitoreo de pacientes COVID-19 sin necesidad de admisión hospitalario, quienes no desarrollen fases severas de esta patología y con valores de SpO₂ por encima del 90% (11) en población a nivel del mar, sin embargo, en poblaciones residentes en altitud se presentaron valores de SpO₂ menores a 90%.

1.2. JUSTIFICACIÓN

El uso de la pulsioximetría es amplio en la práctica médica cotidiana, y tuvo un papel fundamental que tuvo en la decisión clínica respecto a los pacientes COVID 19, a pesar de que los parámetros que se utilizaron presentaban limitaciones poblacionales en su desarrollo, sin embargo sirvieron de ayuda en el diagnóstico (12). Además, en la interpretación de los valores del hemograma, se utilizaron parámetros establecidos a nivel del mar. Por lo que en el presente estudio, se realizará una descripción de los valores de SpO₂ e INL que presentaron los pacientes COVID 19, que servirá para comprender mejor como la hipoxia ambiental y las alteraciones hematológicas interaccionan en pacientes con COVID-19 en altitudes geográficas elevadas.



Además, al correlacionar los valores de SpO₂ y las cifras de INL, en población de altura, se analizará si la disminución de los valores de SpO₂ y el incremento de las cifras de INL, se manifiesta para valores de SpO₂ menores a 90%, como los que presentaron los pacientes COVID 19 en la región Puno. Los resultados que se obtengan, permitirán contextualizar el manejo de los pacientes en estas condiciones geográficas para la toma de decisiones, para afrontar futuras pandemias.

La COVID 19 puede alterar los niveles de Saturación de Oxígeno, y valores hematológicos, por lo que se plantea la siguiente pregunta de investigación:

1.3. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.3.1. Pregunta general

¿Cuál es el grado de correlación entre los valores de saturación de oxígeno e índice Neutrófilos Linfocitos en la admisión hospitalaria en pacientes COVID 19 a gran altitud geográfica, en el Hospital III EsSalud – Puno 2020-2021?

1.4. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

1.4.1. Objetivo general

Determinar el grado de correlación entre los valores de saturación de oxígeno e Índice Neutrófilos Linfocitos en la admisión hospitalaria en pacientes COVID 19 a gran altitud, en el Hospital III EsSalud – Puno 2020-2021.

1.4.2. Objetivos específicos

- Describir los valores de saturación de oxígeno en la admisión hospitalaria en pacientes COVID 19 a gran altitud, en el Hospital III EsSalud – Puno 2020-2021.



- Identificar los valores de INL que presentaron en la admisión hospitalaria los pacientes COVID 19 a gran altitud, en el Hospital III EsSalud – Puno 2020-2021.

1.5. HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN

Existe fuerte grado de correlación negativa, entre los valores de saturación de oxígeno e índice Neutrófilos Linfocitos en la admisión hospitalaria en pacientes COVID 19 a gran altitud geográfica, en el Hospital III EsSalud – Puno 2020-2021.



CAPÍTULO II

REVISIÓN DE LITERATURA

2.1. ANTECEDENTES

La COVID 19 como proceso viral, presenta una historia natural caracterizada por un aumento en el número de neutrófilos y sus formas inmaduras frente a la disminución de los linfocitos, guardando similitud a procesos crónicos (13–15). El “Índice Neutrófilos Linfocitos” (INL), calculado a partir de un hemograma, obteniendo el cociente del total de neutrófilos sobre el total de linfocitos(8); constituye un indicador del estado inflamatorio de un paciente, factor de riesgo de mortalidad en COVID 19 y posee valor pronóstico en enfermedades cardiovasculares con disfunción endotelial sistémica y neoplásicas (8,13–16). Se ha identificado un valor INL elevado, como factor independiente de pronóstico desfavorable en la enfermedad por COVID 19 con una especificidad en 63.6% y una sensibilidad en 88% (8). En la Etapa II, moderada o de neumonía por COVID 19, la linfopenia se acentúa y la afectación pulmonar, que afecta la difusión alveolar de oxígeno hacia la sangre y su transporte por la hemoglobina (Hb), ocasionando hipoxemia y que se evidencia en la disminución de los valores de saturación de oxígeno (SpO₂) por pulsioximetría (17).

Según la literatura, se valoró el manejo hospitalario de la COVID 19, fundamentada en valores de Saturación de Oxígeno (SpO₂) y datos clínicos (5). En la siguiente revisión se abordarán los antecedentes internacionales, nacionales y locales, que refuerce la evidencia acerca de los valores de INL, considerados como factores asociados a mal pronóstico en COVID 19, y a su vez, la revisión de estudios acerca de la medición de SpO₂ en pacientes COVID 19 y los factores que pudieran alterar dicha medición en



zonas de altitud geográfica, de esta manera evidenciar si la severidad de la COVID 19 según los valores de SpO₂, se correlacionan con los valores de INL.

2.1.1. Índice Neutrófilos Linfocitos (INL)

2.1.1.1. Nivel Internacional

Liu J, Liu Y, Xiang P, et al. 2020. “Índice Neutrófilos Linfocitos (INL) como predictor en etapas tempranas de enfermedad crítica por COVID 19”, desarrollado en China, se propusieron evaluar si el Índice Neutrófilos Linfocitos (INL) podría ser un predictor potencial para el desarrollo de enfermedad crítica por COVID 19, aplicaron un estudio prospectivo por cohortes, en el que se incluyeron 61 participantes en el grupo de estudio y 54 en el de validación, los datos se tomaron al ingreso de los pacientes, y se realizó el seguimiento hasta el desarrollo de la enfermedad grave. Se obtuvieron como resultados que el INL fue el factor preponderante para pronosticar enfermedad crítica en pacientes COVID19, seguido de la edad. En el grupo etario ≥ 50 años y con $INL < 3,13$, desarrollaron enfermedad crítica en 9,1%, mientras que para pacientes con ≥ 50 años e $INL \geq 3,13$ la enfermedad crítica se presentó en el 50%. Finalmente, se concluyó que el INL es un factor predictivo en etapa temprana para el desarrollo de enfermedad crítica en pacientes infectados con COVID-19 (6).

Velez J. 2022. “Predicción de la mortalidad con marcadores inmunológicos – inflamatorios y hematológicos en pacientes críticos con COVID 19 que habitan en la elevada altitud”, realizado en Ecuador, evaluó la capacidad predictiva de fallecimiento a partir de características



hematológicas e inmunológicas-inflamatorias de pacientes con COVID 19 crítico, a 2850 msnm. Se planteó un estudio retrospectivo, de análisis de 223 individuos con COVID 19 severo con necesidad ventilación mecánica, obteniendo como resultados, 11 pg/ml, 781 U/L, 22 y 14 como puntos de corte para IL-6 a las 24 h, LDH a las 48 h, INL a las 24 h y 72 h, respectivamente. Concluyeron, que los valores de INL, Interleucina 6 y LDH tienen capacidad predictiva de fallecimiento a los 28 días, además resaltan la utilidad de INL y la LDH por su costo bajo y disponibilidad (18).

Yang AP, Liu JP, et al. 2020. “Rol diagnóstico y predictivo de INL, d-INL y IPL en pacientes con COVID-19”, realizado en China, se propusieron determinar el efecto del sexo, edad, PCR, recuento de leucocitos, INL, d-INL, IPL y comorbilidades en la evolución de la neumonía en pacientes COVID 19, para ello plantearon una investigación retrospectiva, en la que se analizaron datos de 93 participantes con COVID-19 confirmado por laboratorio, se obtuvo que valores de INL superiores a 3,3 y mayor edad son factores con independencia para un resultado clínico de COVID-19 desfavorable, el INL una especificidad de 63,6 % y una sensibilidad de 88 %. Se concluyó que valores elevados de edad e INL pueden considerarse marcadores independientes para un pobre pronóstico de la COVID 19 (8).

Fu J, Kong J, Wang W, et al. 2020. “Implicación clínica de la dinámica del Índice Neutrófilos Linfocitos y el dímero D en COVID-19: un estudio retrospectivo en Suzhou, China”, desarrollaron en China, en el



que describieron los datos clínicos de casos COVID-19, aplicaron un modelo retrospectivo, en el que incluyeron 75 pacientes adultos con diagnóstico de COVID-19 confirmado, asignándolos en dos grupos COVID-19 leve/moderado y grave, en los que se recopilaron y se contrastaron analíticas de laboratorio; encontrándose un valor de INL de 2.3 (0.6-16.0) y Dímero D de 12%. El valor de INL en los días 1, 4 y 14 ($P < 0,01$) de hospitalización distinguió casos severos de COVID 19 del grupo leve/moderado, al igual que el dímero D los días 1, 7 y 14 ($P < 0,05$), concluyendo así que los valores de INL y dímero D pueden diferenciar casos graves de COVID-19 de casos leves/moderados en los días siguientes después de la admisión (19).

Basbus, L., Lapidus M. et al, 2020. “Índice neutrófilo linfocito como factor pronóstico de COVID 19”, realizado en Argentina, analizaron la relación entre un valor de INL mayor o igual 3 y desarrollar cuadros severos de la enfermedad en pacientes que se hospitalizaron. Para ello, aplicaron un estudio retrospectivo, que incluyó 131 pacientes COVID 19 confirmado por RT PCR, para luego dividirlos en dos grupos, según $INL \geq 3$ o < 3 , se obtuvo como resultados que 21 pacientes cumplieron los criterios para COVID19 grave, de ellos, el 81% (18 pacientes) y el 33% (3 pacientes), presentaron $INL \geq 3$. Se evidenció mortalidad en el 7% de la cohorte, en 7 participantes de ellos, se observó un $INL \geq 3$ ($p = 0.03$) Además INL evidenció mayor sensibilidad frente a PCR y Dímero D. En conclusión, el INL se perfilaría como un marcador predictivo temprano en COVID 19 (7).



Seyit M, Avci E, et al. 2020. “Neutrophil to lymphocyte ratio, lymphocyte to monocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio to predict the severity of COVID-19”. Realizado en Turquía. Objetivo: Investigar y contrastar el impacto pronóstico de la Proteína C reactiva (PCR), recuento de leucocitos, Índice Neutrófilo Linfocitos (INL), Índice Plaqueta Linfocitos (IPL), “Ancho de distribución de glóbulos rojos” (ADE) en COVID-19 confirmado y los punto de corte óptimos. Metodología: Estudio retrospectivo, que incluyó 233 pacientes, se halló que el INL tuvo un valor de AUC de 0,615 (0,532-0,699) con un intervalo de confianza del 95%, y 1.81 como punto de corte óptimo, con 70% de sensibilidad y 46% de especificidad, se concluyó en que el INL se encuentra incrementado en la COVID-19, pero se requieren más investigaciones para evaluar puntos de corte óptimo (20)).

Carreras M, Dasque C, et al. 2021, “Importancia del índice neutrófilos Linfocitos en su asociación con mortalidad en pacientes con COVID 19: Experiencia en un Centro de salud en Argentina”, desarrollado en Argentina, estimaron la relación entre INL mayor a 3 y el evento de fallecer en pacientes hospitalizados con COVID 19, diseñaron un estudio retrospectivo y transversal, conformado por 711 pacientes COVID 19 divididos en un primer grupo con valores de INL menores a 3 y el segundo con valores de INL mayores a 3, valor que se calculó al ingreso en la sala general. Así, se obtuvo una asociación entre $INL > 3$ y mortalidad aunque no hubo una fuerte correlación, se observó que cuanto mayor es el INL, mayor es el número de días de internamiento y más alto el puntaje de



NEWS2 al séptimo día, concluyéndose que el cuanto mayor es el valor de INL, se asoció con mortalidad (21).

2.1.1.2. Nivel Nacional

Rojó C. 2022. “Valor predictivo del Ratio Neutrófilo/ Linfocito, ratio plaqueta/ linfocito y volumen plaquetario medio sobre la mortalidad de pacientes COVID 19 atendidos en el Hospital Cayetano Heredia”, realizado en Lima-Perú, que evaluó el perfil pronóstico del “Índice neutrófilos linfocitos”, el “Índice plaqueta linfocito” y el “Volumen plaquetario medio” en el fallecimiento de pacientes infectados por SARSCoV-2, a partir del análisis de la base de datos del proyecto SIDISI 202329, que fue un estudio observacional y analítico, de cohorte prospectivo, que reclutó 100 pacientes, obteniendo como resultados, que los valores de amplitud de distribución eritrocitaria (ADE) y el Índice Neutrófilos Linfocitos (INL) fueron más altos en el grupo de fallecidos frente al de sobrevivientes, además el INL obtuvo el mejor área bajo la curva (AUC) en el modelo ajustado, con un valor de 0.945 [0.88-1.00], en este estudio, el punto de corte de INL fue de 8.91. Finalmente, se concluyó que el INL tiene poder capacidad pronóstica en determinar el fallecimiento de pacientes COVID-19(22).

Fuentes R. 2021. “Perfil clínico de pacientes con COVID-19 no crítico hospitalizados en un hospital de referencia de Arequipa”, desarrollado en Arequipa-Perú, se determinó las características clínicas de pacientes COVID-19 no críticos hospitalizados, aplicando un modelo transversal y retrospectivo, se evaluó a 37 pacientes con diagnóstico de



COVID19 no crítico hospitalizados, obteniendo como comorbilidades preponderantes hipertensión arterial en 24.3%, mientras que el 18.9% de participantes presentaron diabetes mellitus tipo 2, por otro lado, se evidenció en 27% de la población leucocitosis, en 27% neutrofilia, en 27% linfopenia, en el 29,7% trombocitosis, en 40,5% hiperglicemia, en 94.6% PCR elevado y en 51.4% INR elevado, se concluyó que las características en pacientes no críticos, difieren de las características descritas en pacientes que desarrollan niveles severos de la enfermedad (23).

Tarazona G. 2022. “Alteración de biomarcadores en pacientes ambulatorios con COVID 19 en una institución de salud privada durante el 2020 – 2021” planteado en Lima- Perú, en el que se determinó la variación en los biomarcadores de pacientes de manejo ambulatorio de la COVID-19, para ello se planteó un estudio transversal, descriptivo y , observacional, que incluyó 144 reportes laboratoriales, de 125 pacientes COVID 19, como resultados, se encontraron cifras bajas de linfocitos (en 50%), en 63,9% de la población, neutrófilos segmentados elevados y eosinófilos bajos en 92.6% de participantes. Conclusiones: Mayoritariamente, se presentaron linfopenia, neutrofilia y eosinopenia, el sexo masculino presentó mayor linfopenia y neutrofilia en comparación con las mujeres. Los pacientes con 60 años presentaron niveles más altos de Dímero D (24).

Alberti S. 2022. “Biomarcadores y factores de riesgo asociados a severidad moderada comparados con los de severidad leve en diagnósticos de COVID-19 de pacientes del policlínico Gamma Médica durante junio-



noviembre del 2020”, desarrollado en Lima-Perú, estudió los factores y biomarcadores asociados a individuos COVID-19 leve y moderado, desarrolló un estudio cuantitativo y descriptivo, incluyendo a 372 pacientes, como resultados, se encontró valores de linfocitos bajos y altos de neutrófilos en pacientes con edad mayor o igual a 60 años. Se concluyó, que pacientes con 60 años a más, recuentos linfocitarios bajos y de neutrófilos altos, con valores altos de Dímero D y PCR y Dímero D, servirían para identificar al paciente COVID 19 moderado (25).

Escobar B. 2022. “Variación del índice neutrófilo linfocito en pacientes con apendicitis aguda complicada y no complicada en el Hospital Antonio Lorena del Cusco, 2021”, desarrollado en Cusco – Perú, determinó la asociación entre INL frente a apendicitis aguda complicada y no complicada, a partir de un estudio observacional, analítico, transversal en el que se seleccionaron 100 casos en cada grupo, se obtuvieron como resultados que en casos no complicados, el promedio de INL fue de 8.92 ± 4.98 y mientras que en apendicitis complicada se encontró un promedio de 15.58 ± 5.00 con un nivel de confianza al 95%, se concluyó que se encontró una diferencia estadística y clínica, en la asociación estadística de INL a apendicitis complicada y no complicada (9).

Diaz A. 2022. “Relación entre el Índice Neutrófilo- Linfocito y apendicitis aguda complicada en pacientes atendidos en una clínica privada en Arequipa en el ámbito del estado de emergencia por COVID-19 en el periodo 2020 – 2021”, desarrollado en Arequipa- Perú, en el que se planteó analizar la asociación entre INL y presentación de apendicitis



aguda complicada y no complicada, para lo que se desarrolló un modelo descriptivo y transversal, que contó con 116 pacientes, evidenciando que el 64(55.17%) de los pacientes estudiados eran complicados, por otro lado, el estadio de apéndice congestiva fue el más frecuente y el 67,24% presentó $INL \geq 7$ estos valores se presentaron en el 67.95% de cuadros complicados. Al concluir, se sostuvo una relación significativa entre los valores de INL y la forma de presentación de la apendicitis (10).

2.1.1.3. Nivel Regional

Alvarez L. 2020. “Valor predictivo del índice Neutrófilos/linfocitos y riesgo de mortalidad en pacientes COVID 19 del Hospital III EsSalud Puno 2020” desarrollado en Puno-Perú, se evaluó el valor predictivo de mortalidad del Índice Neutrófilos Linfocitos , se desarrolló un estudio no experimental, descriptivo, correlacional, transversal, que incluyó la revisión de registros clínicos de 385 pacientes hospitalizados por COVID-19, obteniendo entre los pacientes fallecidos una edad promedio de 61,9 años, la mayoría fueron varones; el 58,7% presentaba factores considerados de riesgo, en los pacientes que fallecieron con mayor frecuencia se presentaron el ser mayor de 60 años, diabetes mellitus tipo 2 en 12,6% y obesidad en 7.4%. Se evidenció que cifras de INL mayores o iguales a 3,38 se asociaron a mortalidad en pacientes COVID-19, asumiéndose este valor como valor de cohorte, con 96,3% y 98% como sensibilidad y la especificidad, respectivamente, concluyendo que el “Índice neutrófilos linfocitos evidenció valor pronóstico para mortalidad en pacientes con COVID-19” (26).



2.1.2. Saturación de Oxígeno (SpO₂)

2.1.2.1. Nivel Internacional

Okuhama A, Ishikane M, et al. 2021. "Hallazgos clínicos y radiológicos de hipoxia silenciosa entre pacientes con COVID 19", realizado en Japón, describió los hallazgos clínicos y radiológicos de los pacientes COVID-19 con "hipoxia silenciosa", para tal fin, se planteó un estudio retrospectivo de cohorte, que incluyó 270 pacientes, 8 pacientes cumplieron con los criterios de "hipoxia silenciosa"; se obtuvo 61 años como mediana de la edad (rango intercuartílico [RIC]: 48,8-72,3), y cinco (62,5%) eran hombres, además, todos los pacientes tenían consolidación en la TC y mostró una puntuación de gravedad de TC COVID-19 de moderada a alta (mediana: 13,5, IQR: 10,8–15,3), dos pacientes (25,0%) fueron intubados y un paciente (12,5%) se sometió a oxigenación por membrana extracorpórea. Finalmente se concluyó que, ante la evidencia que los pacientes COVID-19 con "hipoxia silenciosa" pueden desarrollar una enfermedad grave, la monitorización estrecha y precisa de los pacientes mediante gasometría arterial y oximetría de pulso es necesaria (27).

Harland N, Greaves J, Fuller E. 2021. "El impacto de las puntuaciones variables de pulsioximetría y "normales bajas" en los servicios y decisiones clínicas de Oximetry@Home: ¿variables de confusión?", realizado en Reino Unido, se analizaron múltiples factores que afectan las lecturas de pulsioximetría, ocasionando que personas con porcentaje normal de SpO₂, tengan puntajes "normales bajos", abordaron



la problemática mediante un artículo de discusión, luego de la consulta bibliográfica se consideró el valor de normalidad de SpO₂ en el rango de 95%–99%, sin embargo hasta el 11.5 % de las personas pudieran tener SpO₂ del 95% o menos “normal baja”, lo que podría explicarse por infradiagnóstico de afecciones respiratorias (EPOC), variabilidad del instrumento de medición, la posición en decúbito y sedente en la que se mide, la edad, la obesidad, temperatura de extremidades, ansiedad, el período de descanso previo a la medida de pulsioximetría. Debido a que el algoritmo de Oximetry@Home, sugiere que aquellos cuya SpO₂ cae a 93% - 94%, deben ser considerados para hospitalización, se recomienda la realización de 3 mediciones antes de la toma de decisiones clínicas (28).

Alboksmaty A, Beaney T, et al. 2022. “Eficacia y seguridad de la oximetría de pulso en la monitorización remota de pacientes con COVID-19: una revisión sistemática. 2022”, en la que recogieron evidencia para evaluar la efectividad y seguridad de la oximetría de pulso en el monitoreo remoto de pacientes (MRP) de pacientes en el hogar, con COVID-19. Se emprendió la recolección en cinco bases de datos (MEDLINE, Embase, Global Health, medRxiv y bioRxiv), como resultado, se consideraron 561 estudios, 13 de ellos se incluyeron en nuestra síntesis narrativa, con un total de 2908 participantes, se encontró que la SpO₂ en reposo menor a 92% podría considerarse como el valor mínimo para acudir por atención presencial, que mejoraría el resultado costo – utilidad, y reduciría en casi 50% las readmisiones hospitalarias. Finalmente, concluyeron que en pacientes COVID 19 a ser monitoreados en el hogar, deben de realizarse medidas en reposo, y en postesfuerzo, además el valor de SpO₂ del 92%



debe considerarse como umbral mínimo para la atención presencial, además recomiendan la estandarización del método de automedición de SpO₂, con la inclusión del reposo de 5-10 min previos a la toma, entre otros, para mediciones más precisas(29).

Wangbin X, Chunming L, et al. 2021. “Comparación de la saturación de oxígeno del pulso/fracción de oxígeno inhalado y la presión parcial arterial de oxígeno/fracción de oxígeno inhalado en la evaluación de la oxigenación en personas con síndrome de dificultad respiratoria aguda en diferentes altitudes en la provincia de Yunnan”, el estudio tuvo como objetivo investigar y evaluar si se puede utilizar el cociente SpO₂/FiO₂, como reemplazo del cociente PaO₂/FiO₂, para evaluar la oxigenación en la dificultad respiratoria aguda (SDRA), diseñaron un estudio experimental, se incluyeron personas con SDRA en diferentes altitudes en la provincia de Yunnan, divididos en 3 grupos según altitud geográfica, grupo 1 (1800 msnm Aprox) , grupo 2 (aprox 3200 m) y el grupo 3, (aprox 2200 m), como resultado se evidenció una fuerte relación entre SpO₂/FiO₂ y PaO₂/FiO₂ a diferentes altitudes, además de demostrar que el cociente SpO₂/FiO₂ también es útil en la evaluación de la oxigenación (30).

Catoire P. Tellier E, et al.2021.“Valoración del cociente SpO₂/FiO₂ como herramienta de cribado de hipoxemia en urgencias” , en Francia , se planteó como objetivo, el evaluar el rendimiento del cociente SpO₂/FiO₂ para predecir hipoxemia leve PaO₂/FiO₂ superior a 400mmHg, o moderada PaO₂/FiO₂ inferior a 300mmHg entre los



pacientes ingresados al servicio de urgencias durante el brote de SARS-CoV-2, se trató de un estudio observacional, retrospectivo por cohortes, se incluyeron 430 muestras de sangre de 395 pacientes y se evaluó el rendimiento del cociente SpO_2/FiO_2 para la predicción de PaO_2/FiO_2 en 300 y 400 mmHg en subgrupos positivos y negativos de COVID-19, se obtuvo como resultado que el área bajo las curvas ROC del cociente SpO_2/FiO_2 fue de 0,918 (IC 95% 0,885-0,950) y 0,901 (IC 95% 0,872-0,930) para umbrales de PaO_2/FiO_2 de 300 y 400 mmHg, respectivamente, no encontrándose diferencias significativas entre los subgrupos. Finalmente, se concluyó que la relación SpO_2/FiO_2 puede ser una herramienta confiable para la detección de hipoxemia entre los pacientes ingresados en el servicio de urgencias, particularmente identificaría pacientes de manejo ambulatorio y aquellos que requieren ingreso a UCI durante el brote de SARS-CoV-2(31).

2.1.2.2. Nivel Nacional

Mejía F., Medina C. et al. 2020. “Características clínicas y factores asociados a mortalidad en pacientes adultos hospitalizados por COVID-19 en un hospital público de Lima, Perú”, desarrollado en Lima- Perú, se propuso valorar las características clínicas, demográficas, laboratoriales, de imagen, de terapéutica y los desenlaces de pacientes COVID-19 hospitalizados; además analizar los factores predictores de mortalidad, se aplicó un modelo retrospectivo con una revisión de 369 registros clínicos, se halló una mortalidad intrahospitalaria de 49.59%, además, el valor de SpO_2 tomada a la admisión hospitalaria era menor en el grupo de



fallecidos respecto a los sobrevivientes, la cual se mantuvo por grupo etarios, los pacientes con 60 años o más presentaron 1.9 veces mayor asociación a mortalidad. El análisis bivariado, mostró que la SpO₂ <90%, se asociaba a riesgo de muerte en 1.93 veces a 9.13 veces más. Finalmente, el estudio evidenció que la presencia de hipoxemia inicial y edad mayor a 60 años, se consideran son factores asociados a mortalidad intrahospitalaria, de manera independiente (32).

Gutierrez D, Obando G, et al. 2022. “Uso de pulsioxímetro comercial para el diagnóstico temprano del COVID-19 en casa”, buscaron estudiar el uso del pulsioxímetro de uso personal para la detección temprana de afectación pulmonar por COVID 19, en el estudio se siguieron las directrices Cochrane y PRISMA DTA para revisiones sistemáticas, y Endnote para la revisión de artículos indexados en bases WOS y Scopus, 1069 artículos fueron identificados inicialmente, 21 de ellos cumplieron los criterios de selección. Se obtuvo como resultados que de los artículos revisados, el 83,34 % proponen el uso del pulsioxímetro para el diagnóstico inicial de la función pulmonar del paciente, mientras que el 16,66 % se muestran neutrales, concluyendo que el uso del pulsioxímetro comercial es importante en el diagnóstico y seguimiento de la oxigenación del paciente COVID-19 en el hogar (33).

Ayala V. 2022, “Evolución de factores de riesgo para mortalidad por COVID 19 durante las dos olas pandémicas en adultos hospitalizados en la Clínica Internacional – Lima”, realizado en Lima- Perú, se planteó como objetivo valorar los factores de riesgo asociados a mortalidad por



COVID-19 y su evolución durante la primera y segunda olas pandémica, para lo cual desarrolló un estudio descriptivo, a través de la revisión de registros clínicos digitales, se incluyeron 263 pacientes en la primera ola y 235 en la segunda. Se obtuvo la obesidad, hipertensión y diabetes mellitus asociados a mortalidad en ambas olas. En la primera y segunda ola pandémica, la mortalidad fue de 7.7% y 6% respectivamente, además en pacientes fallecidos, se encontraron medianas mayores y con significancia estadística en la edad, el cociente SatO₂/fiO₂, LDH y PSI en ambas olas, por otro lado, en pacientes que requirieron de UCI, se encontraron medianas estadísticamente significativas de SatO₂, SatO₂/FiO₂, polimorfonucleares, LDH, RNL, PSI y NEWS2 tanto en primera como segunda ola, se concluyó finalmente que en ambas olas pandémicas por COVID 19, los factores de riesgo se mantuvieron constantes (34).

2.1.2.3. Nivel Regional

No se encontraron publicaciones sobre SpO₂ en la región Puno.



2.2. MARCO TEÓRICO

2.2.1. SARS- CoV-2

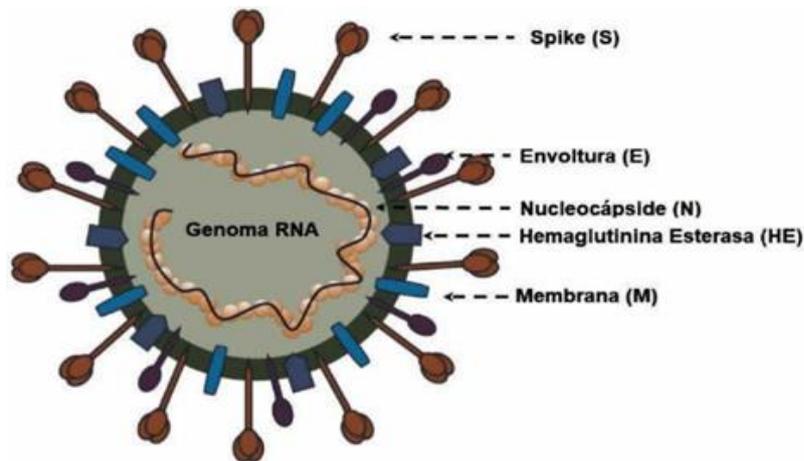
2.2.1.1. Estructura

El SARS-Cov-2 constituye un virus ARN, caracterizado por una partícula vírica esférica, con un diámetro de 60 a 160nm (35,36) perteneciente a la familia Coronaviridae, subfamilia Coronavirinae (36) y género betacoronavirus (37). La apariencia del virión de una corona solar, es definido por proteínas espigas o “Spikes” de 8 a 12nm, su estructura, consta de una nucleocápside que brinda protección al genoma y una envoltura externa (35).

El genoma viral, se constituye de ARN en una hebra no segmentada y aproximadamente 30.000 pares de nucleótidos (37); que codifica 16 proteínas no estructurales (NSP) (que a su vez formarán la transcriptasa replicasa viral)(38) además de cinco proteínas estructurales (35,36): En la nucleocápside, la proteína N y las demás son proteínas estructurales de la envoltura, proteína “Spike” (S), “proteína de membrana” (M) y la “proteína de la envoltura” (E) (35–37) ; además un subconjunto de betacoronavirus codifica la proteína accesoria hemaglutinina esterasa (HE) (35,36) entre otras.

Figura 1.

Estructura de la partícula vírica SARS- CoV-2



Fuente: Pastian G. 2020. Bases Genéticas y Moleculares del COVID-19 (SARS-CoV-2). Mecanismos de Patogénesis y de Respuesta Inmune (35).

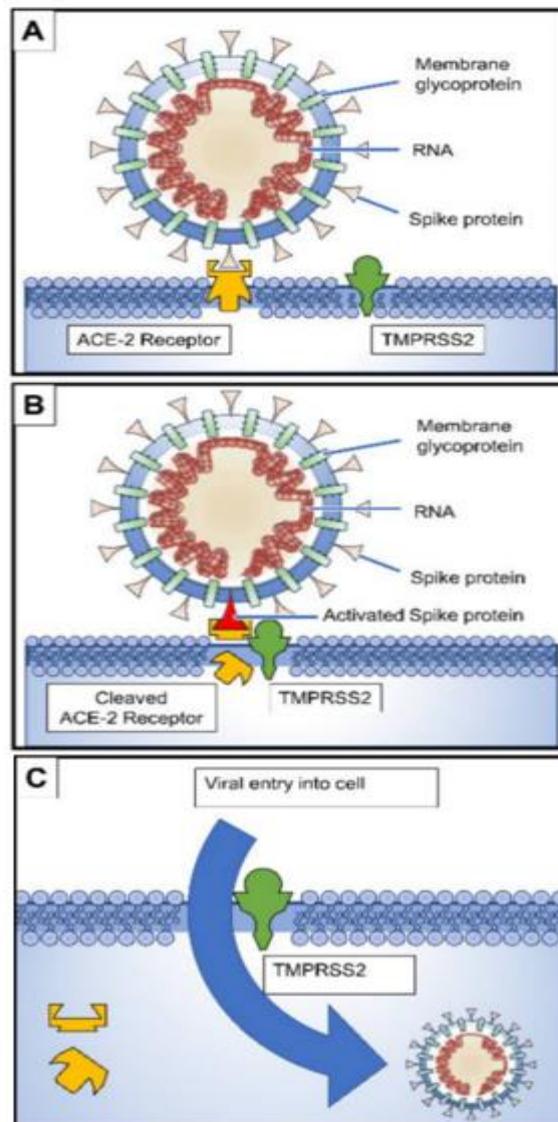
2.2.1.2. Ingreso a la célula huésped

Se inicia con la unión entre el virus, mediante la “Proteína S” y el “Receptor de la enzima convertidora de la angiotensina 2” (ACE2), expresado principalmente en los neumocitos tipo 2 (39) y macrófagos alveolares del pulmón (38) la lengua, corazón, riñón, estómago, vejiga, esófago e intestino (35,36) endotelio vascular y cerebro (39).

El complejo Proteína S – ACE 2, por acción de la “Proteasa transmembrana tipo 2” (TMPRSS2), conduce a la activación de la “proteína S” así como a la escisión de ACE-2 (40,41) ocurriendo la fusión entre las membranas y endocitosis, que permite el ingreso viral a la célula diana (42). Por lo que para que SARS-CoV-2 ingrese en la célula, se requiere simultáneamente de ACE-2 y TMPRSS2 (43).

Figura 2.

Ingreso de SARS-CoV-2 a la célula huésped



Fuente: Rabi F, Al Zoubi M, et al.2020. SARS-CoV-2 y enfermedad por coronavirus 2019: lo que sabemos hasta ahora. *Patógenos* (44).

2.2.1.3. Replicación del ARN de SARS-CoV-2

Una vez completada la primera fase, la nucleocápside viral libera el ARN viral, a través de “ORF1a” y “ORF1ab”, que consecuentemente producirán 16 “Proteínas no estructurales” (nsps), que luego forman el “Complejo transcriptasa y replicasa” (RTC) el cual sintetiza el material

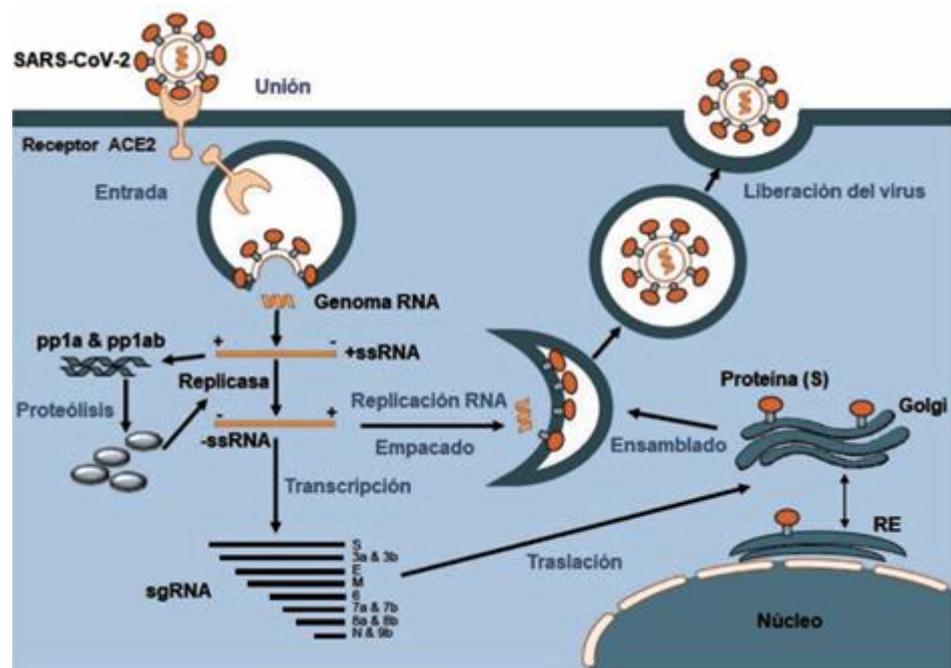
genómico viral (ARN) y codifican para las proteínas estructurales principales y accesorias (42).

2.2.1.4. Salida de la célula huésped

Para formar la nucleocápside, la “proteína N” se asocia al nuevo ARN sintetizado, mientras que las S, M, E y las accesorias, completan su formación en el Aparato de Golgi y el Retículo Endoplasmático, el primer organelo junto a la nucleocápside producen nuevos viriones, que en forma de vesículas se unen por fusión a la membrana de la célula para ser liberados por exocitosis (35,39).

Figura 3.

Replicación y salida de SARS-CoV-2



Fuente: Pastian G. 2020. Bases Genéticas y Moleculares del COVID-19 (SARS-CoV-2). Mecanismos de Patogénesis y de Respuesta Inmune (35) .



2.2.2. Respuesta inmune frente a SARS CoV-2

La transmisión de la infección, se da principalmente por mecanismo inhalatorio de gotas pequeñas que contienen al virus, las mismas que ingresan por la vía respiratoria alta, estimulando el sistema inmune, para luego progresar a las vías respiratorias bajas donde se replicará y desencadenará la enfermedad en grado variable (38).

El grado de gravedad presentada por los enfermos de la COVID-19 se da a consecuencia de la infección por el virus, pero además está influenciada por las comorbilidades y al envejecimiento del sistema inmune y la diversa respuesta del sistema inmune de cada individuo (38).

2.2.2.1. Respuesta Inmune Innata

El inicio de la infección se da con la unión de la proteína (S) al receptor ACE2 EN las células epiteliales de la vía respiratoria, neumocitos tipo 2, macrófagos alveolares y células endoteliales (38), replicándose en las mismas, ocasionando rotura celular con amplificación de la infección viral, liberación de “Patrones moleculares asociados a patógenos” (PAMP’s) y la generación de “Patrones moleculares asociados a daño” (DAMP’s) reconocidas por macrófagos alveolares, mastocitos, células dendríticas, natural killer (NK), el complemento y anticuerpos naturales (38).

Los macrófagos alveolares, se activan por la presencia viral o de células adyacentes infectadas. Luego de la unión de la partícula viral a su membrana, se forma un endosoma que permite el ingreso del mismo, su



material genético ARN y los PAMPs (38), que luego son detectados por los “Receptores de reconocimiento de patrones” (PRRs), tipo Toll (TLR), como TLR3, TLR7, TLR8 y TLR9 (45,46) que llevan a la activación del factor nuclear kappa B (NFkB) con la formación de NLPR3-inflamasoma, además de la secreción de IL-33, IL-1 β e IL-18 además de la producción de proteínas que llevarán a la célula a piroptosis, que conlleva a la liberación de DAMP como ATP, ADN y HMGB-1(38). También se estimula la expresión del “Factor de necrosis tumoral” (TNF- α), las interleucinas 1, 6 y 12 además de quimioquinas e interferón tipo I (INF-a e INF-b), aumentando la permeabilidad vascular, y como consecuencia la rápida extravasación de monocitos y su diferenciación hacia diversas células para contener al virus y amplificar la inflamación (45–47). Sin embargo, en un 20% de pacientes desarrolla COVID 19 grave o crítico asociado a un estado hiperinflamatorio o “Tormenta de Citocinas”, identificándose la IL-6 muy incrementada y asociándose al Síndrome de activación macrofágica (MAS), provocando una masiva migración de células inflamatorias al tejido pulmonar, edema pulmonar, síndrome de Distrés Respiratorio (SDRA), fallo multiorgánico y muerte(38).

En el caso de los Monocitos, el aumento de las células en esta población está directamente relacionada a la gravedad de los pacientes. Se han descrito tres subpoblaciones de monocitos circulantes: clásicos, intermedios (predominantes en pacientes graves y críticos) y no clásicos (38).



Respecto a los Neutrófilos estos se extravasan a través del endotelio inflamado (38) y forman las denominadas trampas extracelulares de neutrófilos (NET) en un estado de “netosis”, donde se acumulan las denominadas “Especies reactivas de oxígeno intracelular” (ROS), siendo responsables del daño endotelial, trombosis y daño alveolar que conduce a edema intersticial, fallo respiratorio que luego progresa a síndrome de distrés respiratorio agudo (ARDS) en pacientes de condición grave (11,38). Debido al desequilibrio entre la producción de especies oxidantes y antioxidantes, por la inhibición de la vía antioxidante NRF2 por los virus respiratorios, en adultos mayores se exagera esta condición y además los NET retroalimentan positivamente a los macrófagos para la producción de IL-1 β y esta a su vez estimula la producción de NET (38). Además, estos pacientes presentan un incremento en el cociente neutrófilo/linfocito, en los días 7 y 9, explicado por la neutrofilia y la linfopenia en los pacientes críticos y fallecidos (11,38).

En cuanto al sistema del complemento, se incrementa predominantemente la síntesis de C3 y C5, especialmente afectándose la vía de las lectinas, produciendo una autoamplificación inflamatoria. Por otro lado, en los pacientes ingresados a UCI, presentan un incrementan de manera significativa la formación de Complejos de Ataque de Membrana (MAC), por lo que el fallo respiratorio se asocia a una activación inadecuada del sistema del complemento (38).

Los linfocitos “Natural Killer” (NK), que se diferencian en productores de citocinas (10%) y los citotóxicos (90%), disminuyen

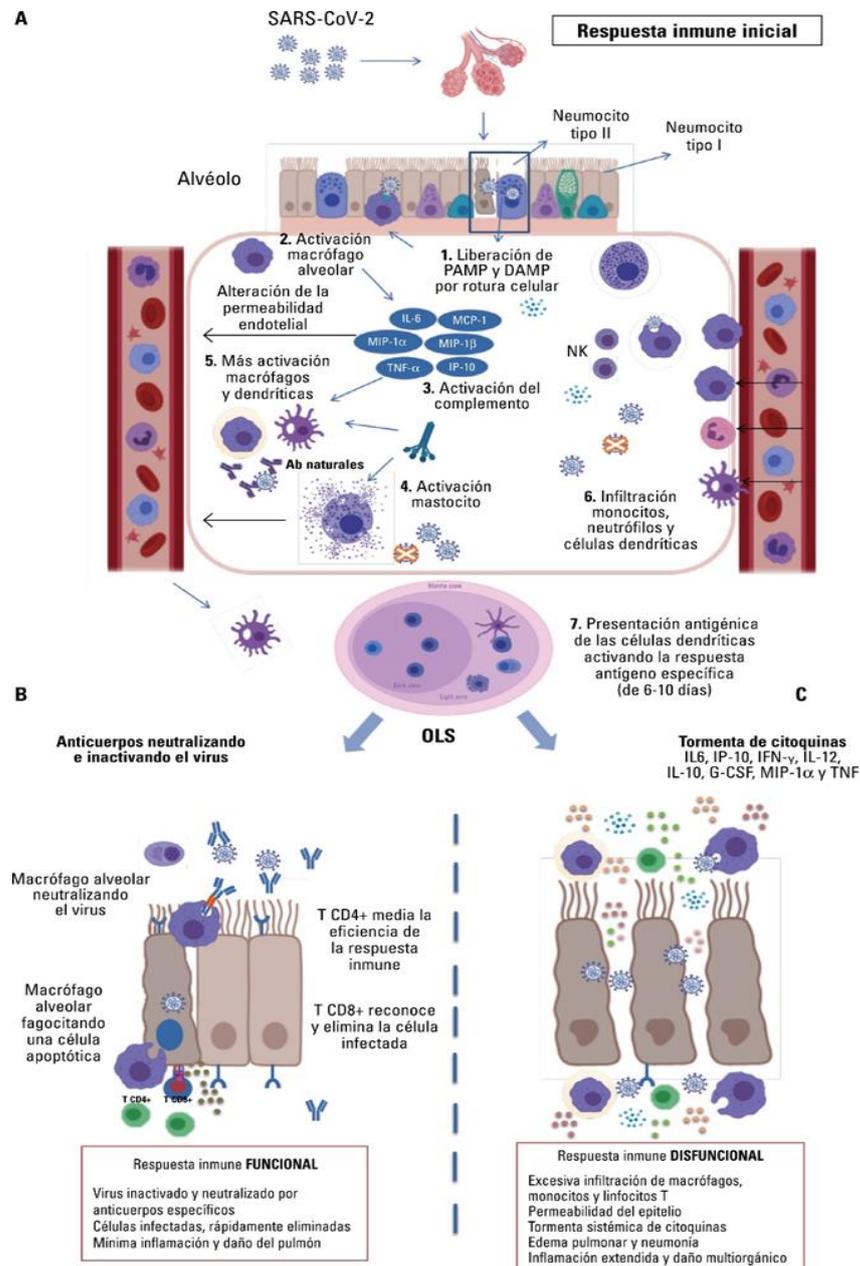


significativamente en pacientes COVID-19 críticos y graves, mientras que en pacientes que superan la condición se incrementan los linfocitos NK que expresan NKG2C y CD57, con mayor capacidad citotóxica. El envejecimiento afecta la funcionalidad y la citotoxicidad de los mismos (38).

Por otro lado, las células dendríticas al recolectar partículas virales, migrarán a los “Órganos linfoides secundarios” (OLS) y activarán a linfocitos T de estirpe colaboradora (Th) y citotóxica (Tc) con especificidad para el virus; los cuáles proliferarán y podrán ser reclutados luego de 6 a 10 días hacia el tejido epitelial alveolar inflamado (38).

Figura 4.

Respuesta inmune frente a COVID-19



Fuente: Sanz J, Gómez A, Martín R. 2021. Papel del sistema inmune en la infección por el SARS-CoV-2: inmunopatología de la COVID-19 (38).

2.2.2.2. Respuesta Inmune Adaptativa

En los OLS, a partir de la intervención las células dendríticas maduras, se provocará la expansión de clones Th específicos al virus que producen IFN- γ (Th1) asociado a una correcta eliminación de SARS-Cov-



2, sin embargo, también pueden existir otras respuestas Th2, Th17, Th22, Treg y Thf. Además los linfocitos T citotóxicos (CD8+) matan a las células infectadas (46,47) a través de gránulos citotóxicos, como granzima B y perforina A(38). Sin embargo, el virus provoca el retraso en la activación y respuesta linfocitaria ocasionando un incremento de la replicación del virus, incrementándose la gravedad (38). Además, las variaciones alélicas de HLA condicionan la respuesta linfocitaria, y el incremento en los niveles de IL-6 es proporcional a la linfopenia T circulante característica (38).

La activación de los linfocitos B en los OLS, comienza por el reconocimiento de la IgM e IgD en su membrana a las partículas virales. Los primeros se diferencian en linfocitos poco específicos, con vida media de 2 a 3 días, y producen grandes cantidades de IgM, para opsonizar, fagocitar y neutralizar (38).

Así mismo, los linfocitos B activados, que cooperan con linfocitos T activados, cambian de isotipo de IgM hacia IgA, Inmunoglobulina G o Inmunoglobulina E, y se encargan de opsonizar, neutralizar y señalar la citotoxicidad (38).

Con todo lo anterior, los pacientes COVID 19, presentan producción de inmunoglobulina G y A específicas (IgG e IgA) a los 5 a 14 días(46).

2.2.3. Enfermedad por Coronavirus “COVID-19”

La COVID-19 representa la entidad desencadenada por SARS-CoV-2(48). El pulmón es el órgano más afectado, debido al modo de transmisión del virus mediante gotas de Flügge, y la presencia de receptores ECA-2 en los neumocitos tipo I y II, desencadenando una respuesta inmune con extravasación vascular y en el espacio alveolar, el acúmulo de líquido (39).

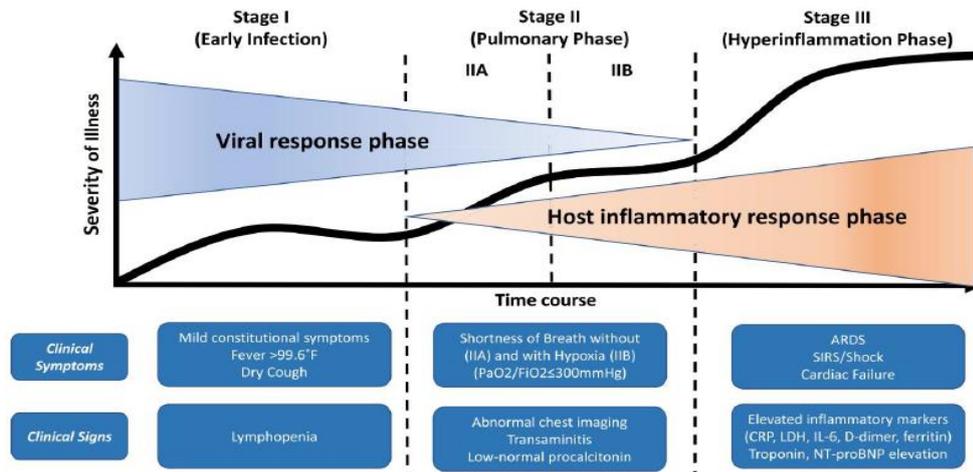
Según, Siddiqi HK, Mehra MR, et al. en “Enfermedad por COVID-19 en pacientes en estado nativo y de inmunodepresión: Una propuesta de estadificación clínico-terapéutica” (2020), una carta al editor, propone la estadificación de la COVID 19, en tres etapas (4):

- **Etapas I (leve) Infección temprana:** Predomina la Replicación viral, que ocasiona síntomas respiratorios y sistémicos leves, asociado a hallazgos en el Hemograma de Linfopenia y Neutrofilia; sin embargo, los pacientes que mantienen la infección en esta etapa tienen un pronóstico bueno (4).
- **Etapas II (moderada) Afectación Pulmonar:** Se caracteriza por la replicación viral y la inflamación localizada en el pulmón, además del desarrollo de neumonía viral, tos, fiebre e hipoxia ($PaO_2/FiO_2 < 300\text{mmHg}$, así como hallazgos en la radiografía o tomografía torácica, se encuentran infiltrados bilaterales en vidrio esmerilado; en el hemograma se incrementa la linfopenia, sin embargo, los reactantes de fase aguda no se encuentran elevados, y la procalcitonina se encuentran normal o baja. Se evalúa la necesidad de hospitalización, además esta etapa se puede subdividir en una etapa IIa temprana, sin hipoxia, y una IIb tardía, con hipoxia que podría progresar a la utilización del ventilador mecánico (**ANEXO 5**) (4).

- **Etapa III (grave) Hiperinflamación:** Se caracteriza por una exacerbación de la respuesta inflamatoria acompañada de marcadores de Inflamación Sistémica Elevados (IL6, IL7, IL2, factor estimulante de colonias de granulocitos macrófagos, FNT a, PCR, dímero D, ferritina), disminución de los valores de Linfocitos T auxiliares, supresores y reguladores. Además, algunos pacientes pueden progresar a “falla orgánica múltiple” (FOM) y “coagulación intravascular diseminada” (CID) (ANEXO 5).

Figura 5.

Fases de la COVID-19



Fuente: Siddiqi H, Mehra M. 2020. Enfermedad por COVID-19 en estado nativo e inmunodeprimido: Una propuesta de estadificación clínico-terapéutica (4).

- **Caso crítico,** se estableció esta definición en pacientes con evidencia de shock séptico, disfunción multiorgánica, presencia de Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo moderado o severo, y el fracaso de uso de Cánula de alto flujo y requerimiento de Ventilación Mecánica. (ANEXO 5) (49).

2.2.4. Definición de Caso COVID 19

Según normativa MINSA vigente en la temporalidad (50):



Se define **caso sospechoso de COVID 19**, aquel paciente que presente **ALGUNO** de los siguientes ítems (50):

- Indicadores clínicos de infección respiratoria aguda como la presencia de tos, desarrollo de dolor de garganta, así como: Cefalea, malestar general, presencia de congestión nasal, diarrea, desarrollo de fiebre. Disnea, considerado de alarma.
- Anosmia y/o ageusia con inicio reciente sin causa aparente.
- Infección Respiratoria Aguda Grave (IRAG): Requiere hospitalización, T° mayor o igual a 38°C, tos en los últimos 10 días.

Se define **caso probable de COVID 19**, en los siguientes casos (50):

- Caso sospechoso y contacto directo con un caso confirmado o antecedente de contacto 14 días previos al inicio de síntomas.
- Caso sospechoso con evidencia en estudio de imágenes (Radiografía torácica: opacidades redondeadas en de localización periférica e inferior, Tomografía pulmonar: Patrón de vidrio esmerilado bilateral, múltiple de localización periférica e inferior).

Se define **caso confirmado de COVID 19** “U07.1 COVID 19, VIRUS IDENTIFICADO”, aquel paciente en **ALGUNA** de las siguientes situaciones (50):

- Caso sospechoso o probable con positividad en prueba molecular.
- Caso sospechoso o probable con positividad en prueba antigénica.
- Paciente asintomático con prueba molecular o antigénica positiva, con antecedente epidemiológico.



2.2.5. COVID 19 y Altitud Geográfica

Se han descrito las características geográficas (radiación, temperatura, disminución de la densidad del aire) y factores fisiológicos adaptativos asociados a hipoxia hipobárica de la población residente de altitud geográfica, como determinantes en el desarrollo de COVID 19 y la mortalidad por esta condición, en este grupo poblacional (51). Wing P, et al, estudió el efecto de la hipoxia y la estabilización farmacológica del Factor Inducible por Hipoxia (HFI) en la regulación en la síntesis de la ACE2 (52), demostrando que a través de la vía dependiente de HIF1- α , se redujo la síntesis de ACE2 en células pulmonares epiteliales, e inhibe la entrada y replicación de SARS-CoV-2. En un anterior estudio, la hipoxia demostró una disminución drástica en la expresión de ACE2 en las “Células musculares lisas de la arteria pulmonar humana” (hPASMC) (51), Son numerosos los estudios que han debatido la menor tasa de mortalidad por COVID 19 en población de altura (51,53).

2.2.6. Altitud geográfica

Según Terrados N, Gutierrez A (54):

- **Baja altitud:** Desde 0 - 1000 metros sobre el nivel del mar (msnm).
- **Media altitud:** Altitud comprendida entre 1000 a 2000 msnm.
- **Gran Altitud:** Comprendida entre 2000 a 5000 msnm (55).
- **Muy grande Altitud:** altura mayor a los 5000 msnm, se ha considerado que la vida permanente es imposible.
- **Zona de muerte:** Se considera por encima de los 8.000 msnm, en el que ningún cuerpo humano puede aclimatarse.



2.2.6.1. Respuestas adaptativas a la altura

La permanencia por semanas o años en alturas elevadas, conduce a una aclimatación a PO₂ baja. Los principales mecanismos son los siguientes:

- Aumento de la “Ventilación Pulmonar”: La Hipoxia estimula los quimiorreceptores arteriales, produciendo una hiperventilación hasta un máximo de 1,65 veces lo normal; que condiciona un aumento en la eliminación de CO₂, reduciendo la PCO₂ y aumentando el pH corporal, inhibiendo la acción sobre el centro respiratorio en el tronco encefálico, que perdura los siguientes 2 a 5 días, luego y debido a una compensación de los riñones a la alcalosis respiratoria, desaparece la inhibición y la ventilación aumenta hasta 5 veces lo normal (56).
- Aumento en el “Número de Eritrocitos”: La hipoxia es el principal estímulo para el incremento en el hematocrito y un aumento medio de la hemoglobina, e incluso el volumen sanguíneo (56).
- Aumento en la “Capacidad de Difusión Pulmonar”: La capacidad de difusión normal de O₂ es de 21ml/mmHg/min, sin embargo esta puede incrementar debido al aumento de los volúmenes de sangre capilar pulmonar, de aire pulmonar y el incremento de la tensión arterial pulmonar(56).
- Aumento de la “Vascularización de los tejidos periféricos”: El gasto cardíaco aumenta hasta un 30% y va disminuyendo conforme incrementa el hematocrito, por otro lado, ocurre una angiogenia en otros tejidos no pulmonares (56).



- Aumento de la capacidad de uso de O₂ a pesar de PO₂ baja por las células tisulares: Para utilizar el O₂ más eficazmente, las mitocondrias y los sistemas enzimáticos oxidativos celulares son más abundantes, respecto a los individuos a nivel del mar(56).

2.2.7. Saturación de Oxígeno (SpO₂)

La Saturación de Oxígeno (SpO₂), indica la proporción en la que la hemoglobina está saturada con oxígeno (57), fundamentado en que en condiciones normales, el 97% del oxígeno transportado de los pulmones hacia los tejidos está unido a la hemoglobina de los eritrocitos. La concentración de oxígeno, depende además de la presión de O₂ (PO₂) sanguínea que se alcanza luego del intercambio gaseoso en los capilares alveolares (56). El valor de SpO₂, resulta del cociente entre la hemoglobina oxigenada y la total en sangre, representada en la siguiente fórmula: $SpO_2 = \text{Hb oxigenada} / \text{Hb total}$ (58)

La medida de la Saturación de Oxígeno, puede darse por varios métodos (por ejemplo, Pulsioxímetro, análisis de gases en sangre) (57). Si bien, la Presión arterial de Oxígeno (PaO₂) obtenido a partir de un Análisis de Gases en Sangre Arterial (AGA) es el mejor indicador de la función pulmonar, la SpO₂ es la mejor medida del suministro sistémico de oxígeno a los tejidos(59) .Por otro lado, los valores de Saturación de hemoglobina por pulsioximetría y AGA, pueden diferir en 1-3% y las mediciones por pulsioximetría tienen 2 a 3% de fallo (60).

La medición de la Saturación Periférica de O₂ (SpO₂) por dispositivos ópticos (oxímetros por espectrofotometría), dan a conocer la “saturación porcentual de hemoglobina”, a partir de la diferencia en la absorción de la luz en distintas longitudes de onda por la oxihemoglobina y la desoxihemoglobina (61).



A nivel del mar, a una presión atmosférica de 760 mmHg, la sangre arterial sistémica presenta una saturación de O₂ habitual de 97%, mientras que a 3048msnm a una presión barométrica de 523mmHg, la Saturación arterial de oxígeno es de 92% en personas aclimatadas(56). El nivel bajo de saturación de oxígeno en sangre, se denomina **hipoxemia**(57).

Actualmente, debido al carácter no invasivo de la técnica, la disponibilidad de los dispositivos, constituye junto a la frecuencia cardíaca, respiratoria, presión arterial y temperatura, parámetros esenciales en la evaluación del paciente, en la práctica médica cotidiana (61). Sin embargo, existen factores que también podrían modificar los resultados de la pulsioximetría, como la calibración de los dispositivos, haciendo que los valores no son válidos ni fiables para SpO₂ menores de 70% (61). Otros factores también serían la presencia de anemia, niveles elevados de ferritina, dímero D, la presencia de fiebre (40°C), la perfusión periférica disminuida por el frío, pigmentación de la piel, tintes intravenosos, y defectos en el aparato de medición (11). En cuanto al esmalte de uñas, en el estudio de Ballesteros et al, este repercutió en una reducción de 2% de la SpO₂, en un estudio a nivel del mar(61). De manera similar, en un estudio a nivel del mar desarrollado por Harland et al, evidenció la influencia de afecciones respiratorias previas no diagnosticadas, variabilidad del instrumento de medición, posición en decúbito y sedente en la que se mide, la edad, la obesidad, temperatura de extremidades, el período de descanso previo a la medida de pulsioximetría e incluso la ansiedad, en resultados catalogados como “niveles de SpO₂ normales-bajos”(28).



Sin embargo, salvando las interferencias, se considera los valores de SpO₂ por pulsioximetría altamente fiables, Sanchez et al, en un estudio en 101 pacientes, a nivel del mar, analizó la medición de SpO₂ en 5 pulsioxímetros y su correlación con el valor en el Análisis de Gases Arteriales, encontró similitud entre las mediciones por pulsioximetría ($p=0,08$) y la correlación positiva de todas las medidas con los valores en el AGA (60).

En cuanto a su uso en pacientes COVID 19, diversos estudios han abarcado su uso domiciliario, debido a su facilidad de uso y aparente fiabilidad de sus valores, es el caso de Serrano et al, que en un artículo de revisión, a diferentes altitudes geográficas, enfatizó la utilidad de la pulsioximetría a domicilio acompañada de la valoración clínica, en la detección precoz de hipoxemia silente que podría progresar a un grado crítico de COVID 19, evitándola, además recomienda precauciones respecto a errores de lectura, finalmente, incide en que pacientes con niveles de SpO₂ $\leq 92\%$, precisan de ingreso hospitalario, además de la valoración clínica estricta (estudio radiológico, analítica sanguínea) en aquellas personas que presenten disminución progresiva de los valores de saturación hasta niveles SpO₂ $< 96\%$ (11). En cuanto a la eficacia y seguridad del monitoreo de la pulsioximetría en la monitorización remota de pacientes con COVID-19, Alboksmaty et al, realizó una revisión sistemática, que incluyó 561 estudios y 2908 participantes a diferentes altitudes geográficas, a partir del estudio se recomienda la inclusión del reposo de 5-10 min previos a la toma y que la SpO₂ en reposo menor a 92% podría considerarse como el valor mínimo para acudir por atención presencial, que mejoraría el resultado costo – utilidad, y reduciría en casi 50% las readmisiones hospitalarias (29). Sin embargo, los estudios mencionados, fueron realizados a nivel del mar.



Respecto a pacientes COVID 19, hospitalizados, Mejía et al, a nivel del mar encontró que la saturación de oxígeno en la admisión hospitalaria fue el principal factor pronóstico de mortalidad, evidenciando que la SpO₂ en los rangos de 84-80% y <80% tuvieron 4,44 y 7,74 veces mayor riesgo de muerte, respectivamente, frente a pacientes con SpO₂>90% (32), por otro lado, Guillén et al, concluyó que aunque no se identificó un patrón específico que se relacione con la afectación de la SpO₂, la cantidad de lóbulos afectados si muestra relación, además de recomendar la medición seriada de la saturación de oxígeno por pulsioximetría.

2.2.7.1. SpO₂ y Altitud Geográfica

La altitud geográfica, condiciona una presión atmosférica baja además de una disminución de la presión parcial de oxígeno en el aire inspirado (hipoxia hipobárica), pese a que el aire mantiene una proporción de O₂ del 21% (62). A nivel del mar, a 760 mmHg de Presión Barométrica la sangre arterial sistémica presenta una SpO₂ habitual de 97%, mientras que a 3048msnm a una presión barométrica de 523mmHg, la SpO₂ de oxígeno es de 92% en personas aclimatadas(56).

Lorente T, et al en un estudio acerca de la estimación de los valores de SpO₂ en diferentes altitudes geográficas en el que participaron 53 montañeros y se realizaron 761 mediciones de SpO₂ mediante pulsioximetría a diferentes altitudes geográficas, se obtuvo una fuerte asociación lineal entre altitud y SpO₂ (63).

2.2.7.2. Valores de Spo2 según altitud geográfica

En cuanto a los valores de SpO₂ para poblaciones a distintas altitudes geográficas durante la pandemia por COVID 19. Para la población de Puno a 3800 msnm, se consideraron los correspondiente a 3600 msnm, que según el Ministerio de Salud de Perú (MINSA), son considerados para altitud geográfica hasta 3900 msnm(64).

Figura 6.

Variación de Saturación de Oxígeno con la altitud

Tabla N° 1: Variación de la Saturación de oxígeno con la altitud

Estado de saturación de Oxígeno según la altura sobre el nivel del mar						
m.s.n.m.	0	1000	3000	3400	3600	3900
Normal	93 -100	92-99	88-96	87 - 95	84 - 93	83 - 92
Hipoxia Leve	88 - 92	88 - 91	84 - 87	83 - 86	80 - 83	79 - 82
Hipoxia Moderada	85 - 88	84 - 87	80 - 83	79 - 82	76 - 79	75 - 78
Hipoxia Severa	< 85	< 83	<79	<78	< 75	<74

Fuente: Reproducido con autorización del Grajeda Ancca, Pablo – "Estadíos de saturación de Oxígeno según la altura" - Diresa Cusco.

Fuente: Ministerio de Salud.2020.Manejo de personas afectadas por COVID 19 en Hospitalización (5).



2.2.8. Perfil hematológico de pacientes COVID 19

En pacientes COVID 19, entre las pruebas analíticas normalmente empleadas para su evaluación, se encuentra el hemograma completo (64).

2.2.8.1. Hemograma normal

Según Prieto M. et al, se considera como cifra total de leucocitos considerada normal 6000 a 10 000 células/ mm³, además se entiende por leucopenia una cifra de leucocitos inferiores a 4000 células/ mm³ y se considera leucocitosis valores por encima de 10 000 células/ mm³, ocasionada por un aumento en el recuento de neutrófilos, frecuentemente por una infección (bacteriana, viral, fúngica o parasitaria)(65).

En cuanto a la fórmula leucocitaria, Prieto M. et al sostiene:

El valor de neutrófilos representa normalmente del 55-65% de los leucocitos totales, siendo de 3000 a 5000 células/ mm³ el recuento normal de los mismos. Se considera neutrofilia, cifras superiores a 7500 células/ mm³ y neutropenia con cifras menores a 1500 células/ mm³(65).

Los linfocitos representan del 25-35% de la cifra de leucocitos totales normalmente, con un recuento absoluto normal de 1500 a 4000 células/ mm³. Se considera linfocitosis, cifras superiores a 4000 células/ mm³ y linfopenia valores menores de 1300 células/ mm³ (65).

Partiendo de ello, se han realizado diversas investigaciones para identificar los parámetros hematológicos en pacientes COVID 19, delimitando que existe una tendencia a presentar leucocitosis, neutrofilia, linfopenia, eosinopenia y trombocitopenia (66,67). Además, respecto a los



valores medios de los componentes del perfil hematológicos en pacientes COVID 19, Liao et al, en una investigación retrospectiva de 380 pacientes COVID 19, evidenció una media de recuento de leucocitos de $5,89 \times 10^3$ células /mm³ (4,40-8,27), de neutrófilos en $4,19 \times 10^3$ células /mm³ (2,71-6,37) y linfocitos en $0,95 \times 10^3$ células /mm³ (0,59 – 1,47), en este mismo estudio, se determinó que el número de linfocitos y eosinófilos fue significativamente menor en en pacientes que desarrollaron enfermedad crítica (68), además, la muerte se asoció con un aumento del cociente neutrófilos y linfocitos (68).

Liu et al, reunió información de diversos centros chinos, se determinó que la linfopenia fue más frecuente en las etapas tempranas de la COVID 19, ocurría con leucopenia o leucocitos en rango normal. El hemograma inicial mostró linfopenia moderada ($< 1,0 \times 10^3$ células /mm³) en el 69,6% de los casos con SARS, y el 33,9% de los pacientes tenía leucopenia ($< 3,5 \times 10^3$ células /mm³ (66). En la progresión de la enfermedad se encontró neutrofilia, que se acentuaba en pacientes de mayor severidad, entre los datos que encontraron en un hospital de China, en pacientes que requirieron UCI , una mediana de neutrófilos de $10,6 (5,0-11,8) \times 10^3$ células /mm³, mucho mayor que el $4,4 (2,0-6,1) \times 10^3$ células /mm³ en casos fuera de la UCI ($p = 0,00069$) (69); el mayor recuento de Neutrófilos o neutrofilia preponderante en pacientes críticos o de gravedad, respecto a casos moderados se mantuvieron en todos los estudios revisados en el estudio de Liu. La regresión bivariada de COX mostró la asociación de neutrofilia y el desarrollo de “Síndrome de Distress Respiratorio del Adulto” (SDRA) (70), Además, la progresión de



la enfermedad se acompañó de una disminución de hemoglobina y aumento de Dímero D (66).

2.2.8.2. Índice Neutrófilos Linfocitos (INL)

El Índice neutrófilos Linfocitos (INL), se obtiene del cociente del valor absoluto de Neutrófilos entre el valor absoluto de Linfocitos a partir de un hemograma de rutina (8), fundamentado en que bajo estrés fisiológico, el cortisol endógeno y las catecolaminas estimulan el recuento de neutrófilos, y disminuyen los linfocitos, al este índice combinar ambos, incrementa su sensibilidad como indicador de estrés fisiológico (71) y el estado inflamatorio del paciente(72).

La interpretación del INL se guía del contexto clínico, por ejemplo, los trastornos inflamatorios suelen elevar más su valor que los no inflamatorios, para poder determinar el punto de corte de normalidad de este índice Forget et al, realizó una investigación retrospectiva en 413 pacientes, en el que se obtuvo que en sujetos adultos no geriátricos y con buena salud, los valores normales se encuentran entre 0,78 y 3,53 (72).

En concordancia a estos resultados, se admiten los siguientes valores (71):

- Valores de INL de aproximadamente 1-3, se considera normales
- Valores de INL comprendidos entre 6 a 9 sugiere estrés leve (por ejemplo, un paciente con apendicitis no complicada).
- Valores de INL entre 9 a 18, se asocian a estrés moderado.



- Los pacientes severamente enfermos a menudo tendrán un INL de 18 o más (alcanzando ocasionalmente valores cercanos a 100).

Los valores de INL, tienen valor predictivo en enfermedades con disfunción endotelial sistémica que se relacionan con enfermedad microvascular y riesgo cardiovascular, además, el incremento en sus valores ha demostrado mayor riesgo de mortalidad en enfermedades malignas, síndrome coronario agudo y hemorragia intracerebral (8,72).

Los valores de INL, pueden verse afectados con el consumo de glucocorticoides, pues con el uso de estos fármacos, el recuento de neutrófilos incrementa, mientras que el de los linfocitos disminuye (73). Así mismo, su valor también puede estar afectado por infecciones, tumores malignos, consumo de alcohol, tabaquismo, hemorragia gastrointestinal, afecciones renales/metabólicas, encefalopatía y procedimientos quirúrgicos(74). Por otro lado, su validez no es fiable en pacientes pediátricos, adultos mayores, gestantes y que padecen enfermedades que alteran el recuento de leucocitos (75–78).

Respecto a la utilidad de los valores de INL en pacientes con COVID 19, se han emprendido diversos estudios, como Carreras et al, que realizó un estudio retrospectivo en 711 pacientes en el que el valor de INL > 3 mostró asociación con mortalidad en la regresión logística múltiple(21), por otro lado, Velez J, en un estudio retrospectivo en 223 pacientes en ventilación mecánica a elevada altitud, encontró que los valores de INL a las 24h >22 y el INL >14 a las 72 h tenían la capacidad de pronosticar la mortalidad a los 28 días (18). Además, Alvarez L,



estableció el valor de $INL \geq 3.38$ como valor asociado a mortalidad en pacientes COVID-19 (26); por otro lado, en el modelo de Liao et al se evidenció que la muerte por COVID 19 se asoció con un aumento de la proporción de neutrófilos - linfocitos (68).

2.2.8.3. INL y altitud geográfica

Adicionalmente, el reciente estudio de Jimenez R, et al , desarrollado en 368 pacientes de la ciudad de Huaraz, Perú (3050 msnm), evidenció que los pacientes con valores de INL inferiores de 4,47 no requieren ingreso a UCI, aquellos con valores de INL entre 4,47 y 5,06 requerirán UCI pero tienen bajo riesgo de muerte, mientras que aquellos con un INL superior a 5,06 tienen alto riesgo de muerte(79).



CAPÍTULO III

MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Estudio de tipo no experimental, de corte transversal y de diseño descriptivo correlacional.

3.2. POBLACIÓN

3.2.1. Unidad de Investigación

Pacientes admitidos a hospitalizarse en el Hospital III EsSalud Puno, provincia Puno, departamento de Puno, situada a 3827m.s.n.m, durante el período Agosto- Septiembre 2020 y Enero- Marzo 2021, con el diagnóstico CIE 10 de “U07.1 (COVID 19, virus identificado)”, catalogados como CASO COVID 19, que cumplan con el criterio clínico de infección respiratoria aguda, con evidencia radiológica y/o tomográfica pulmonar y CONFIRMADA por prueba molecular o antigénica positiva, o resultado reactivo de IgM por ELISA, o quimioluminiscencia(80–83), se consignaron un total de 300 pacientes, a los cuáles se aplicaron los criterios para ingresar al estudio:

3.2.2. Criterios de Inclusión

- Pacientes admitidos a hospitalización con el diagnóstico CIE 10 “U07.1 COVID 19 identificado”, que presenten en la historia clínica resultado REACTIVO para prueba molecular o antigénica positiva, o resultado reactivo de IgM por ELISA, o quimioluminiscencia.
- Pacientes mayores de 18 años y menores de 70 años, de ambos géneros.



- Pacientes que presenten datos completos de Saturación de Oxígeno (SpO₂), hemoglobina y valores de Leucocitos, linfocitos y neutrófilos consignados en la historia clínica.
- Pacientes que presenten valores de hemoglobina corregidas según altitud geográfica (84) en rangos de normalidad (mujeres 14±2g/dl y varones 16±2g/dl) (65).

3.2.3. Criterios de Exclusión

- Pacientes gestantes.
- Pacientes que reciban medicación de larga data con corticoides, o inmunomoduladores.
- Pacientes con patologías autoinmunes.
- Pacientes diagnosticados con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH).
- Pacientes con patologías oncológicas y/o en tratamiento quimioterápico.
- Pacientes con patología respiratoria previa (EPOC, TBC, fibrosis pulmonar).
- Pacientes con patologías hematológicas, que pudieran alterar el recuento absoluto de Linfocitos y Neutrófilos.
- Pacientes con registros de SpO₂ menores a 70%, fuera del rango de calibración de los pulsioxímetros (11,85)
- Pacientes con registros incompletos de SpO₂, que no consideren el FiO₂ en la lectura de la misma, o que mencionen datos confusos, y poco confiables.
- Pacientes con registros incompletos de Leucocitos, linfocitos y neutrófilos, o cifras dudosas que no permitan el cálculo correcto del Índice Neutrófilos Linfocitos (INL),



- Pacientes que presenten valores de hemoglobina corregidas según altitud geográfica (84), en rangos de anemia (mujeres < 12g/dl y varones < 13g/dl) y poliglobulia (mujeres > 16,5g/dl y varones > 18,5g/dl) (65).

3.3. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Luego, 116 pacientes cumplieron con los criterios del estudio, y fueron incluidos en el presente.

3.4. MÉTODO

3.4.1. Procedimiento

El proyecto de tesis se envió a la plataforma virtual PILAR, del Vicerrectorado de Investigación de la Universidad Nacional del Altiplano de Puno (UNA PUNO).

Se remitió el proyecto de tesis, al Comité Institucional de Ética en Investigación del Hospital III EsSalud Puno, para su revisión y aprobación (**ANEXO 3**).

Se solicitó el permiso para ejecución ante la Unidad de Capacitación del Hospital III EsSalud Puno de la Red Asistencial Puno (**ANEXO 4**).

Con estas autorizaciones, se solicitó el registro de pacientes hospitalizados con el diagnóstico CIE 10 de U07.1 (COVID 19, virus identificado), en el Hospital III EsSalud Puno, durante el período abril 2020 a diciembre 2021, a la Unidad de Inteligencia Sanitaria de la Red Asistencial EsSalud - Puno.

Se realizó la depuración de datos, según la temporalidad, información incompleta, y repetida de la lista de pacientes, consignándose 300 pacientes, y



luego de la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión se definió la población de 116 pacientes.

Se solicitó la Autorización de Acceso para la Revisión de Historias Clínicas Digitales en la Unidad de Archivo de Historias Clínicas del Hospital III EsSalud Puno.

Se realizó el llenado del instrumento (ficha de recolección información) (**ANEXO 1**), que fue previamente validado mediante juicio de expertos (**ANEXO 2**).

Para la valoración de los Indicadores Epidemiológicos:

La información respecto a Género, Edad, Comorbilidades, se recogieron los datos de la hoja de Emergencia o Nota de Ingreso a Hospitalización, de la Historia Clínica Digital.

Instrumento: ficha de recolección información (**ANEXO 1**).

Para la valoración de los Indicadores Clínicos:

La información respecto al Tiempo de Enfermedad y Medicación Previa, se recogió de la hoja de Emergencia o Nota de Ingreso a Hospitalización, de la Historia Clínica Digital.

Instrumento: ficha de recolección información (**ANEXO 1**).

La Definición de Severidad de Caso COVID 19, se realizó a partir de la revisión de las Evoluciones de la Historia Clínica Digital y de acuerdo a los criterios establecidos en la Directiva Sanitaria MINSa vigente en la temporalidad (81)(49).



Para la recolección de datos de la Condición de Egreso, se revisó las Evoluciones de la Historia Clínica Digital.

Instrumento: ficha de recolección información (**ANEXO 1**).

Para definir los valores de Saturación de Oxígeno (SpO₂), se recogieron los datos de la Historia Clínica Digital, en la admisión a hospitalización, empleando la siguiente técnica:

Se recogió el valor de SpO₂ a FiO₂ 21% (ambiental), registrado en la Hoja de Emergencia, de la Historia Clínica Digital.

Instrumento: ficha de recolección información (**ANEXO 1**).

Para la valoración del Índice Neutrófilos Linfocitos (INL) se recogieron los datos de la Historia Clínica Digital, en la admisión a hospitalización, empleando la siguiente técnica:

- Se recogió el Valor Absoluto de Leucocitos por mm³.
- Se registró el Valor Absoluto de Neutrófilos por mm³.
- Se registró el Valor Absoluto de Linfocitos por mm³.

Para estos datos hematológicos, se utilizaron puntos de corte plasmados en la literatura (65), y los recomendados por instituciones de referencia nacionales (86–88). Dado a la heterogeneidad expresados por estas fuentes, se realizó un consenso de los puntos de corte a partir de los valores mínimo y máximo. Todo ello, con el fin de no catalogar como “normal”, los datos desde una sola fuente.

Tabla 1.

Valores normales de Leucocitos, neutrófilos y linfocitos.

	VALOR NORMAL
LEUCOCITOS	4000-10000/ m ³
NEUTRÓFILOS	1500-7500 /m ³
LINFOCITOS	1300-4000/m ³

Fuente: Elaboración propia.

Se calculó el INL, dividiendo los Valores Absolutos de Neutrófilos entre el Valor Absoluto de Linfocitos.

Instrumento: ficha de recolección información (**ANEXO 1**).

Para determinar los Valores de Hemoglobina (Hb), se recogieron los datos de la Historia Clínica Digital, en la admisión a hospitalización.

Instrumento: ficha de recolección información (**ANEXO 1**).

Una vez obtenidos los datos según las variables de estudio, se construyó una base de datos en hojas de cálculo de Microsoft Excel 2021, para su posterior procesamiento estadístico.

3.4.2. Manejo estadístico

Los datos fueron procesados en el Programa SPSS versión 26.0. Según los objetivos específicos del estudio, se calcularon los principales estadísticos descriptivos, en el caso de variables categóricas se determinaron las frecuencias y porcentajes, a su vez, los datos cuantitativos fueron expresados en valores promedio y desviación estándar, valores mínimos y máximos.



Para la consecución del objetivo general, de analizar la correlación entre SpO₂ e INL, entendiéndola como la asociación de dos variables, en la que una variable brinda información acerca de la otra (89). Se recurrió al cálculo estadístico de los Coeficientes de Correlación para medir la magnitud y dirección de la tendencia entre SpO₂ e INL, en el presente estudio se calcularán los coeficientes de Pearson y Spearman, según la prueba de normalidad de los datos de las variables.

3.4.2.1. Coeficientes de Correlación

La **Correlación de Pearson**, se aplica en la cuantificación de tendencias lineales sin embargo no detecta relaciones curvilíneas, pues compara la distancia de cada uno de los datos respecto a la media de la variable, en dos variables cuantitativas, de tipo numérico y de distribución normal. A partir de su cálculo, se obtiene el valor del Coeficiente de Pearson “r” que varía desde -1 hasta +1 figura 9 (90).

La **Correlación de Spearman**, también denominado Rho de Spearman, es una prueba estadística no paramétrica, que cuantifica tendencias de aumento o disminución, no necesariamente lineales, de dos variables cuantitativas de distribución no normal. A partir de su cálculo, se obtiene el valor del Coeficiente de Spearman “r” que varía desde -1 hasta +1 figura 9 (91).

Figura 7.

Interpretación de los Coeficientes de Correlación de Pearson y Spearman

COEFICIENTE DE CORRELACIÓN PEARSON - SPEARMAN		
+1	-1	Perfecta
+0.9	-0.9	Muy fuerte
+0.8	-0.8	Muy fuerte
+0.7	-0.7	Moderado
+0.6	-0.6	Moderado
+0.5	-0.5	Moderado
+0.4	-0.4	Débil
+0.3	-0.3	Débil
+0.2	-0.2	Muy débil
+0.1	-0.1	Muy débil
0	0	Ninguno

Fuente: Elaboración propia

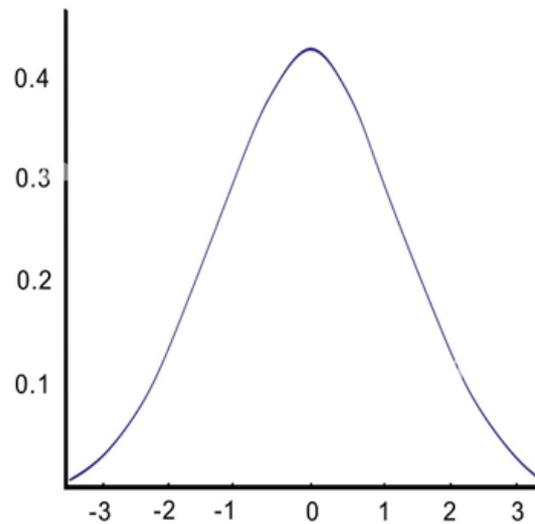
En ambos coeficientes se considera el nivel de significancia (p valor). Si $p > 0,05$ se sostiene que no existe correlación significativa entre las variables, por otro lado, si $p \leq 0,05$ se sostiene que hay una relación estadísticamente significativa entre las variables, al 95% de confianza; y si $p \leq 0,01$ determina una asociación muy significativa y 99% de nivel de confianza, es decir “la correlación es muy significativa” (89,91).

3.4.2.2. Pruebas de Normalidad

Además, se deben realizar las Pruebas de Normalidad para evidenciar la distribución normal o no, de los valores y el coeficiente de correlación a calcular. La distribución normal, es una distribución de frecuencias que se presenta forma de campana.

Figura 8.

Distribución normal estándar



Fuente: Amat J. Análisis de normalidad: gráficos y contrastes de hipótesis con R

La **prueba de Kolmogorov- Smirnov**, se trata de una prueba no paramétrica, que compara la distribución de datos obtenidos con una distribución teórica de normalidad, determinando si existe o no una diferencia significativa. Se aplica en estudios con observaciones mayores a 50 ($n < 50$). La interpretación de la prueba se da a partir del valor p obtenido (92).

La **prueba Shapiro – Wilk**, es una prueba paramétrica, en la que se compara los datos con una distribución teórico normal, además es adecuada para muestras que tienen menos de 50 observaciones, en las cuáles tiene una alta fiabilidad. La prueba se interpreta a partir del valor p obtenido (92).

El valor p obtenido en ambas pruebas, indica la probabilidad de que los datos analizados tengan una “distribución normal”, si el valor de p es mayor que el nivel de significancia ($p > 0,05$) se concluye que “los datos se



distribuyen de manera normal”, y si el valor $p < 0,05$ se concluye que “los datos se distribuyen de manera no normal” (92).

De este modo, en el presente estudio, para la prueba de la hipótesis de estudio, en los datos de las variables en la admisión hospitalaria (cuantitativos), se determinó la Normalidad de las Variables y Dimensiones, según la Prueba de Kolmogorov – Smirnov ($n > 50$), o Shapiro – Wilk ($n < 50$), y se aplicó la Prueba de Pearson si los valores presentaron distribución normal o Spearman, si presentaran distribución no normal, con un nivel de significancia estadística de 0,05, y un nivel de confianza del 95%, el coeficiente puede variar de -1.00 (correlación negativa perfecta) a +1.00 (correlación positiva perfecta), buscando demostrar la hipótesis de investigación.

Para la prueba de la hipótesis, se plantearon:

Como **Hipótesis alterna**, Existe un fuerte grado de correlación negativo, entre los valores de saturación de oxígeno e índice Neutrófilos Linfocitos en la admisión hospitalaria en pacientes COVID 19 a gran altitud geográfica, en el Hospital III EsSalud – Puno 2020-2021

Como **Hipótesis nula**, No existe un fuerte grado de correlación negativo, entre los valores de saturación de oxígeno e índice Neutrófilos Linfocitos en la admisión hospitalaria en pacientes COVID 19 a gran altitud geográfica, en el Hospital III EsSalud – Puno 2020-2021



3.5. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital III EsSalud Puno, y con la autorización de la Unidad de Docencia y Capacitación de la Red Asistencial EsSalud Puno (**ANEXO 3 y 4**).

El presente proyecto de tesis, se fundamenta en el Art. 21 de la Declaración de Helsinki: “Siempre debe respetarse el derecho de los participantes en la investigación a proteger su integridad. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de los individuos, la confidencialidad de la información del paciente y para reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física y mental y su personalidad”.

Siguiendo los principios de confidencialidad, beneficencia y no maleficiencia, se asume la responsabilidad de proteger la identidad de los pacientes, asignando a cada historia clínica un código de 6 cifras, las tres primeras compuesto por las iniciales del proyecto (CSI), y las siguientes números enteros en orden ascendente (CSI001), de esta manera evitando el uso de los nombres y datos personales.

3.6. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Tabla 2.

Operacionalización de variables

VARIABLE	DIMENSIÓN	INDICADOR	CRITERIOS DE VALORACIÓN	ESCALA DE MEDICIÓN		
Saturación de oxígeno (SpO2)	Concentración de Oxígeno en Sangre	NORMAL	84% - 93%	Escala de Intervalo		
		HIPOXEMIA LEVE	80% - 83%			
		HIPOXEMIA MODERADA	76% - 79%			
		HIPOXEMIA SEVERA	<75%			
Índice Neutrófilo Linfocitos (INL)	Recuento absoluto de Neutrófilos	NORMAL (71)	1-3	Escala de Razón		
		ALTERADO	3-6			
	Recuento absoluto de Linfocitos	ESTRÉS LEVE (71)	6-9			
		ESTRÉS MODERADO (71)	9-18			
		ESTRÉS SEVERO (71)	>18			
Variables Intervinientes						
Característica del Paciente COVID-19	Características Epidemiológicas	EDAD	Joven: 18-29 años	Escala de Intervalo		
			Adulto: 30-59 años			
			Adulto mayor: Mayor ó igual a 60 años			
	Características Clínicas	GÉNERO	Masculino		Escala Nominal	
			Femenino			
			COMORBILIDADES			Ausencia
			Presencia			
Características Clínicas	TIEMPO DE ENFERMEDAD	< 1 Semana	Escala Nominal			
		>1 Semana				
		MEDICACIÓN PREVIA		Consumo		
Características Clínicas	SEVERIDAD POR COVID 19	No consumo	Escala Nominal			
		Leve				
Características Clínicas	CONDICIÓN DE EGRESO	Moderado	Escala Nominal			
		Grave				
Características Clínicas	CONDICIÓN DE EGRESO	Crítico	Escala Nominal			
		No Fallecido				
Características Clínicas	CONDICIÓN DE EGRESO	Fallecido	Escala Nominal			

Fuente: Elaboración propia

CAPÍTULO IV

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. RESULTADOS

Con el fin de caracterizar a los pacientes COVID 19 a gran altitud geográfica, en el Hospital III EsSalud – Puno 2020-2021, se abordan las características clínicas y epidemiológicas de importancia:

4.1.1. Descripción de las características epidemiológicas y clínicas:

Tabla 3.

Características epidemiológicas y clínicas de los pacientes COVID-19 - Hospital III EsSalud-Puno

Variable	Categorías	Pacientes	%
Género	Masculino	81	69,8
	Femenino	35	30,2
Edad	Adulto (30-59 años)	93	80,2
	Adulto Mayor (60 años a más)	23	19,8
Comorbilidades	Niega	86	74,1
	Presenta	30	25,9
	Diabetes Mellitus	7	6
	En tratamiento	3	2,6*
	Sin tratamiento	4	3,4*
	Hipertensión arterial	5	4,3
	En tratamiento	1	0,9*
	Sin tratamiento	4	3,4*
	Obesidad	10	8,6
	Otros	1	0,9
Dos comorbilidades	7	6,2	
Tiempo de enfermedad	<1 semana	64	55,2
	> 1 semana	52	44,8
Medicación previa	No	68	58,6
	Si	48	41,4
	Antibióticos	10	8,6*
	Dos o más medicamentos	38	32,8
	AINES y antibióticos	8	6,9*
	Corticoides (++)	11	9,6*
Grado de severidad	Moderado	79	68,1
	Grave	16	13,8
	Crítico	21	18,1
Condición de egreso	Sobreviviente	101	87,1
	No sobreviviente	15	12,9

*Porcentaje calculado a partir del total de la muestra.

(++): Los pacientes consumieron corticoides siempre en combinación con otros medicamentos.

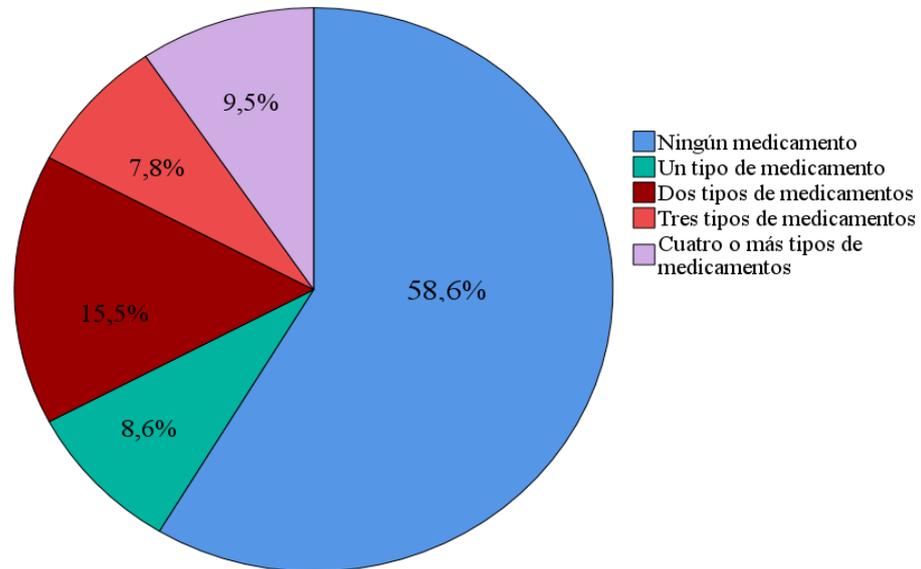
Fuente: Elaboración Propia



Los pacientes COVID 19 a gran altitud geográfica, admitidos en el Hospital III EsSalud-Puno, en el período establecido, se caracterizan por ser predominantemente varones (69,8%) y adultos (80,2%). Además, sólo el 25,9%, de los pacientes, refirieron poseer comorbilidades, con mayor incidencia de obesidad (8,6%), seguida de diabetes mellitus (6%) sin tratamiento (3,4%), e hipertensión arterial (4,3%) sin tratamiento (3,4%), además 6,2% de los pacientes refirieron presentar dos comorbilidades. En cuanto al tiempo de enfermedad previo a la admisión el 55,2% de pacientes, refirieron un inicio de cuadro clínico menor a 7 días, mientras que el 41,4% de pacientes refirieron la administración de medicación previa a la admisión hospitalaria. El 32,8% de pacientes consumió 2 o más tipos de medicamentos, de ellos la combinación de AINES y antibióticos fue la más frecuente (6,9%), además 9,6% de los pacientes consumieron corticoides, pero en todos los casos en combinación con otros fármacos y sólo el 8,6% de los participantes consumieron sólo antibióticos. Además, la mayoría de los pacientes (68,1%) presentó COVID 19 moderado y el 87,1% de pacientes sobrevivieron frente al 12,9% que fallecieron (**tabla 3**).

Figura 9.

Consumo de medicación previa a la admisión hospitalaria de pacientes COVID-19



Fuente: Elaboración Propia

En cuanto a la medicación previa a la admisión a hospitalización, se encontró el consumo de Antibióticos, AINES, anticoagulantes, corticoides, antiparasitarios, antiagregantes plaquetarios, y sintomáticos. En la figura 10, se evidencia que el 58,6% de pacientes refirieron no haber consumido medicación previa a su admisión hospitalaria, seguido del 15,5% de pacientes que consumieron dos tipos de medicamentos seguido del 9,5% de pacientes que consumieron cuatro o más tipos de medicamentos, además del 8,6% que consumió sólo un tipo de medicamentos, y finalmente el 7,8% de pacientes refirieron haber consumido tres tipos de medicamentos (**Figura 9**).

Para el abordaje del primer objetivo específico de describir los valores de saturación de oxígeno, en la admisión hospitalaria en pacientes COVID 19 a gran altitud, en el Hospital III EsSalud – Puno 2020-2021, se procede:

4.1.2. Descripción de los Valores de Saturación de Oxígeno (SpO₂)

Tabla 4.

Saturación de Oxígeno (SpO₂) promedio y valores de SpO₂ en la Admisión Hospitalaria

SpO ₂ Promedio	Clasificación	SpO ₂ Promedio	Pacientes	%
0,64% ± 5,079 (70-93) ⁺	Normal	86,49% ± 1,84 (84-93) ⁺	35	30,2
	Hipoxemia Leve	81,41% ± 1,14 (80-83) ⁺	37	31,9
	Hipoxemia moderada	77,68% ± 1,09 (76-79) ⁺	22	19
	Hipoxemia severa	73% ± 2,02 (70-75) ⁺	20	12,5

⁺: Valores mínimos y máximos de SpO₂

Fuente: Elaboración Propia

En la admisión hospitalaria, los pacientes COVID 19 a gran altitud geográfica, en el Hospital III EsSalud-Puno, presentaron valores de SpO₂ que oscilan entre 70-93% en la admisión hospitalaria, con un valor promedio de 80,64% ± 5,079, todos ellos a FiO₂ 0,21 (**tabla 4**).

En relación a la clasificación de los valores de SpO₂ en la admisión hospitalaria, el 31,9% de pacientes presentó hipoxemia leve, con valores que oscilan entre 80% a 83%, y un valor promedio de 81,41% ± 1,14; seguido en frecuencia de pacientes con valores normales de SpO₂ (30,2%) con valores de 84% a 93% y un valor promedio de 86,49% ± 1,84. A continuación los pacientes presentaron hipoxemia moderada seguida de hipoxemia severa, en porcentajes 19% y 12,5% respectivamente y valores promedios de 77,68% ± 1,09 y 73% ± 2,02 respectivamente (**tabla 4**).

Con la finalidad de estudiar el segundo objetivo específico que detalla, identificar los valores de INL que presentaron en la admisión hospitalaria los pacientes COVID 19 a gran altitud, en el Hospital III EsSalud – Puno 2020-2021, se procede:

4.1.3. Descripción de los valores de Índice Neutrófilos Linfocitos (INL):

Tabla 5.

Valores promedios y niveles de Leucocitos, Neutrófilos y Linfocitos, en la admisión hospitalaria

Valores hematológicos	Promedio	Nivel	Pacientes	%
Leucocitos (células /mm ³)	8,33 x10 ³ ± 3,66 (3,31-20,5) ⁺	Leucopenia Normal Leucocitosis	5 80 31	4,3 69 26,7
Neutrófilos (células /mm ³)	6,6 x10 ³ ±3,49 (1,14-18,16) ⁺	Neutropenia Normal Neutrofilia	1 77 38	0,9 66,4 32,8
Linfocitos (células /mm ³)	1,18 x10 ³ ± 0,52 (0,32- 2,96) ⁺	Linfopenia Normal	77 39	64,6 33,6

Valores mínimos y máximos.

Fuente: Elaboración Propia

En la admisión hospitalaria, los pacientes COVID 19 a gran altitud geográfica, en el Hospital III EsSalud-Puno, se observa un valor promedio de leucocitos de en 8, x10³ células/ mm³ ± 3,66, con un valor mínimo de 3,31x10³ células/ mm³ y un valor máximo de 20,5x10³ células/ mm³. Respecto a los valores de neutrófilos, se obtuvo un promedio de 6,6 x10³ células/ mm³ ±3,49, y valores

que oscilan entre $1,14 \times 10^3$ células/ mm^3 y $18,16 \times 10^3$ células/ mm^3 . Finalmente, los pacientes presentaron valores de linfocitos entre $0,32 \times 10^3$ células/ mm^3 y $2,96 \times 10^3$ células/ mm^3 , con un valor promedio de $1,18 \times 10^3$ células/ $\text{mm}^3 \pm 0,52$ (**tabla 5**).

Acerca de los valores leucocitarios en el hemograma, los pacientes COVID 19 a gran altitud geográfica, admitidos en el Hospital III EsSalud-Puno, presentaron en su mayoría (69%) valores de Leucocitos normales, mientras que el 26,7% presentaron leucocitosis, por otro lado, el 66,4% de pacientes evidenció neutrófilos en rango normal, sin embargo el 32,8% presentaron neutrofilia; además la mayoría de pacientes presentó linfopenia (64,6 %) y ninguno presentó linfocitosis, en la admisión hospitalaria (**tabla 5**).

Tabla 6.

Valor promedio y clasificación del Índice Neutrófilo Linfocitos (INL) en la admisión hospitalaria

INL Promedio	Nivel	INL Promedio	Pacientes	%
$7,036 \pm 5,37$ (1,29-32) ⁺	Normal	$2,22 \pm 0,44$ (1,29-2,90) ⁺	30	25,9
	Alterado	$4,02 \pm 0,64$ (3,04-4,90) ⁺	27	23,3
	Estrés Leve	$7,05 \pm 1,26$ (5,02-8,60) ⁺	26	22,4
	Estrés Moderado	$12,52 \pm 2,9$ (9,11-17,86) ⁺	29	25
	Estrés Severo	$23,68 \pm 5,72$ (19,8-32) ⁺	4	3,4

⁺:Valores mínimos y máximos.

Fuente: Elaboración Propia



Los pacientes COVID 19 a gran altitud geográfica, en el Hospital III EsSalud-Puno, a partir del hemograma tomado en la admisión hospitalaria, presentaron valores de INL que oscilan entre 1,29 y 32, con un valor promedio de INL en $7,036 \pm 5,37$; por otro lado, el 25,9% de pacientes presentaron valores normales de INL, que oscilan entre 1,29-2,90 y n un valor promedio de $2,22 \pm 0,44$; seguido del porcentaje de pacientes que presentaron valores de INL asociados a estrés moderado (25%) con un INL promedio de $12,52 \pm 2,9$ y valores que oscilan entre 9,11-17,86. A continuación el porcentaje de pacientes con valores de INL por encima de 3 indicadores de “alteración” con valores entre 3,04-4,90 y que representaron el 23,3%, y los pacientes que presentaron un valor de INL indicador de estrés leve (22,4%), mientras que los pacientes que presentaron valores de INL asociados a estrés severo sólo fueron 4 pacientes, representando el 3,4% (**Tabla 6**).

4.1.4. Análisis de la correlación entre Saturación de Oxígeno (SpO₂) e Índice Neutrófilos Linfocitos (INL)

Tabla 7.

Cálculo de la Correlación entre SpO₂ e INL

Variable	Prueba de Normalidad de Kolmogórov-Smirnov		Cálculo de Correlación Rho Spearman	
	SpO ₂	Estadístico	0,081	Coeficiente
p- valor		0,061		
¿Normalidad?		SI	Valor p	0,786
INL	Estadístico	0,165	Correlación	No significativa
	p-valor	<,001		
	¿Normalidad?	NO		

SpO₂: Saturación de Oxígeno

INL: Índice Neutrófilos Linfocitos

Fuente: Elaboración Propia

Para determinar la correlación entre los valores de SpO₂ e INL, en los pacientes COVID 19 a gran altitud geográfica, admitidos en el Hospital III EsSalud-Puno, primero se procedió a la evaluación de la normalidad de la distribución de las variables. Los valores de SpO₂ presentaron una distribución normal con un p- valor de 0,061 ($p > 0,05$). Mientras que los valores de INL, presentaron una distribución no normal con un p valor de $< 0,001$ ($p < 0,05$). Por lo expuesto, se realizó el cálculo de una prueba no paramétrica, como el coeficiente rho de Spearman (**tabla 7**).

En cuánto al cálculo del coeficiente de correlación entre SpO₂ e INL en la Admisión Hospitalaria, el Coeficiente de Spearman fue de -0,026 indicando una tendencia mínima de disminución en una variable mientras la otra aumenta, pero

la magnitud es muy pequeña, sugiriendo una **una correlación negativa muy débil. Por otro lado, el valor de $p=0,786$** mayor al nivel de significancia ($p>0,05$), indica que no hay suficiente evidencia para rechazar la hipótesis nula de que no hay correlación entre las variables. Por consiguiente, **no se encontró correlación significativa entre SpO2 e INL en la admisión hospitalaria.**

Sin embargo, dado que en el cálculo del Coeficientes de Correlación, pudiese verse influenciado por las diferentes variables intervinientes de la población, se procedió al análisis de la Correlación entre SpO2 e INL según cada una de ellas:

4.1.4.1. Análisis de la correlación entre Saturación de Oxígeno (SpO2) e Índice Neutrófilos Linfocitos (INL) según características epidemiológicas

Tabla 8.

Correlación entre SpO2 e INL, según características epidemiológicas

	VALOR PROMEDIO		Rho de Spearman / Pearson	
	SpO2	INL	Coef.	p
Género				
Femenino	80,99± 5,57	5,53 ± 4,89	0,182	0,294
Masculino	79,83 ± 4,85	7,69±5,46	-0,164	0,144
Grupo Etario				
Adulto	80,68 ±5,05	7,17 ± 5,81	0,058	,580
Adulto Mayor	78,48 ± 5,29	6,50 ± 2,97	-,463*	,026
Comorbilidades				
Ausencia	80,9 ± 4,86	6,18 ± 4,45	-0,068	0,532
Presencia	79,63 ± 5,64	7,3 ± 4,56	0,056	0,768

Fuente: Elaboración propia



Según características epidemiológicas, se encontraron valores de SpO₂ promedio más bajos en varones $79,83\% \pm 4,85$, adultos mayores $78,48 \pm 5,29$ y pacientes con comorbilidades $79,63 \pm 5,64$. Por otro lado, se encontraron valores de INL promedio más altos en varones $7,69 \pm 5,46$, en adultos $7,17 \pm 5,81$ y pacientes con comorbilidades $7,3 \pm 4,56$.

En el cálculo del Coeficiente de Spearman en ambos géneros, luego de la prueba de normalidad (ANEXO 6), se encontró en mujeres el valor de $p=0,294$ ($p>0,05$) y $p=0,144$ ($p>0,05$) en varones; por consiguiente, no se encontró correlación estadísticamente significativa entre SpO₂ e INL, en varones y mujeres (**tabla 8**).

En la estimación del Coeficiente de Spearman en ambos grupos etarios, luego de la prueba de normalidad (ANEXO 6), se encontró en adultos un valor de $p=0,580$ ($p>0,05$) y $p=0,026$ ($p<0,05$) en adultos mayores; en consecuencia, sólo se encontró correlación negativa moderada ($-0,463$) y significativa ($p<0,05$) entre SpO₂ e INL, en adultos mayores en la Admisión Hospitalaria (**tabla 8**).

La estimación del Coeficiente de Spearman en pacientes sin y con comorbilidades, luego de la prueba de normalidad (ANEXO 6), demostró un valor de $p=0,532$ ($p>0,05$) en pacientes sin comorbilidades, mientras $p=0,768$ ($p>0,05$) en pacientes con comorbilidades, por consiguiente, no se encontró correlación estadísticamente significativa entre SpO₂ e INL, en pacientes sin y con comorbilidades (**tabla 8**).

4.1.4.2. Análisis de la correlación entre Saturación de Oxígeno (SpO₂) e Índice Neutrófilos Linfocitos (INL) según características clínicas

Tabla 9.

Correlación entre SpO₂ e INL, según características clínicas

	Valor Promedio		Rho de Spearman / Pearson	
	SpO ₂	INL	Coef.	p
Tiempo de Enfermedad				
< 1 semana	81,98 ± 5,09	6,58 ± 5,79	0,064	0,613
>1 Semana	80,21± 5,09	7,59 ± 4,79	-0,124*	0,038
Medicación previa				
SI	79,38 ± 5,33	7,53±5,11	-0,015	0,903
NO	80,82 ± 4,92	6,69 ± 5,55	-0,016	0,915
Grado de Severidad				
Moderado	82,96 ± 3,67	6,46 ± 4,92	0,136	0,232
Grave	77,71 ± 1,97	7,93 ± 7,26	0,507	0,054
Crítico	73 ± 3,99	8,51 ± 5,24	-0,291	0,021
Condición de Egreso				
Vivo	81± 5,07	6,55 ± 5,31	0,061	0,542
Fallecido	77,53 ± 4,1	10,23 ± 4,73	-0,138	0,624

Fuente: Elaboración propia

Según características clínicas, se encontraron valores de SpO₂ promedio más bajos en pacientes con tiempo de enfermedad mayor a una semana 80,21% ± 5,09, pacientes que consumieron medicación previa 79,38%±5,33, pacientes que desarrollaron COVID 19 grave y crítico con 77,71%±1,97 y 73%±3,99 respectivamente, además de pacientes que



fallecieron en $77,53\% \pm 4,1$. Por otro lado, se encontraron valores de INL promedio más altos en pacientes con tiempo de enfermedad mayor a una semana $7,59 \pm 4,79$; pacientes que consumieron medicación previa $7,53 \pm 5,11$, pacientes que desarrollaron COVID 19 grave y crítico con $7,93 \pm 7,26$ y $8,51 \pm 5,24$ respectivamente, además de pacientes que fallecieron con valor promedio de INL en $10,23 \pm 4,73$.

En el cálculo del Coeficiente de Spearman en los pacientes con tiempo de enfermedad menor a una semana, y Coeficiente de Pearson en pacientes con tiempo de enfermedad mayor a una semana, luego de la prueba de normalidad (ANEXO 6), se obtuvo $p=0,613$ ($p>0,05$) y $p=0,038$ ($p>0,05$) respectivamente; por consiguiente, sólo se encontró correlación negativa ($-0,124$) muy débil y significativa ($p<0,05$) entre SpO2 e INL, en pacientes COVID 19 con tiempo de enfermedad previo mayor a una semana previa a la admisión hospitalaria (**tabla 9**).

En la estimación del Coeficiente de Spearman en pacientes que consumieron o no medicación previa, luego de la prueba de normalidad (ANEXO 6), se obtuvo $p=0,915$ ($p>0,05$) en el primer grupo y $p=0,902$ ($p>0,05$) en el segundo, por consiguiente, no se encontró correlación estadísticamente significativa entre SpO2 e INL, en pacientes que consumieron o no medicación previa (**tabla 9**).

La estimación del Coeficiente de Spearman en COVID 19 moderado $p=0,232$ ($p>0,05$) y grave $p=0,054$ ($p>0,05$) y el Coeficiente de Pearson en COVID 19 crítico $p=0,201$ ($p>0,05$), luego de la prueba de normalidad (ANEXO 6), en consecuencia, no se encontró correlación



estadísticamente significativa entre SpO2 e INL, según diferente severidad en la Admisión Hospitalaria (**tabla 9**).

Se calculó el Coeficiente de Spearman para pacientes no fallecidos y fallecidos, luego de la prueba de normalidad (ANEXO 6), se obtuvo $p=0,542$ ($p>0,05$) en los pacientes que sobrevivieron y $p=0,624$ ($p>0,05$) en consecuencia, no se encontró correlación estadísticamente significativa entre SpO2 e INL, según condición de egreso (**tabla 9**).



4.2. DISCUSIÓN

En el presente trabajo, para determinar la correlación entre los valores de Saturación de Oxígeno (SpO₂) e Índice Neutrófilos Linfocitos (INL), en la admisión hospitalaria en pacientes COVID 19 a gran altitud geográfica, en el Hospital III EsSalud – Puno 2020-2021; a partir de una población de 116 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión, se describieron los valores de SpO₂ e INL de forma general, así como por características epidemiológicas y clínicas de la población. En la admisión hospitalaria, los valores de SpO₂ e INL, sólo evidenciaron una correlación negativa significativa moderada en adultos mayores y una correlación negativa significativa muy débil en pacientes con tiempo de enfermedad mayor a una semana.

4.2.1. Valores de SpO₂

De forma general en la admisión hospitalaria (**tabla 4**), los pacientes presentaron una SpO₂ media de 80,64% \pm 5,079 a FiO₂ ambiental, resultado que es menor al valor representativo de SpO₂ de 95% encontrada por Ayala P.(34), a nivel del mar, debido a la diferencia de la presión barométrica por las diferencias de altitud geográfica. Por otro lado, el 31,9% de los pacientes presentaron valores de SpO₂ indicadores de hipoxemia leve con un valor promedio de 81,41% \pm 1,1 (**tabla 4**); mientras que el 30,2% de pacientes presentaron valores de SpO₂ en rango normal, con un valor promedio de 86,49% \pm 1,84, la predominancia de hipoxia leve y SpO₂ normal, en los pacientes podría explicarse por el efecto de la hipoxia hipobárica ambiental en la regulación de ACE2, la menor replicación viral y por ende desarrollo de la enfermedad en población de altitud geográfica sostenida por Zubieta N, et al, (51). El valor promedio de SpO₂ normal presentado en este estudio, dado que se encuentra en pacientes con diagnóstico de COVID



19, es menor al valor de 92% mencionado por la literatura a 3048 msnm (56) y el valor encontrado por Janampa S. (55) de $95,3\% \pm 2,055$ en la ciudad de Arequipa a 2500 msnm en el que se consideraron pacientes ambulatorios mayores de 18 años sin patología cardiorrespiratoria, por lo que no podría ser comparado con el presente.

4.2.2. Valores de INL

En el hemograma de ingreso (**tabla 5**), se encontró un valor promedio de leucocitos de $8,33 \times 10^3$ células /mm³ (3,31 – 20,5) ; cifras superiores a la media encontrada por Liao D, et al (68) de $5,89 \times 10^3$ células /mm³ (4,40-8,27) en un estudio realizado a nivel del mar; además, en el presente estudio la mayoría de los pacientes (69%) presentaron leucocitos en rango normal (**tabla 5**), seguido de leucocitosis en 26,7%, coincidiendo con los resultados de Fuentes R. (23) quien encontró leucocitos normales en 67, 6% seguido de leucocitos 27% en un estudio realizado en población de altura y contrastando con la literatura que sostiene la presencia de leucocitosis o leucopenia en pacientes COVID 19 (66,67) y los resultados de Huang C, et al (69), que encontró predominantemente leucopenia, en un estudio realizado a nivel del mar.

En cuanto a los valores de Neutrófilos, los pacientes presentaron en el hemograma de ingreso hospitalario (**tabla 5**) un valor promedio de $6,6 \times 10^3$ células /mm³ (1,14-18,16); cifras superiores a la media encontrada por Liao D, et al (68) de $4,19 \times 10^3$ células /mm³ (2,71-6,37) en un estudio realizado a nivel del mar. Además, la mayoría de los pacientes (66,4%) presentaron valores normales de Neutrófilos (**tabla 5**), seguido de pacientes con neutrofilia en 32,8%, difiriendo los estudios de Huang et al (69) y Tarazona G. (24), que encontró neutrofilia en



63,9%, ambos estudios a nivel del mar además de la literatura un mayor porcentaje de neutrofilia en los pacientes COVID 19 (66,67) ; pero coincidiendo con Fuentes R(93), a gran altitud geográfica que evidenció valores normales de Neutrófilos en 67,6% seguido de neutrofilia en el 27%.

Respecto a los valores de Linfocitos, los pacientes presentaron en el hemograma de ingreso hospitalario (**tabla 5**) un valor promedio de $1,18 \times 10^3$ células /mm³ (0,32-2,96); cifras superiores a la media encontrada por Liao D, et al (68). de $0,95 \times 10^3$ células /mm³ (0,59 – 1,47) en un estudio realizado a nivel del mar. Por otro lado, se evidenció que la mayoría de pacientes presentó linfopenia (64,6%) y el 33,6% de pacientes presentó valores normales de linfocitos, y ningún paciente presentó linfocitosis, concordando con los resultados de Liu J, et al (6), que encontró que el hemograma inicial mostró linfopenia en $< 1,0 \times 10^3$ células /mm³ en el 69,6% de los casos, Tarazona G. (24) que encontró linfopenia en el 50% de sus pacientes ambos estudios a nivel del mar, y Fuentes R (93), a gran altitud geográfica, en el que ningún paciente presentó linfocitosis, pero que sin embargo evidenció linfopenia en sólo el 27% y valores normales en el 73%, debido a que fue un estudio en pacientes ambulatorios.

Respecto a los valores de INL (**Tabla 6**), el hemograma de ingreso evidenció un valor promedio de $7,036 \pm 5,37$; por otro lado, la mayoría de pacientes presentaron valores de INL normales (INL: 1-3) en un 25,9% , mientras que el resto de pacientes (74,1%), presentaron valores de $INL > 3$, asociados a severidad y letalidad por COVID-19, descritos por diversos autores en COVID 19 que han sido probados en la altura (79) ; como en estudios a nivel del mar como los de Liu J, et al(6) en cuyo estudio valores de $INL \geq 3,13$ y edad mayor a 50



años se asociaron a enfermedad crítica en un 50%, además de Basbus L, et al (7) en cuyo estudio el valor de $INL \geq 3$ se observó en los pacientes que fallecieron, por otro lado, Yang A, et al (8) en cuyo estudio valores de INL superiores a 3,3 se asociaron a resultados desfavorables, Carreras M, et al (21) en cuyo estudio un $INL \geq 3$ es asoció a mayor mortalidad y Alvarez J. (26) que encontró un valor de $INL \geq 3,387$ como punto de cohorte para definir mortalidad en población de altura. Sin embargo, a pesar de estas cifras, en el presente estudio, el 68,1% de pacientes presentó COVID 19 moderado y sólo el 12,9% de pacientes falleció, hecho que podría ser explicado por el efecto protector de la hipoxia en la altura, como sostienen diversos estudios (51).

4.2.3. Valores de SpO2 e INL según características clínico-epidemiológicas

4.2.3.1. Género

El 69,8% de pacientes admitidos a hospitalizarse fueron varones, frente a un 30,2% representado por mujeres (**tabla 3**), evento que podría explicarse por la acción de la testosterona en el incremento de niveles de ACE2 y TMPRSS2, favoreciendo la infección de las células por el SARS-CoV-2(94). El predominio masculino, coincide con el estudio en población de altura de Lazo A, et al (95) en cuyo estudio los varones representaron el 62,36%, además de estudios a nivel del mar (6–8,18,19,21,22,25,32,34,39,53), sin embargo, difiere con Fuentes R. (93) en un estudio a 2335 msnm, en el que predominó el género femenino pero en pacientes no críticos (54,1%), Además, el valor promedio de SpO2 en mujeres fue de $80,99\% \pm 5,57$ mayor al valor promedio en varones de $79,83\% \pm 4,85$ (**tabla 8**) evento que podría sustentarse por el efecto

protector de la progesterona y el estradiol frente a la hipoxia, como evidenció Trompetero A, et al (96), en su estudio en el que a diferentes altitudes geográficas, las mujeres presentaron mayor SpO2 promedio. Por otro lado, los varones presentaron un valor promedio INL de $7,69 \pm 5,46$ mayor al promedio en mujeres de $5,53 \pm 4,89$, evento que podría explicarse debido a que el sexo masculino se asocia a una menor respuesta inmunológica y mayor susceptibilidad a las infecciones, como COVID 19, como menciona Takahashi T. et al (97),

4.2.3.2. Edad

La mayoría (80,2%) de pacientes fueron adultos (30 a 59 años) (**tabla 3**), predominancia que coincide con los encontrados en población de altitud geográfica por Lazo A, et al. (95) y Fuentes R (93), y población a nivel del mar (7,18,19,21,22,25,32,34). Por otro lado, se encontró en adultos mayores (60 a 70 años) una media de SpO2 de $78,48\% \pm 5,29$ menor al encontrado en adultos de 30 a 59 años de $80,68\% \pm 5,05$ (**tabla 8**), el menor valor de SpO2 con el aumento de la edad, fue evidenciado también por Aza R, et al (98) en pacientes COVID 19 ambulatorios a gran altitud geográfica, que encontró una SpO2 promedio de 84,5%, pero en pacientes COVID 19 ambulatorios. Además, en los adultos mayores se encontró un valor de INL promedio en $6,50 \pm 2,97$ en adultos mayores, menor a la cifra de $7,17 \pm 5,81$ en adultos (**tabla 8**). El menor promedio de SpO2 en este grupo etario puede explicarse por el envejecimiento del sistema respiratorio y una inhibición de la vía antioxidante NRF2 por COVID 19 que se acentúa más con la edad y condiciona el progreso a una

condición grave (11,38), además de la inmunosenescencia de la respuesta del IFN1 que conduce a una respuesta TCD8⁺ deficiente, una disminución proporcional de células T y mayor vulnerabilidad al SARS-CoV-2, que se reflejaría en valores más bajos de INL según lo mencionado por la literatura (99,100).

4.2.3.3. Comorbilidades

Refirieron poseer comorbilidades el 25,9% de los pacientes (**tabla 3**), con una predominancia de obesidad en el 8,6% de los pacientes, seguido de diabetes en 6%, concordando con los resultados de Lazo et al. (95) en población de altura y a nivel del mar con Mejía F., et al (32), Ayala P.(34), pero difiriendo de la literatura internacional que refiere mayor asociación con hipertensión arterial y diabetes mellitus (6,8,19), lo que también se encontró en el estudio de Fuentes R (93) en población de altura.

Además, los pacientes con comorbilidades, presentaron un valor promedio de SpO₂ de 79,63% ± 5,64 menor al presentado por pacientes sin comorbilidades de 80,9% ± 4,86. Mientras que el valor promedio de INL de 7,3± 4,56 fue mayor en el primer grupo (**tabla 8**). Eventos que podrían explicarse debido a que en este estudio los pacientes presentaron obesidad (8,6%), que condiciona un estado proinflamatorio crónico, mayor expresión de ACE2 y respuesta de estrés oxidativo excesiva según la literatura, además en el estudio de Cai Q, et al (101), los pacientes con obesidad presentaron 1,84 veces más probabilidades de desarrollar COVID 19 grave. Seguidamente, se encontraron diabetes mellitus (6%) e hipertensión arterial (4,3%), patologías que cursan con disfunción

endotelial, además de deterioro del sistema Inmune por la hiperglicemia, que se ha asociado a desarrollo de cuadros más severos (39,102,103).

4.2.3.4. Tiempo de Enfermedad

El 55,2% de pacientes presentó un cuadro clínico menor a 7 días frente a 44,8% de pacientes que presentaron un cuadro clínico mayor a 1 semana (**tabla 3**), resultados que coincide con Fuentes R (93) en altitud geográfica, que obtuvo una media de 8,84 días y con Mejía F., et al (32) a nivel del mar, en cuyo estudio los pacientes presentaron una mediana de 7 días. Por otro lado, se encontró un menor valor de SpO₂ promedio de 80,21% ± 5,09 y un mayor valor de INL promedio de 7,59 ± 4,79 en pacientes con tiempo de enfermedad mayor a una semana, que podría explicarse por la posibilidad de desarrollo de neumonía con hipoxemia a partir del 6° (104) y además el incremento en la relación neutrófilo/linfocito, en los días 7 y 9, explicado por la neutrofilia y la linfopenia como parte de la evolución clínica y tiempo de la enfermedad por COVID 19 (4).

4.2.3.5. Medicación Previa

El 41,4% de pacientes refirieron la administración de medicación para COVID 19 (**tabla 3**) y el 32,8% de pacientes consumió 2 o más combinaciones de medicamentos entre Antibióticos, AINES, anticoagulantes, corticoides, antiparasitarios, antiagregantes plaquetarios, y sintomáticos (**figura 9**), difiriendo de los estudios a nivel del mar de Ayala P. (34) y Liu J, et al. (6), que no refirieron combinaciones entre medicamentos. En los pacientes que recibieron medicación previa, se

encontró un menor valor promedio de SpO₂ en 79,38% ± 5,33 y un mayor INL promedio en 7,53±5,11 (**tabla 9**). Lo que podría explicarse debido a que, en el presente estudio el 9,6% consumieron corticoides y según la literatura, el consumo de glucocorticoides, incrementa el recuento de neutrófilos mientras que disminuye el de los linfocitos, incrementando las cifras de INL (73), además se ha sostenido que el uso de corticoides en fases iniciales de la infección por SARS- CoV-2, se asocia al desarrollo de COVID 19 grave(105)

4.2.3.6. Severidad COVID-19

El 68,1% de pacientes desarrolló COVID 19 moderado, el 13,8% grave y el 18,1% crítico e ingresaron a UCI (**tabla 3**), coincidiendo con la literatura, que refiere un desarrollo de COVID 19 grave o crítico en un 20% (38) y el estudio Fu J. et al.(19) a nivel del mar, que evidenció un porcentaje similar en pacientes con COVID 19 crítico y grave. Difiriendo del estudio de Rojo C, (22) quien a nivel del mar, encontró un ingreso a UCI en el 7% de su población, sin embargo en su estudio se excluyó a pacientes que presentaran al momento de ingresar un diagnóstico de SDRA (200 mm Hg < PaO₂/FIO₂ ≤ 300 mm Hg), y el estudio de Mejia F, et al (32) también a nivel del mar, en el que el ingreso a UCI fue del 10,2%, esta diferencia podría deberse a la diferencia en la temporalidad en que fueron tomados los datos.

En cuanto a la SpO₂ promedio, respecto al grado de severidad (**tabla 9**), los pacientes que desarrollaron COVID 19 grave y crítico, presentaron los valores de SpO₂ en promedio más bajos, 77,71% ± 1,97 y



73% \pm 3,99 respectivamente, y los valores de INL promedio más altos de 7,93 \pm 7,26 y 8,51 \pm 5,24 respectivamente. Eventos que concuerdan con la literatura respecto al desarrollo del estado hiperinflamatorio o “Tormenta de Citocinas” o el Síndrome de Activación Macrofágica (MAS), provocando una masiva migración de células inflamatorias al tejido pulmonar, edema pulmonar, síndrome de Distrés Respiratorio (SDRA), fallo multiorgánico y muerte(38). Por otro lado, en el estudio de Liu J, et al (6) el incremento de INL \geq 3,13 se asoció a desarrollo de enfermedad crítica, Fu J, et al(19) en otro estudio distinguió casos moderados de severos en base al aumento progresivo del valor de INL, y Basbus L, et al (7), evidenció una asociación entre valores altos de INL \geq 3 y enfermedad grave.

4.2.3.7. Condición de Egreso

Finalmente, la mayoría de pacientes (87,1%) sobrevivieron coincidiendo con estudios a nivel del mar (21,22) y el estudio multirregional en población de altura de Pacheco P (53) en el que el 96,1% de pacientes no fallecieron, difiriendo con Mejía et al.(32) a nivel del mar, en el que la mortalidad ascendió a 49,59%.

En los pacientes sobrevivientes (vivos), se encontró una SpO₂ promedio de 81% \pm 5,07 mayor a la SpO₂ en fallecidos de 77, 53% \pm 4,1; esta diferencia entre los valores concuerdan con los datos obtenidos por Mejía F, et al (32), a nivel del mar, en cuyo estudio, el valor de SatO₂ tomada en la admisión del paciente en el grupo de los fallecidos era significativamente menor en comparación al grupo de los sobrevivientes

(78% vs 91%). En cuanto al valor de INL, en pacientes fallecidos se encontró un valor promedio de $10,23 \pm 4,73$ mayor a los pacientes que sobrevivieron de $6,55 \pm 5,31$, resultados que concuerdan con los diversos estudios que indican que valores más altos de INL, por encima de 3 se asociaron a mortalidad por COVID 19 (21,26).

4.2.4. Correlación entre SpO2 e INL

El cálculo de la correlación entre los valores de SpO2 e INL en la admisión hospitalaria, se realizó mediante la prueba no paramétrica de Spearman que analiza tendencias de aumento o disminución, no necesariamente lineales, puesto que en la prueba de la normalidad de Kolmogorov Smirnov, los valores de INL demostraron distribución no normal, obteniéndose un coeficiente de $-0,026$ con un valor de $p=0,786$ ($p>0,05$), que indica una correlación negativa muy débil y estadísticamente no significativa entre SpO2 e INL en la admisión hospitalaria, en los 116 pacientes que participaron en el presente estudio (**tabla 8**). Indicando una tendencia mínima de disminución de la SpO2 mientras que el INL aumenta, pero que no hay suficiente evidencia para rechazar la hipótesis nula de que no hay correlación entre las variables.

Por lo que se **acepta la hipótesis estadística nula** que menciona que no existe fuerte grado de correlación negativo, entre los valores de saturación de oxígeno e índice Neutrófilos Linfocitos en la admisión hospitalaria en pacientes COVID 19 a gran altitud geográfica, en el Hospital III EsSalud – Puno 2020-2021y se **rechaza la hipótesis de investigación**, que sostiene la existencia de un fuerte grado de correlación negativo, entre los valores de saturación de oxígeno e



índice Neutrófilos Linfocitos en la admisión hospitalaria en pacientes COVID 19 a gran altitud geográfica, en el Hospital III EsSalud – Puno 2020-2021.

Es decir, que en la población en general que participó en el estudio, la disminución de los valores de SpO₂ que presentaron los pacientes en la admisión hospitalaria no se asociaron al aumento de las cifras de INL en la admisión hospitalaria, o viceversa. Este evento podría explicarse debido a que, en el análisis de cada variable, el 60,2% de pacientes presentaron hipoxemia leve y valores de SpO₂ normal, mientras que en el caso de los valores de INL, el 74,1% de pacientes presentaron valores de INL > 3 , asociados a severidad y letalidad por COVID-19 (6–8,21,26).

Este resultado, concordaría con las recomendaciones de diferentes sociedades, respecto a que la pulsioximetría podría estar indicada, en la estratificación del riesgo y en el control de la evolución de los pacientes con COVID-19 sin necesidad de ingreso hospitalario, que no se encuentran en fases graves de la enfermedad y con valores de SpO₂ por encima del 90% (11,106)

Por otro lado, el espectro clínico y laboratorial de la COVID 19, según la literatura, varía respecto al género, grupo etario, presencia de comorbilidades, tiempo de enfermedad, medicación previa, diferente grado de severidad de la enfermedad y la condición de egreso que pudieran modificar las cifras de SpO₂ por pulsioximetría y los valores de INL (11,73). Por este motivo, se realizó el cálculo de la correlación entre SpO₂ e INL según las características clínico-epidemiológicas de los pacientes.

En el análisis, en el cálculo del Coeficiente de Spearman se encontró correlación negativa moderada (-0,463) y significativa ($p < 0,05$) entre SpO₂ e



INL, en adultos mayores en la Admisión Hospitalaria (**tabla 8**) y en el cálculo de Coeficiente de Pearson se encontró correlación negativa (-0,124) muy débil y significativa ($p < 0,05$) entre SpO₂ e INL, en pacientes COVID 19 con tiempo de enfermedad previo mayor a una semana previa a la admisión hospitalaria (**tabla 9**). Es decir, sólo se evidenció una tendencia de disminución de la SpO₂ mientras que el INL aumenta, de manera significativa al 95% de confianza en estos dos grupos de pacientes.

Estos evento podría explicarse debido a que con la edad mayor a 60 años (adultos mayores) se produce el deterioro del sistema inmune provocado por el envejecimiento, que se acelera a partir de los 70 a 75 años, caracterizándose por una linfopenia por involución tímica, y disminución de la capacidad quimiotáctica de los neutrófilos (107), los mismos que pueden experimentar una disminución en su número (108), lo que ocasionaría que en la COVID 19, estas alteraciones pudieran condicionar valores más altos de INL, por la linfopenia por la infección y por la edad, acorde a valores de SpO₂ bajos, por la mayor severidad del cuadro.

Por otro lado, respecto al tiempo de enfermedad previa a la hospitalización, según la literatura los pacientes COVID 19, presentan un incremento en la relación neutrófilo/linfocito, en los días 7 y 9 (11,38), lo que coincide con el desarrollo de la neumonía a partir del 6 día (104).

La ausencia de correlación en los demás grupos de pacientes, podría explicarse debido a que si bien la medición de los valores de SpO₂ por pulsioximetría, es la mejor medida del suministro sistémico de oxígeno a los tejidos(59), y constituye junto a la frecuencia cardíaca, respiratoria, presión arterial y temperatura, parámetros esenciales en la evaluación del paciente, en la



práctica médica cotidiana (61); algunos estudios sostienen que la presencia de fiebre (temperatura mayor a 40°C) (11), que puede formar parte de la sintomatología COVID 19 y los niveles elevados de ferritina y dímero D (11) que se alteran en los pacientes con COVID 19 grave y crítico, que representan el 31,9% de los pacientes en el presente estudio (**tabla 3**), son factores que podrían modificar los resultados de la pulsioximetría, además la posición en la que se mide, temperatura de extremidades, el período de descanso previo a la medida de pulsioximetría, la edad, la obesidad e incluso la ansiedad del paciente, también pueden modificarlos (28).

Por otro lado, los valores de INL, al ser un marcador de inflamación subclínica, podría verse afectado por el consumo de corticoides que en el presente estudio representó el 9,6% de pacientes y el estado proinflamatorio crónico en pacientes con obesidad, diabetes mellitus e hipertensión arterial que representaron el 18,6% (**tabla 3**).



V. CONCLUSIONES

- En la admisión hospitalaria, los valores de Saturación de Oxígeno (SpO₂) e Índice Neutrófilos Linfocitos (INL), sólo presentaron una correlación negativa moderada (-0,463) y significativa (p=0,26) en adultos mayores y una correlación negativa muy débil (-0,124) y significativa (p= 0,038) en pacientes COVID 19 con tiempo de enfermedad previo mayor a una semana previa a la admisión hospitalaria. Es decir, sólo se evidenció una tendencia de disminución de los valores SpO₂ asociados a incremento en los valores de INL en la admisión hospitalaria, estadísticamente significativa en estos dos grupos de pacientes.
- En la admisión hospitalaria, los pacientes presentaron valores de SpO₂ que oscilan entre 70% a 93%, con un valor promedio de 80,64% ± 5,079. A su vez, el 31,9% de pacientes presentaron hipoxemia leve con un valor promedio de 81,41% ± 1,14; seguido del 30,2% de pacientes con valores de SpO₂ normales con un valor promedio de 86,49% ± 1,84. Además, se encontraron valores promedio de SpO₂ más bajos en varones con 79,63±5,64, adultos mayores con 78,48±5,29, pacientes con comorbilidades con 79,63±5,64, tiempo de enfermedad mayor a una semana 80,21% ± 5,09, pacientes que consumieron medicación previa 79,38%±5,33, pacientes que desarrollaron COVID 19 grave y crítico con 77,71%±1,97 y 73%±3,99 respectivamente, además de pacientes que fallecieron en 77,53%±4,1.
- Los pacientes COVID 19 a gran altitud geográfica en la admisión hospitalaria, presentaron valores promedios de leucocitos en $8,33 \times 10^3 \pm 3,66$, neutrófilos en $6,6 \times 10^3 \pm 3,49$ y linfocitos en $1,18 \times 10^3 \pm 0,52$. Además, el 69% presentaron valores normales de leucocitos, el 66,4% valores normales de neutrófilos y el 64,6% linfopenia. Por consiguiente, se encontró un valor promedio de INL de $7,036 \pm 5,37$



y el 74,1% presentó valores de INL mayores a 3, asociados a severidad y letalidad por COVID 19. Además, se encontraron valores promedios de INL más altos en varones con $7,69 \pm 5,46$; en adultos con $7,17 \pm 5,81$; pacientes con comorbilidades $7,3 \pm 4,56$; pacientes con tiempo de enfermedad mayor a una semana con $7,59 \pm 4,79$; pacientes que consumieron medicación previa con $7,53 \pm 5,11$, pacientes que desarrollaron COVID 19 grave y crítico con $7,93 \pm 7,26$ y $8,51 \pm 5,24$ respectivamente, además de pacientes que fallecieron con $10,23 \pm 4,73$.



VI. RECOMENDACIONES

- Al ministerio de salud y a la dirección regional de salud Puno: Se sugiere implementar los establecimientos de salud de diferentes niveles de atención, como parte de la preparación para futuras enfermedades pandémicas, en este sentido impulsar estudios que generen evidencia acerca de la utilización del pulsioxímetro como herramienta para la detección de hipoxemia y su eficacia en el monitoreo intrahospitalario de los pacientes, especialmente en población con exposición crónica a la hipoxia ambiental y de esta manera la formulación de protocolos y guías en población de altura, que puedan afianzar la toma de decisiones clínicas en los pacientes, en la práctica cotidiana.
- Al primer nivel de atención de salud: Se recomienda realizar educación y promoción de la salud, en la población sobre la importancia de incluir en la práctica diaria, el correcto lavado de manos y el uso apropiado de medidas de barrera no farmacológicas, como parte de las enseñanzas de la pandemia por COVID 19 y como preparación frente a futuros escenarios. Además, de capacitar a la comunidad acerca de la importancia de los estilos de vida saludable para la prevención de la obesidad, diabetes mellitus e hipertensión arterial, y los riesgos del consumo de medicamentos sin prescripción médica.
- A los profesionales de la salud: Exhortar en su práctica diaria, el correcto lavado de manos y el uso apropiado de medidas de barrera no farmacológicas enfatizados en la pandemia por COVID 19, además de prestar especial atención a la valoración del paciente COVID 19, considerando que las características clínico epidemiológicas que pudieran influir en la distinta presentación de la enfermedad, así como aquellas



que pudiesen modificar los valores de SpO₂ por pulsioximetría y las cifras de INL, como se aborda en este estudio.

- A los estudiantes de medicina, facultades de medicina e investigadores: Sugerir el emprender e impulsar estudios que generen evidencia acerca de los parámetros de normalidad clínicos y hematológicos, en población de altura, como los valores de SpO₂, marcadores hematológicos como el INL y otros biomarcadores como PCR, ferritina, dímero D y LDH, etc y de esta manera cerrar la brecha de información, que fue el gran obstáculo al cuál se enfrentaron los profesionales de salud durante la pandemia por COVID 19, puesto que los resultados que se evidenciaron en este estudio, como en los que se emprenderán, ayudarán a la realización de protocolos de respuestas a futuras pandemias.



VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. OMS. Declaración sobre la actualización de las definiciones de trabajo y del sistema de seguimiento de las variantes preocupantes y las variantes de interés del SARS-CoV-2 [Internet]. 2023 [cited 2023 May 24]. Available from: <https://www.who.int>
2. Organización de las Naciones Unidas. Las muertes por COVID-19 sumarían 15 millones entre 2020 y 2021 | Naciones Unidas. [cited 2023 Dec 11]; Available from: <https://www.un.org/es/desa/las-muertes-por-covid-19-sumarían-15-millones-entre-2020-y-2021>
3. MINSA. Sala Situacional COVID 19 [Internet]. 2023 [cited 2023 Sep 6]. Available from: https://covid19.minsa.gob.pe/sala_situacional.asp
4. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. J Hear Lung Transplant [Internet]. 2020 May 1 [cited 2023 Jun 23];39(5):407. Available from: </pmc/articles/PMC7118652/>
5. MINSA. Manejo de personas afectadas por COVID 19 en servicios de hospitalización [Internet]. 2022 [cited 2023 Jun 23]. Available from: [https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/2682760/Norma Técnica de Salud Nº 179-MINSA-DGIESP-2021.pdf?v=1641382696](https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/2682760/Norma_Técnica_de_Salud_Nº_179-MINSA-DGIESP-2021.pdf?v=1641382696)
6. Liu J, Liu Y, Xiang P, Pu L, Xiong H, Li C, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. J Transl Med [Internet]. 2020 May 20 [cited 2023 May 22];18(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32434518/>
7. Basbus L, Lapidus MI, Martingano I, Puga MC, Pollán J. Índice Neutrófilos Linfocitos como factor pronóstico de COVID 19. Med (Buenos Aires). 2020;80:31–6.
8. Yang AP, Liu J ping, Tao W qiang, Li H ming. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. Int Immunopharmacol. 2020 Jul 1;84.



9. Escobar Brandon. Variación del índice neutrófilo linfocito en pacientes con apendicitis aguda complicada y no complicada en el Hospital Antonio Lorena del Cusco, 2021. Repos UNSAAC [Internet]. 2022 [cited 2023 May 23]; Available from:
https://repositorio.unsaac.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12918/6647/253T20220191_TC.pdf?sequence=1&isAllowed=y
10. Diaz Anthony. Relación entre el Índice Neutrófilo- Linfocito y apendicitis aguda complicada en pacientes atendidos en una clínica privada en Arequipa en el ámbito del estado de emergencia por COVID-19 en el periodo 2020 – 2021. Repos UNSA [Internet]. 2022 [cited 2023 May 23]; Available from:
<https://repositorio.unsa.edu.pe/server/api/core/bitstreams/0d3a2903-8c41-431c-be40-52505254920a/content>
11. Serrano-Cumplido A, Trillo Calvo E, García Matarín L, del Río Herrero A, Gamir Ruiz FJ, Molina Escribano F, et al. Pulsioximetría: papel en el paciente COVID-19 domiciliario. Med Fam Semer [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2023 Nov 11];48(1):70–7. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-articulo-pulsioximetria-papel-el-paciente-covid-19-S1138359321000897>
12. Grajeda P. LA SATURACION DE OXIGENO SEGÚN LA ALTITUD DE UNA POBLACION ES IMPORTANTE COMO INDICADOR DE ALARMA EN PACIENTES CON COVID-19 - Red Canal Cusco. Red Canal Cusco [Internet]. 2020 [cited 2023 Dec 11]; Available from: <https://www.redcanalCUSCO.com/la-saturacion-de-oxigeno-segun-la-altitud-de-una-poblacion-es-importante-como-indicador-de-alarma-en-pacientes-con-covid-19/>
13. Kabir SA, Kabir SI, Sun R, Jafferbhoy S, Karim A. How to diagnose an acutely inflamed appendix; a systematic review of the latest evidence. Int J Surg. 2017 Apr 1;40:155–62.
14. Agramonte Burón OI, Agustín Armas Pérez BI. Leucocitosis con desviación izquierda en apendicitis aguda. Rev Arch Médico Camagüey [Internet]. 2016 [cited 2023 Jun 23];20(2):123–8. Available from:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-



02552016000200004&lng=es&nrm=iso&tlng=es

15. Hajibandeh S, Hajibandeh S, Hobbs N, Mansour M. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts acute appendicitis and distinguishes between complicated and uncomplicated appendicitis: A systematic review and meta-analysis. *Am J Surg* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2023 Jun 23];219(1):154–63. Available from: <http://www.americanjournalofsurgery.com/article/S0002961019301667/fulltext>
16. Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang HHX, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Infect*. 2020 Jul 1;81(1):e6–12.
17. Yessayan LT, Yee J, Frinak S, Szamosfalvi B. Online hemoglobin and oxygen saturation sensing during continuous renal replacement therapy with regional citrate anticoagulation. *ASAIO J* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2023 Jun 23];61(5):489–95. Available from: https://journals.lww.com/asaiojournal/Fulltext/2015/09000/Online_Hemoglobin_and_Oxygen_Saturation_Sensing.2.aspx
18. Velez Paez Jorge Luis. Predicción de la mortalidad con marcadores inmunológicos – inflamatorios y hematológicos en pacientes críticos con COVID 19 que habitan en la elevada altitud. . Repos UPCH. 2022;
19. Fu J, Kong J, Wang W, Wu M, Yao L, Wang Z, et al. The clinical implication of dynamic neutrophil to lymphocyte ratio and D-dimer in COVID-19: A retrospective study in Suzhou China. 2020 [cited 2023 May 22]; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.05.006>
20. Seyit M, Avci E, Nar R, Senol H, Yilmaz A, Ozen M, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio, lymphocyte to monocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio to predict the severity of COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2021 Feb 1;40:110–4.
21. Carreras M, Dasque C, Stolar M, Parodi MN, Barrios RN, Estramiana Y, et al. Importance of the neutrophil-lymphocyte ratio in its association with mortality in patients with COVID-19: Experience in a health center in Argentina. *Rev Chil infectología* [Internet]. 2021 [cited 2023 May 23];38(6):768–73. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-



10182021000600768&lng=en&nrm=iso&tlng=en

22. Rojo Fleming Camila. Repositorio UPCH. 2022 [cited 2023 May 23]. Valor predictivo del Ratio Neutrófilo/ Linfocito, ratio plaqueta/ linfocito y volumen plaquetario medio sobre la mortalidad de pacientes COVID 19 atendidos en el Hospital Cayetano Heredia. Perú. Available from: https://repositorio.upch.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12866/11513/Valor_Rojo_Fleming_Camila.pdf?sequence=1&isAllowed=y
23. Fuentes Gonzalo. Perfil clínico de pacientes con COVID-19 no crítico hospitalizados en un hospital de referencia de Arequipa. Repos UNSA [Internet]. 2021 [cited 2023 May 23]; Available from: <https://repositorio.unsa.edu.pe/server/api/core/bitstreams/81545044-5373-4885-ab47-1e9a65d7dff0/content>
24. Tarazona Gianella. Repositorio UNMSM. 2022 [cited 2023 May 23]. Alteración de biomarcadores en pacientes ambulatorios con COVID 19 en una institución de salud privada durante el 2020 – 2021. Available from: https://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12672/18038/Tarazona_vg.pdf?sequence=1&isAllowed=y
25. Alberti Stefany. Repositorio UNMSM. 2022 [cited 2023 May 23]. Biomarcadores y factores de riesgo asociados a severidad moderada comparados con los de severidad leve en diagnósticos de COVID-19 de pacientes del policlínico Gamma Médica durante junio-noviembre del 2020 . Available from: https://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12672/19190/Alberti_n_s.pdf?sequence=1&isAllowed=y
26. Alvarez L. Valor predictivo del índice Neutrófilos/linfocitos y riesgo de mortalidad en pacientes COVID 19 del Hospital III EsSalud Puno 2020. Repos UCV [Internet]. 2020 [cited 2023 May 23]; Available from: https://repositorio.ucv.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12692/65370/Alvarez_JL_N-SD.pdf?sequence=1&isAllowed=y
27. Okuhama A, Ishikane M, Hotta M, Sato L, Akiyama Y, Morioka S, et al. Clinical and radiological findings of silent hypoxia among COVID-19 patients. J Infect



- Chemother [Internet]. 2021 [cited 2023 May 22];27:1341–321. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2021.07.002>
28. Harland N, Greaves J, Fuller E. COVID-19—The impact of variable and “low normal” pulse oximetry scores on Oximetry@Home services and clinical pathways: Confounding variables? *Nurs Open* [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2023 May 22];9(4):1980. Available from: [/pmc/articles/PMC8441634/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34412752/)
 29. Mbbch A, Clarke JM, Alboksmaty A, Beaney T, Elkin S, Clarke JM, et al. Effectiveness and safety of pulse oximetry in remote patient monitoring of patients with COVID-19: a systematic review. *www.thelancet.com/digital-health* [Internet]. 2022 [cited 2023 May 23];4. Available from: www.thelancet.com/digital-health
 30. Xu W, Li C, Chen Y, Duan H, Diao L, Yang X, et al. [Comparison of pulse oxygen saturation/fraction of inhaled oxygen and arterial partial pressure of oxygen/fraction of inhaled oxygen in the assessment of oxygenation in acute respiratory distress syndrome patients at different high altitudes in Yunnan Province]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2023 May 23];33(7):826–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34412752/>
 31. Catoire P, Tellier E, de la Rivière C, Beauvieux MC, Valdenaire G, Galinski M, et al. Assessment of the SpO₂/FiO₂ ratio as a tool for hypoxemia screening in the emergency department. *Am J Emerg Med*. 2021 Jun 1;44:116–20.
 32. Mejía Fernando, Medina Carlos, Cornejo Enrique, Morello Enrique, Vásquez Sergio, Alave Jorge, et al. *Revista Scielo*. 2020 [cited 2023 May 23]. Características clínicas y factores asociados a mortalidad en pacientes adultos hospitalizados por COVID-19 en un hospital público de Lima, Perú. 2020. Available from: https://researchonline.lshtm.ac.uk/id/eprint/4664503/8/Mejia_etal_2020_Clinical-features-and-prognostic-factors.pdf
 33. Gutiérrez-López D, Gustavo Obando-Pereda ^a. Uso de pulsioxímetro comercial para el diagnóstico temprano del COVID-19 en casa. *Rev*



- Médica Basadrina 2022, Vol 16, Pages 59-65 [Internet]. 2022 Sep 2 [cited 2023 May 23];16(1):59-65. Available from: <https://www.scilit.net/article/8b10bf2c8adeafdf9e16d68f3a1a36c2>
34. Ayala Victor. Repositorio UNMSM. 2022 [cited 2023 May 23]. Evolución de factores de riesgo para mortalidad por COVID 19 durante las dos olas pandémicas en adultos hospitalizados en la Clínica Internacional - Lima. . Available from: https://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12672/18089/Ayala_pv.pdf?sequence=1&isAllowed=y
35. Pastrian-Soto G. Bases Genéticas y Moleculares del COVID-19 (SARS-CoV-2). Mecanismos de Patogénesis y de Respuesta Inmune. Int J Odontostomatol [Internet]. 2020 Sep [cited 2023 Nov 8];14(3):331-7. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-381X2020000300331&lng=es&nrm=iso&tlng=es
36. Jaime AG, Gabriela AL. Artículos de Revisión Review Article SARS-CoV-2: estructura, replicación y mecanismos fisiopatológicos relacionados con COVID-19. Gac Med Bol [Internet]. 2020 [cited 2023 Nov 11];43(2). Available from: <https://doi.org/10.47993/gmb.v43i2.85>
37. Dabanch J. EMERGING SARS-COV-2. BASIC INFORMATION ABOUT EPIDEMIOLOGY, ORIGIN SOURCE, STRUCTURE AND PATHOGENICITY OF SARS-COV-2 FOR CLINICIANS. Rev Medica Clin Las Condes. 2021 Jan 1;32(1):14-9.
38. Sanz JM, Gómez Lahoz AM, Martín RO. Papel del sistema inmune en la infección por el SARS-CoV-2: inmunopatología de la COVID-19. Med - Programa Form Médica Contin Acreditado. 2021 May 1;13(33):1917-31.
39. Patiño M, Yaro C. Correlación entre los índices SpO₂/FiO₂ y PaO₂/FiO₂ en SDRA ocasionado por SARS-COV-2 en residentes de gran altitud del Hospital Nacional Ramiro Priale Priale, Huancayo 2020-2021. Repos Univ Cont. 2023;
40. Glowacka I, Bertram S, Müller MA, Allen P, Soilleux E, Pfefferle S, et al. Evidence that TMPRSS2 Activates the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Spike Protein for Membrane Fusion and Reduces Viral Control by the



- Humoral Immune Response. *J Virol* [Internet]. 2011 May [cited 2023 Nov 8];85(9):4122. Available from: [/pmc/articles/PMC3126222/](#)
41. Heurich A, Hofmann-Winkler H, Gierer S, Liepold T, Jahn O, Pöhlmann S. TMPRSS2 and ADAM17 cleave ACE2 differentially and only proteolysis by TMPRSS2 augments entry driven by the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein. *J Virol* [Internet]. 2014 Jan 15 [cited 2023 Nov 8];88(2):1293–307. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24227843/>
 42. Mousavizadeh L, Ghasemi S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *J Microbiol Immunol Infect* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2023 Nov 8];54(2):159. Available from: [/pmc/articles/PMC7138183/](#)
 43. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. Discovery of a novel coronavirus associated with the recent pneumonia outbreak in humans and its potential bat origin. *bioRxiv* [Internet]. 2020 Jan 23 [cited 2023 Nov 8];2020.01.22.914952. Available from: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.01.22.914952v2>
 44. Rabi FA, Al Zoubi MS, Al-Nasser AD, Kasasbeh GA, Salameh DM. SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019: What We Know So Far. *Pathogens* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2023 Dec 19];9(3). Available from: [/pmc/articles/PMC7157541/](#)
 45. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Mil Med Res* [Internet]. 2020 Mar 13 [cited 2023 Nov 11];7(1):11. Available from: [/pmc/articles/PMC7068984/](#)
 46. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Allergy and Immunology Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pacific J Allergy Immunol*. 2020;
 47. Rokni M, Ghasemi V, Tavakoli Z. Immune responses and pathogenesis of SARS-CoV-2 during an outbreak in Iran: Comparison with SARS and MERS. *Rev Med Virol* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2023 Nov 11];30(3). Available from: [/pmc/articles/PMC7235481/](#)
 48. OMS. Enfermedad por coronavirus (COVID-19) [Internet]. [cited 2023 Nov 11].



- Available from: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/coronavirus-disease-\(covid-19\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/coronavirus-disease-(covid-19))
49. MINSA. Resolución Ministerial N.º 254-2020 [Internet]. [cited 2023 Sep 7]. Available from: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/558776-254-2020-minsa>
 50. MINSA. Directiva Sanitaria N°115 para la vigilancia epidemiológica de la enfermedad por COVID 19 en el Perú [Internet]. [cited 2023 Nov 11]. Available from: [https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/2024343/Directiva Sanitaria N° 135-MINSA/CDC-2021.pdf?v=1626793449](https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/2024343/Directiva%20Sanitaria%20N%C2%BA%20135-MINSA/CDC-2021.pdf?v=1626793449)
 51. Zubieta-DeUrioste N, Arias-Reyes C, Sanchez L, Freddy Armijo-Subieta N, Merino-Luna A, Solarte I, et al. Medical Research Archives [https. 2023];
 52. Wing PAC, Keeley TP, Zhuang X, Lee JY, Prange-Barczynska M, Tsukuda S, et al. Hypoxic and pharmacological activation of HIF inhibits SARS-CoV-2 infection of lung epithelial cells. Cell Rep [Internet]. 2021 Apr 4 [cited 2023 Dec 6];35(3). Available from: </pmc/articles/PMC8020087/>
 53. Pacheco Fuentes P. La altura como factor asociado a mortalidad en pacientes COVID-19 en el Perú. 2023 [cited 2023 Nov 11]; Available from: <https://orcid.org/0000-0002-2109-6430>
 54. Tejedor José. Revista Digital Efdeportes. 2006 [cited 2023 Nov 27]. Efectos físicos y modificaciones orgánicas agudas en el organismo de nuestros escolares cuando realizan actividad física a medianas y grandes alturas: recomendaciones. Available from: <https://efdeportes.com/efd98/altura.htm>
 55. JANAMPA S. SATURACIÓN DE OXÍGENO EN MAYORES DE 18 AÑOS, CUANTIFICADA MEDIANTE OXIMETRÍA DE PULSO, EN LA CIUDAD DE AREQUIPA 2022. 2022;
 56. Khonsary S. Guyton and Hall: Textbook of Medical Physiology. Surg Neurol Int. 2017;8(1).
 57. OPS. Saturación de Oxígeno [Internet]. [cited 2023 Nov 11]. Available from: <https://decs.bvsalud.org/es/this/resource/?id=59727>



58. Marino P. El Libro de la UCI. 2008.
59. Farkas Josh. PulmCrit: 10 razones principales por las que la oximetría de pulso supera a la ABG para evaluar la oxigenación [Internet]. [cited 2023 Nov 12]. Available from: <https://emcrit.org/pulmcrit/pulse-oximetry/>
60. Sanchez E, Lozano J, Huerta S, Cerda F. Validación de cinco pulsioxímetros. Med Int Méx [Internet]. 2017 [cited 2023 Nov 11];33(6):723–9. Available from: <https://doi.org/10.24245/mim.v33i6.1334>
61. Ballesteros-Peña S, Fernández-Aedo I, Picón A, Lorrio-Palomino S. Influencia del esmalte de uñas en los valores de saturación de oxígeno en pacientes sometidos a pulsioximetría: una revisión sistemática. Emergencias. 2015;27:25–31.
62. Lang M, Bilo G, Caravita S, Parati G. Presión arterial y altitud: respuestas fisiológicas y manejo clínico. Medwave [Internet]. 2021 May 1 [cited 2023 Nov 27];21(04). Available from: </link.cgi/Medwave/Revisiones/RevisionClinica/8194.act>
63. Lorente-Aznar T, Perez-Aguilar G, García-Espot A, Benabarre-Ciria S, Mendia-Gorostidi JL, Dols-Alonso D, et al. Estimación de la saturación arterial de oxígeno en función de la altitud. Med Clin (Barc) [Internet]. 2016 Nov 18 [cited 2023 Nov 27];147(10):435–40. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-estimacion-saturacion-arterial-oxigeno-funcion-S0025775316303736>
64. MINSA. Manejo de personas afectadas por COVID 19 en Hospitalización [Internet]. 2020 [cited 2023 Nov 11]. Available from: <https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/1365531/R.M.839-2020.pdf.pdf?v=1602703011>
65. Prieto V. BALLCELLS: La Clinica y Laboratorio. Journal of Chemical Information and Modeling. 2013.
66. Liu X, Zhang R, He G. Hematological findings in coronavirus disease 2019: indications of progression of disease. Ann Hematol [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2023 Nov 11];99(7):1421. Available from: </pmc/articles/PMC7266734/>



67. Vila Muntadas M, Agustí Sunyer I, Agustí Garcia-Navarro A. Pruebas diagnósticas COVID-19: importancia del contexto clínico. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2021 Aug 8 [cited 2023 Dec 8];157(4):185. Available from: </pmc/articles/PMC8101797/>
68. Liao D, Zhou F, Luo L, Xu M, Wang H, Xia J, et al. Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2023 Nov 11];7(9):e671. Available from: </pmc/articles/PMC7351397/>
69. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2020 Feb 15 [cited 2023 Nov 11];395(10223):497. Available from: </pmc/articles/PMC7159299/>
70. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2023 Nov 11];180(7):1. Available from: </pmc/articles/PMC7070509/>
71. Farkas Josh. EMCRIIT. 2019 [cited 2023 Sep 6]. *PulmCrit: Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR): Free upgrade to your WBC*. Available from: <https://emcrit.org/pulmcrit/nlr/>
72. Forget P, Khalifa C, Defour JP, Latinne D, Van Pel MC, De Kock M. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Res Notes* [Internet]. 2017 Jan 3 [cited 2023 Sep 6];10(1):1–4. Available from: </pmc/articles/PMC5217256/>
73. Frenkel A, Kachko E, Cohen K, Novack V, Maimon N. Estimations of a degree of steroid induced leukocytosis in patients with acute infections. *Am J Emerg Med*. 2018 May 1;36(5):749–53.
74. Bedel C, Korkut M. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Covid-19. *Shock* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2023 Nov 11];56(5):874. Available from: </pmc/articles/PMC8518205/>
75. Bachur RG, Dayan PS, Dudley NC, Bajaj L, Stevenson MD, Macias CG, et al. The



- Influence of Age on the Diagnostic Performance of White Blood Cell Count and Absolute Neutrophil Count in Suspected Pediatric Appendicitis. *Acad Emerg Med* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2023 Nov 11];23(11):1235–42. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/acem.13018>
76. Dhillon NK, Barmparas G, Lin TL, Alban RF, Melo N, Yang AR, et al. Unexpected complicated appendicitis in the elderly diagnosed with acute appendicitis. *Am J Surg* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2023 Nov 11];218(6):1219–22. Available from: <http://www.americanjournalofsurgery.com/article/S0002961019304003/fulltext>
77. Tase A, Fathula M, Swamkar K. 2017. [cited 2023 Nov 11]. Apendicitis en el embarazo: dificultades en el diagnóstico y manejo. Orientación para el cirujano general de urgencias. Available from: <https://cyberleninka.org/article/n/723671/viewer>
78. Mahmood A, Raza SH, Elshaikh E, Mital D, Ahmed MH. Acute appendicitis in people living with HIV: What does the emergencysurgeon needs to know? *SAGE Open Med* [Internet]. 2021 [cited 2023 Nov 11];9. Available from: </pmc/articles/PMC7871281/>
79. Jimenez-aguilar R, Merino-luna A, Arias-reyes C, Paola M, Mata L, Tenorio-gutierrez W, et al. El cociente neutrófilos / linfocitos (NLR) y el cociente linfocitos / PCR (LCR) son predictores fiables de resultados adversos en pacientes con COVID-19 a gran altitud. 2023;
80. MINSa. Resolución Ministerial N.º 139-2020-MINSa - Normas y documentos legales - Ministerio de Salud - Plataforma del Estado Peruano [Internet]. [cited 2023 Sep 7]. Available from: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/465962-139-2020-minsa>
81. MINSa. Resolución Ministerial N.º 193-2020-MINSa - Normas y documentos legales - Ministerio de Salud - Plataforma del Estado Peruano [Internet]. [cited 2023 Sep 7]. Available from: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/473575-193-2020-minsa>
82. MINSa. Resolución Ministerial N.º 240-2020-MINSa - Normas y documentos



- legales - Ministerio de Salud - Plataforma del Estado Peruano [Internet]. [cited 2023 Sep 7]. Available from: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/542922-240-2020-minsa>
83. MINSA. Resolución Ministerial N.º 270-2020-MINSA - Normas y documentos legales - Ministerio de Salud - Plataforma del Estado Peruano [Internet]. [cited 2023 Sep 7]. Available from: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/563764-270-2020-minsa>
84. MINSA. NORMA TÉCNICA-MANEJO TERAPÉUTICO Y PREVENTIVO DE LA ANEMIA. 2017 [cited 2023 Nov 11]; Available from: <http://www.minsa.gob.pe/>
85. Chan ED, Chan MM, Chan MM. Pulse oximetry: Understanding its basic principles facilitates appreciation of its limitations. *Respir Med* [Internet]. 2013 Jun 1 [cited 2023 Nov 23];107(6):789–99. Available from: <http://www.resmedjournal.com/article/S095461111300053X/fulltext>
86. Almora K, Pineda Z, Janampa L, Mallqui H. Guía técnica de procedimientos del área de hematología V.01. MINISTERIO DE SALUD - HOSPITAL NACIONAL «SERGIO E. BERNALES»; [Internet]. 2020 [cited 2023 Dec 12]. Available from: <https://hnseb.gob.pe/repositorio-principal/resoluciones-directorales/2020/RD2020-196.pdf>
87. Zurita S. Manual de procedimientos de Laboratorio. INTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL PERÚ. 2013.
88. Muñoz M, Morón C. Manual de procedimientos de laboratorio en técnicas básicas de hematología. INTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL PERÚ. 2005.
89. Ferrero R. ¿Qué es la correlación estadística y cómo interpretarla? - Máxima Formación [Internet]. [cited 2023 Dec 4]. Available from: <https://www.maximaformacion.es/blog-dat/que-es-la-correlacion-estadistica-y-como-interpretarla/>
90. JMP. Coeficiente de correlación [Internet]. [cited 2023 Dec 4]. Available from: https://www.jmp.com/es_mx/statistics-knowledge-portal/what-is-correlation/correlation-coefficient.html#404f1893-ae56-43ed-b84c-f6c99f313eca



91. Parra A. ¿Qué es el coeficiente de correlación de Spearman? [Internet]. [cited 2023 Dec 4]. Available from: <https://www.questionpro.com/blog/es/coeficiente-de-correlacion-de-spearman/>
92. Amat J. Análisis de normalidad: gráficos y contrastes de hipótesis con R [Internet]. [cited 2023 Dec 4]. Available from: https://cienciadedatos.net/documentos/8_analisis_normalidad
93. FUENTES R. PERFIL CLÍNICO DE PACIENTES CON COVID-19 NO CRÍTICO HOSPITALIZADOS EN UN HOSPITAL DE REFERENCIA DE AREQUIPA. 2021;
94. Meléndez K, Vilcarromero A, Pillaca O. La estratificación de la información por sexo en la COVID-19: un eslabón importante en la identificación de riesgos. Gac Sanit [Internet]. 2022 [cited 2023 Dec 7];36. Available from: https://pdf.sciencedirectassets.com/277692/1-s2.0-S0213911121X0009X/1-s2.0-S0213911121000066/main.pdf?X-Amz-Security-Token=IQoJb3JpZ2luX2VjED8aCXVzLWVhc3QtMSJHMEUCIAi4Z9sGR4sih_yurLmRaLOidIZ%2FT7BvvQfYU2eCenz5QAiEAqLjWY7FKrsIx5B%2BHRiUSS5%2BvXSuiRi%2FPYcCx
95. Diaz Lazo AV, Montalvo Otivo R, Lazarte Nuñez E, Aquino Lopez E. Caracterización clínica y epidemiológica de los pacientes con COVID-19 en un hospital situado en la altura. Horiz Médico [Internet]. 2021 May 21 [cited 2023 Nov 11];21(2):e1303–e1303. Available from: <https://www.horizontemedico.usmp.edu.pe/index.php/horizontemed/article/view/1303/973>
96. Trompetero González AC, Mejía EC, Benavides Pinzón WF, Serrato M, Landinéz MP, Rojas J. Comportamiento de la concentración de hemoglobina, el hematocrito y la saturación de oxígeno en una población universitaria en Colombia a diferentes alturas. Nutr Hosp [Internet]. 2015 [cited 2023 Nov 12];32(5):2309–18. Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112015001100055&lng=es&nrm=iso&tlng=es
97. Takahashi T, Iwasaki A. Sex differences in immune responses. Science (80-)



- [Internet]. 2021 Jan 22 [cited 2023 Nov 12];371(6527):347–8. Available from: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.abe7199>
98. Aza R, Ramos J, Chique J. Características clínico-epidemiológicas del COVID-19 en población de altura de Perú. *Rev Científica Ciencias la Salud* [Internet]. 2023 [cited 2023 Dec 6];5:01–8. Available from: https://www.upacifico.edu.py:8043/index.php/PublicacionesUP_Salud/article/view/327/681
99. Chen Y, Klein SL, Garibaldi BT, Li H, Wu C, Osevala NM, et al. Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention. *Ageing Res Rev* [Internet]. 2021 [cited 2023 Dec 6];65:1568–637. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101205>
100. Castle SC. Clinical relevance of age-related immune dysfunction. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2000 Aug 1 [cited 2023 Nov 12];31(2):578–85. Available from: <https://dx.doi.org/10.1086/313947>
101. Cai Q, Chen F, Wang T, Luo F, Liu X, Wu Q, et al. Obesity and COVID-19 Severity in a Designated Hospital in Shenzhen, China. *Diabetes Care* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2023 Nov 12];43(7):1392–8. Available from: <https://dx.doi.org/10.2337/dc20-0576>
102. Maravilla Domínguez MA, Zermeño González M de L, Zavaleta Muñiz ER, Montes Varela VA, Irecta Nájera CA, Fajardo Robledo NS, et al. Inflammation and atherogenic markers in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin e Investig en Arterioscler*. 2022 May 1;34(3):105–12.
103. Bradley SA, Banach M, Alvarado N, Smokovski I, Bhaskar SMM. Prevalence and impact of diabetes in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2023 Nov 12];14(2):144. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35060142/>
104. MINSA. Manejo ambulatorio de personas afectadas por la COVID-19 en el Perú, [Internet]. [cited 2023 Nov 12]. Available from: [https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/2007441/Documento Técnico%3A Manejo Ambulatorio de Personas Afectadas por la COVID-19 en el](https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/2007441/Documento_Técnico%3A_Manejo_Ambulatorio_de_Personas_Afectadas_por_la_COVID-19_en_el)



Perú.pdf?v=1625853483

105. Callejas Rubio JL, Aomar Millan I, Moreno-Higueras M, Martín Ripoll L, Yuste Osorio E, Ríos-Fernández R. Precaución con el uso de dexametasona en pacientes con COVID-19 en sus fases iniciales. *Rev Clínica Española*. 2021 Dec 1;221(10):592–5.
106. Alcántara P, Aldecoa S, Canals M. ABORDAJE DEL PACIENTE CON COVID-19 EN ATENCIÓN PRIMARIA EDITORAS. [cited 2023 Dec 10]; Available from: https://www.semfyc.es/wp-content/uploads/2020/11/Continuidad-asistencial_12.pdf
107. Lorenzo S, Sordo C, González S. RESPUESTA INMUNE E INFLAMATORIA EN EL ENVEJECIMIENTO. *Soc Española Geriatria y Gerontol* [Internet]. 2021 [cited 2023 Dec 10]; Available from: <https://www.segg.es/actualidad-segg/2021/06/10/respuesta-inmune-e-inflamatoria-en-el-envejecimiento>
108. Cabrera M, Molino R. Interpretación de Laboratorios en el Anciano [Internet]. [cited 2023 Dec 10]. Available from: <https://www.almageriatria.org/wp-content/uploads/2018/08/Ribana-Molino-y-Marcos-Cabrera-Interpretacion-de-laborator.pdf>



ANEXOS

ANEXO 1: Ficha de Recolección de Datos

Nº DE FICHA: _____ CÓDIGO DE IDENTIFICACIÓN: _____

I. INDICADORES EPIDEMIOLOGICOS Y CLÍNICOS

1. Género: F () M ()

2. Edad: _____ Joven 18-29 años () Adultos 30-59 años () Adultos mayores mayor

3. Comorbilidades: NIEGA () igual a 60 años ()

Hipertensión Arterial () Diabetes () Obesidad () Otros () _____

4. Diagnóstico COVID 19:

RT- PCR: () Prueba Antigénica + () Prueba Rápida + () Radiológico ()

5. Tiempo de Enfermedad: > 1 semana () < 1 semana ()

6. Medicación Previa: Antibióticos () Corticoides () AINES () Otros ()

7. Ingresó a UCI: Si () No ()

8. Definición de Severidad de Caso COVID 19: Moderado () Grave () Crítico ()

9. Condición de egreso: Alta médica () Fallecido ()

II. SATURACIÓN DE OXÍGENO (SpO2):

SpO2 en la Admisión Hospitalaria	Valor	FiO2
Saturación de Oxígeno (Spo2)		
GRADO DE HIPOXEMIA (Normal, Hipoxemia Leve, Moderada, Severa)		



III. DATOS LABORATORIALES:

Marcadores Hematológicos	Valor
VALOR ABSOLUTO DE LEUCOCITOS (células/mm ³)	
RECUENTO ABSOLUTO DE NEUTRÓFILOS (células/mm ³)	
RECUENTO ABSOLUTO DE LINFOCITOS (células/mm ³)	
VALOR DE INL	
VALOR DE Hb (g/ dl)	
PCR (mg/l)	
FERRITINA (ng/ml)	
DÍMERO D (ng/ml)	
LACTACTO DESHIDROGENASA (LDH) (U/l)	

ANEXO 2: Validación del instrumento

FICHA PARA VALIDACIÓN DE INSTRUMENTO

I. REFERENCIAS:

NOMBRES Y APELLIDOS DEL JUEZ: BLANCA LLERENA VILAFUERTE

GRADO DE FORMACIÓN ACADÉMICA: MÉDICO INTERJISTA

ÍTEM	CRITERIOS DE EVALUACIÓN DE LA VALIDEZ				CRITERIOS DE EVALUACIÓN DE LOS ASPECTOS ESPECÍFICOS									
	CONTENIDO (Refiere al grado en que el instrumento o refleja el contenido de la variable que se pretende medir)		CONSTRUCTO (Refiere el grado y eficacia con el cual el instrumento mide realmente la variable)		RELEVANCIA (El ítem es esencial o importante, es decir, debe ser incluido)		COHERENCIA INTERNA (El ítem tiene relación lógica con la dimensión o el indicador que está midiendo)		CLARIDAD (El ítem está formulado con lenguaje apropiado y claro)		METODOLOGÍA (El ítem corresponde con la estrategia que se está utilizando y responde al propósito de la investigación)		SUFICIENCIA (Los ítems ilustran por completo las dimensiones de las variables)	
	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO
I	X		X		X		X		X		X		X	
II	X		X		X		X		X		X		X	
III	X		X		X		X		X		X		X	

Opinión de aplicabilidad:

Aplicable (X)

Aplicable después de corregir () No aplicable ()

Sugerencias:


 Dra. Blanca Llerena Villafuerte
 C.M.P. N° 21762 RNE N° 11526
 JEFE DE SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
 FIRMA

FICHA PARA VALIDACIÓN DE INSTRUMENTO

I. REFERENCIAS:

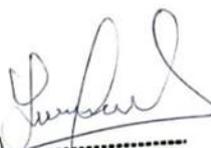
NOMBRES Y APELLIDOS DEL JUEZ: *Yuriela Y. Salazar Sanz*
GRADO DE FORMACIÓN ACADÉMICA: *Médico Cirujano*

ITEM	CRITERIOS DE EVALUACIÓN DE LA VALIDEZ				CRITERIOS DE EVALUACIÓN DE LOS ASPECTOS ESPECÍFICOS									
	CONTENIDO (Refiere al grado en que el instrumento refleja el contenido de la variable que se pretende medir)		CONSTRUCTO (Refiere el grado y eficacia con el cual el instrumento mide realmente la variable)		RELEVANCIA (El ítem es esencial o importante, es decir, debe ser incluido)		COHERENCIA INTERNA (El ítem tiene relación lógica con la dimensión o el indicador que está midiendo)		CLARIDAD (El ítem está formulado con lenguaje apropiado y claro)		METODOLOGÍA (El ítem corresponde con la estrategia que se está utilizando y responde al propósito de la investigación)		SUFICIENCIA (Los ítems ilustran por completo las dimensiones de las variables)	
	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO
I	X		X		X		X		X		X		X	
II	X		X		X		X		X		X		X	
III	X		X		X		X		X		X		X	

Opinión de aplicabilidad:

Aplicable (X) Aplicable después de corregir () No aplicable ()

Sugerencias:



 **Dra. Yuriela Y. Salazar Sanz**
MEDICO CIRUJANO
CMP. 87103

FIRMA

FICHA PARA VALIDACIÓN DE INSTRUMENTO

I. REFERENCIAS:

NOMBRES Y APELLIDOS DEL JUEZ: *MARIA ELENA CANTON CHAVEZ*
GRADO DE FORMACIÓN ACADÉMICA: *MEDICO CIRUJANO*

ITEM	CRITERIOS DE EVALUACIÓN DE LA VALIDEZ				CRITERIOS DE EVALUACIÓN DE LOS ASPECTOS ESPECÍFICOS									
	CONTENIDO <i>(Refiere al grado en que el instrumento refleja el contenido de la variable que se pretende medir)</i>		CONSTRUCTO <i>(Refiere el grado y eficacia con el cual el instrumento mide realmente la variable)</i>		RELEVANCIA <i>(El ítem es esencial o importante, es decir, debe ser incluido)</i>		COHERENCIA INTERNA <i>(El ítem tiene relación lógica con la dimensión o el indicador que está midiendo)</i>		CLARIDAD <i>(El ítem está formulado con lenguaje apropiado y claro)</i>		METODOLOGÍA <i>(El ítem corresponde con la estrategia que se está utilizando y responde al propósito de la investigación)</i>		SUFICIENCIA <i>(Los ítems ilustran por completo las dimensiones de las variables)</i>	
	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO
I	X		X		X		X		X		X		X	
II	X		X		X		X		X		X		X	
III	X		X		X		X		X		X		X	

Opinión de aplicabilidad:

Aplicable

Aplicable después de corregir ()

No aplicable ()

Sugerencias:

FIRMA



ANEXO 3: Aprobación por el Comité de Ética



Puno, 07 de septiembre del 2023

NOTA N°020- CIEI - HIIIPUNO-ESSALUD-2023

SEÑOR:
DR. MARTIN ALVARO ORDOÑEZ
DIRECTOR ENCARGADO HOSPITAL BASE III PUNO
ESSALUD - PUNO
Presente. -

ASUNTO: PROYECTO DE INVESTIGACION - APROBADO

REF. : NOTA N°192-UCIyD-GRAPU-ESSALUD-2022

Mediante la presente me dirijo a usted para expresarle un cordial saludo, así mismo comunicarle que en reunión de Comité Institucional de Ética en Investigación del Hospital Base III Puno, **DE TIPO DE REVISION EXPEDITA** se realizó la revisión del proyecto de investigación **“GRADO DE CORRELACION ENTRE SATURACION DE OXIGENO E INDICE NEUTROFILOS LINFOCITOS A LA ADMISION HOSPITALARIA EN PACIENTES COVID 19 A GRAN ALTITUD GEOGRAFICA, EN EL HOSPITAL III ESSALUD - PUNO 2020-2021”**.

Contando con la aprobación por parte del presente comité, se emite el presente **CERTIFICADO DE APROBACION**, para la aplicación correspondiente en nuestra institución

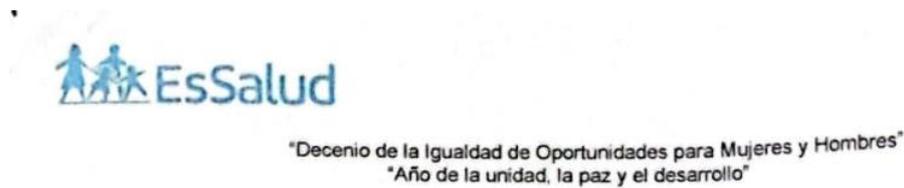
Agradeciendo la atención a la presente hago propicia la oportunidad para manifestar mi estima personal. Sin otro en particular quedo de usted.

Atentamente,

Dr. Gonzalo M. Cuentas Cana
CMP: 66679
Hospital Base III Puno
EsSalud



ANEXO 4: Autorización del Hospital III EsSalud Puno



NOTA N° 212 - UClyD - GRAPU - ESSALUD - 2023

Puno, 11 de septiembre de 2023.

Señorita:
ANGÉLICA LIZETH ALCOS MAMANI
Presente. -

ASUNTO : APROBACIÓN DE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

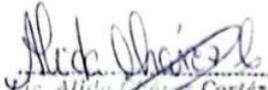
REF : NOTA N° 1148-DHBIIP-GRAPUNO-ESSALUD-2023
NOTA N°020-CIEI-HBIIP-ESSALUD-2023

De mi consideración:

Es grato dirigirme a ustedes, con la finalidad de hacer de su conocimiento que el Comité de Ética e Investigación del Hospital III Base Puno ha **APROBADO** el proyecto de investigación "GRADO DE CORRELACIÓN ENTRE SATURACIÓN DE OXÍGENO E ÍNDICE NEUTRÓFILOS LINFOCITOS A LA ADMISIÓN HOSPITALARIA EN PACIENTES COVID 19 A GRAN ALTITUD GEOGRÁFICA EN EL HOSPITAL III ESSALUD – PUNO 2020 - 2021", por lo que autoriza la ejecución del trabajo de Investigación.

Sin otro particular, expreso a usted las consideraciones y la deferencia personal.

Atentamente,


Elic. Alida Cortez Cortez
Médico
Unidad de Coordinación, Investigación y Docencia
NED ASISTENCIAL PUNO
EsSalud

Achc /ach
Archivo
NIT: 1284-2021-1040



ANEXO 5: Grado de severidad de caso COVID 19

Resolución Ministerial N.º 193-2020-MINSA

DOCUMENTO TÉCNICO

PREVENCIÓN, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE PERSONAS AFECTADAS POR COVID 19 EN EL PERÚ

CASO MODERADO: Toda persona con infección respiratoria aguda, que cumple con alguno de los siguientes criterios:

- Disnea
- Frecuencia respiratoria > 22 respiraciones por minuto.
- Saturación de oxígeno $< 95\%$ (a nivel del mar).
- Alteración del nivel de conciencia (desorientación, confusión).
- Hipotensión arterial o shock.
- Signos clínicos y/o radiológicos de neumonía
- Recuento linfocitario < 1000 cel/ uL.

CASO GRAVE: Toda persona con infección respiratoria aguda, con dos o más de los siguientes criterios:

- Frecuencia Respiratoria > 22 respiraciones por minuto ó $\text{PaCO}_2 < 32 \text{ mmHg}$.
- Alteración de nivel de conciencia.
- Presión Arterial Sistólica menor a 100 mmHg ó $\text{PAM} < 65 \text{ mmHg}$.
- $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ ó $\text{PaFi} < 300$.
- Signos clínicos de fatiga muscular, aleteo nasal, uso de músculos accesorios, desbalance toraco abdominal.
- Lactato sérico $> 2 \text{ mosm/L}$.



Resolución Ministerial N.º 254-2020-MINSA

DOCUMENTO TÉCNICO: MANEJO DE PERSONAS AFECTADAS POR COVID 19 EN ÁREAS DE ATENCIÓN CRÍTICA

CASO CRÍTICO: Paciente con evidencia de shock séptico, disfunción multiorgánica, presencia de Síndrome de Distress Respiratorio Agudo moderado o severo, así como fracaso al uso de Cánula de alto flujo y requerimiento de Ventilación Mecánica.

Asimismo, presenta:

- Fiebre persistente y disnea
- Presión parcial de oxígeno/ fracción inspirada de oxígeno (PaO_2/FiO_2) ≤ 300
- Incremento de Proteína C reactiva $> 150\text{ng/ml}$
- Incremento de la Ferritina $> 1000\text{ng/ml}$
- Linfopenia < 800 células/uL
- Interleucina (IL) 6 $> 40\text{pg/mL}$
- Dímero D $> 1000\text{ng/mL}$.
- Incremento de deshidrogenasa láctica (LDH).
- Troponina T ultrasensible elevada.
- Tiempo de protrombina elevada.
- Fibrinógeno $> 250\text{mg/dL}$.
- Plaquetopenia
- TAC con compromiso de más del 50% del parénquima pulmonar con parón clásico de vidrio esmerilado

ANEXO 6: Prueba de normalidad de los valores de SpO2 e INL

Variable Interviniente	Prueba de Normalidad Kolmogorov Smirnov/ Shapiro-Wilk (p)		Coeficiente de Correlación
	SpO2	INL	
Género			
Femenino (n=33)	0,080	<,001	Rho Spearman
Masculino (n=83)	<0,084	<,001	
Grupo etario			
Adulto (n=89)	0,041	<,001	Rho Spearman
Adulto Mayor (n=27)	,115	,023	
Comorbilidades			
Ausencia (n=84)	0,200	<,001	Rho Spearman
Presencia (n=32)	0,069	<,001	
Tiempo de Enfermedad			
< 1 Sem (n=67)	,200	<,001	Rho Spearman
>1 Sem (n=49)	,068	,052	r- Pearson
Medicación previa			
Si (n=49)	0,565	<,001	Rho Spearman
No (n=67)	0,198	<,001	
Grado de severidad			



Moderado (n=74)	,063	<,001	Rho Spearman
Grave (n=15)	0,008	<,001	
Crítico (n=27)	<,229	<,059	r-Pearson
Condición de egreso			
Vivo (n=93)	<,024	<,001	Rho Spearman
Fallecido (n=74)	,274	0,030	Rho Spearman

Se aplicó la Prueba de Normalidad, mediante la Prueba de Normalidad Kolmogorov Smirnov o Shapiro-Wilk según el tamaño de las observaciones en cada variable interviniente, de esta manera:

Los valores de SpO₂ en la admisión hospitalaria en mujeres $p=0,080$ y varones $p=0,084$ presentaron distribución normal ($p>0,05$), mientras que los valores de INL presentaron distribución no normal $p<0,001$ ($p<0,05$) en ambos géneros.

Los valores de SpO₂ en adultos $p=0,041$ presentaron distribución no normal ($p<0,05$), mientras que en los adultos mayores $p=0,115$ presentaron distribución normal ($p>0,05$). Por otro lado, los valores de INL en adultos $p<0,001$ y adultos mayores $p=0,023$ presentaron distribución no normal ($p<0,05$).

Los valores de SpO₂ en pacientes sin comorbilidades $p=0,200$ y con comorbilidades $p=0,069$ presentaron una distribución normal ($p>0,05$); mientras que los valores de INL en ambos grupos $p<0,001$ presentaron distribución no normal ($p<0,05$). Por consiguiente, para el cálculo de la correlación entre las variables en la admisión hospitalaria, se recurrió



Los valores de SpO₂ en pacientes con tiempo de enfermedad menor a una semana $p=0,200$ y mayor a una semana $p=0,068$ presentaron una distribución normal ($p>0,05$); mientras que los valores de INL en el primer grupo $p<0,001$ presentaron distribución no normal ($p<0,05$), mientras que en el segundo $p=0,052$ presentaron distribución normal ($p>0,05$).

Los valores de SpO₂ en pacientes que consumieron medicación previa $p=0,565$ y no consumieron $p=0,198$ presentaron distribución normal ($p>0,05$), sin embargo, los valores de INL $p<0,001$ en ambos grupos, presentaron una distribución no normal.

Los valores de SpO₂ en los pacientes con COVID 19 moderado $p= 0,063$ y crítico $p<0,229$ presentaron distribución normal ($p>0,05$), y distribución no normal ($p<0,05$) en pacientes con COVID 19 grave $p=0,008$ por otro lado, los datos de INL presentan una distribución normal ($p>0,05$) en pacientes críticos $p <0,059$, mientras que en pacientes moderados y graves presentan un valor de $p<0,001$ ($p<0,05$) con una distribución no normal.

Los valores de SpO₂ en los pacientes que sobrevivieron a la enfermedad $p<0,024$ presentaron una distribución no normal ($p<0,05$), y en pacientes que fallecieron $p= 0,274$ presentaron distribución normal ($p>0,05$). Por otro lado, los valores de INL en pacientes que sobrevivieron ($<0,001$) y fallecieron ($0,030$), presentaron distribución no normal ($p<0,05$).



ANEXO 7: Declaración jurada de autenticidad de tesis



Universidad Nacional
del Altiplano Puno



Vicerrectorado
de Investigación



Repositorio
Institucional

DECLARACIÓN JURADA DE AUTENTICIDAD DE TESIS

Por el presente documento, Yo Angelica Lizeth Alcos Mamani,
identificado con DNI 71373390 en mi condición de egresado de:

Escuela Profesional, Programa de Segunda Especialidad, Programa de Maestría o Doctorado

MEDICINA HUMANA

informo que he elaborado el/la Tesis o Trabajo de Investigación denominada:

" GRADO DE CORRELACIÓN ENTRE SATURACIÓN DE OXÍGENO E ÍNDICE
NEUTRÓFILOS LINFOCITOS A LA ADMISIÓN HOSPITALARIA EN PACIENTES COVID 19
A GRAN ALTITUD GEOGRÁFICA, EN EL HOSPITAL III ESSALUD - PUNO 2020-2021. "

Es un tema original.

Declaro que el presente trabajo de tesis es elaborado por mi persona y **no existe plagio/copia** de ninguna naturaleza, en especial de otro documento de investigación (tesis, revista, texto, congreso, o similar) presentado por persona natural o jurídica alguna ante instituciones académicas, profesionales, de investigación o similares, en el país o en el extranjero.

Dejo constancia que las citas de otros autores han sido debidamente identificadas en el trabajo de investigación, por lo que no asumiré como tuyas las opiniones vertidas por terceros, ya sea de fuentes encontradas en medios escritos, digitales o Internet.

Asimismo, ratifico que soy plenamente consciente de todo el contenido de la tesis y asumo la responsabilidad de cualquier error u omisión en el documento, así como de las connotaciones éticas y legales involucradas.

En caso de incumplimiento de esta declaración, me someto a las disposiciones legales vigentes y a las sanciones correspondientes de igual forma me someto a las sanciones establecidas en las Directivas y otras normas internas, así como las que me alcancen del Código Civil y Normas Legales conexas por el incumplimiento del presente compromiso

Puno 20 de DICIEMBRE del 2023

FIRMA (obligatoria)



Huella



ANEXO 8: Autorización para el depósito de tesis en el Repositorio Institucional



Universidad Nacional
del Altiplano Puno



Vicerrectorado
de Investigación



Repositorio
Institucional

AUTORIZACIÓN PARA EL DEPÓSITO DE TESIS O TRABAJO DE INVESTIGACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Por el presente documento, Yo Angelica Lizeth Alcos Mamani,
identificado con DNI 71373390 en mi condición de egresado de:

Escuela Profesional, Programa de Segunda Especialidad, Programa de Maestría o Doctorado

MEDICINA HUMANA

informo que he elaborado el/la Tesis o Trabajo de Investigación denominada:

“ GRADO DE CORRELACIÓN ENTRE SATURACIÓN DE OXÍGENO E ÍNDICE NEUTRÓFILOS
LINFOCITOS A LA ADMISIÓN HOSPITALARIA EN PACIENTES COVID 19 A GRAN ALTITUD
GEOGRÁFICA, EN EL HOSPITAL III ESSALUD-PUNO 2020 - 2021. ”

para la obtención de Grado, Título Profesional o Segunda Especialidad.

Por medio del presente documento, afirmo y garantizo ser el legítimo, único y exclusivo titular de todos los derechos de propiedad intelectual sobre los documentos arriba mencionados, las obras, los contenidos, los productos y/o las creaciones en general (en adelante, los “Contenidos”) que serán incluidos en el repositorio institucional de la Universidad Nacional del Altiplano de Puno.

También, doy seguridad de que los contenidos entregados se encuentran libres de toda contraseña, restricción o medida tecnológica de protección, con la finalidad de permitir que se puedan leer, descargar, reproducir, distribuir, imprimir, buscar y enlazar los textos completos, sin limitación alguna.

Autorizo a la Universidad Nacional del Altiplano de Puno a publicar los Contenidos en el Repositorio Institucional y, en consecuencia, en el Repositorio Nacional Digital de Ciencia, Tecnología e Innovación de Acceso Abierto, sobre la base de lo establecido en la Ley N° 30035, sus normas reglamentarias, modificatorias, sustitutorias y conexas, y de acuerdo con las políticas de acceso abierto que la Universidad aplique en relación con sus Repositorios Institucionales. Autorizo expresamente toda consulta y uso de los Contenidos, por parte de cualquier persona, por el tiempo de duración de los derechos patrimoniales de autor y derechos conexos, a título gratuito y a nivel mundial.

En consecuencia, la Universidad tendrá la posibilidad de divulgar y difundir los Contenidos, de manera total o parcial, sin limitación alguna y sin derecho a pago de contraprestación, remuneración ni regalía alguna a favor mío; en los medios, canales y plataformas que la Universidad y/o el Estado de la República del Perú determinen, a nivel mundial, sin restricción geográfica alguna y de manera indefinida, pudiendo crear y/o extraer los metadatos sobre los Contenidos, e incluir los Contenidos en los índices y buscadores que estimen necesarios para promover su difusión.

Autorizo que los Contenidos sean puestos a disposición del público a través de la siguiente licencia:

Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional. Para ver una copia de esta licencia, visita: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

En señal de conformidad, suscribo el presente documento.

Puno 20 de DICIEMBRE del 2023

FIRMA (obligatoria)



Huella