



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA

Marcadores Inflamatorios como Predictor de Mortalidad de COVID 19 en el

Hospital Dos de Mayo durante el año 2020

TESIS

Para optar el título profesional de Médica Cirujana

AUTORAS

Carrillo Saldaña, Carolina Natalia (0000-0003-3443-5304)

Quispe Mitac, Jaseth Margoth (0000-0002-2924-2076)

ASESORA

Loo Valverde, María Elena (0000-0002-8748-1294)

Lima, Perú

2023

Metadatos Complementarios

Datos de autor

AUTORA: Carrillo Saldaña, Carolina Natalia

Tipo de documento de identidad del AUTOR: DNI

Número de documento de identidad del AUTOR: 73649030

AUTORA: Quispe Mitac, Jaseth Margoth

Tipo de documento de identidad del AUTOR: DNI

Número de documento de identidad del AUTOR: 73482129

Datos de asesor

ASESORA: Loo Valverde, María Elena

Tipo de documento de identidad del ASESOR: DNI

Número de documento de identidad del ASESOR: 09919270

Datos del jurado

PRESIDENTE: Indacochea Cáceda, Sonia Lucía (DNI: 23965331 Orcid: 0000-0002-9802-6297)

MIEMBRO: De la Cruz Vargas, Jhony Alberto (DNI: 06435134 Orcid: 0000-0002-5592-0504)

MIEMBRO: Quiñones Laveriano, Dante Manuel (DNI: 46174499, Orcid: 0000-0002-1129-1427)

Datos de la investigación

Campo del conocimiento OCDE: 3.00.00

Código del Programa: 912016

DEDICATORIA

A mis ángeles, Ari y Abu, mis guías, sé que me cuidan desde donde quiera que estén. Gracias por haberme permitido coincidir un ratito con ustedes.

A mis padres, Cynthia y Eduardo, quienes me han brindado amor incondicional y me dieron su apoyo durante esta etapa, sin ustedes nada de esto habría sido posible.

A mis hermanas, Nayra y Romina, gracias por sacarme una sonrisa en esos días oscuros, ustedes son mi inspiración.

A mis abuelos, Judith, Gladys y Oscar, por ser mi cable a tierra e incentivar me a sacar lo mejor de mí y ser una mejor persona cada día.

A Leandro, mi gran amor, por haber sido mi cómplice durante todo este proceso.

A Yang, mi compañero de cuatro patas, por acompañarme en cada noche de desvelo.

A Gaty, mi fuente de motivación para este trabajo, y a todos los que como ella fueron víctimas del COVID-19. No los olvidaremos, esto es por y para ustedes.

- Carolina Carrillo

A mis ángeles, mi hermanito Joseth, papito Leo, tía Rocío, por cuidar de mí, los llevo en mi corazón en todo momento.

A mis padres, Julio y Eva, mis mentores y más grande inspiración, por su amor y apoyo inagotable durante esta etapa, es por ustedes que esto es posible.

A mi hermanito Haziél, por su buen humor y nobleza, gracias por estar conmigo siempre a pesar de la distancia.

A mis abuelitos, Julio, Esther y Sarita por quererme tanto, por su sabiduría y consejo.

A mi familia, por su admiración, aliento y comprensión, han sido pieza clave durante todo este tiempo.

En memoria de quienes perdieron la vida en esta pandemia COVID-19 y no vamos a olvidar.

- Jaseth Quispe

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Ricardo Palma, nuestra alma máter, al Instituto de Ciencias Biomédicas (INICIB) y sus asesores, a todos aquellos que nos apoyaron e incentivaron para contribuir con la producción científica a nivel nacional.

Al Hospital Nacional Dos de Mayo por permitirnos realizar el presente trabajo en sus instalaciones, a cada trabajador que nos ayudó a lograr esta meta, en especial al Dr. Gino Patrón Ordoñez, quien desinteresadamente nos brindó su apoyo.

A la Dra. María Elena Loo Valverde, el Mg. Willer Chanduví Puicón y al Dr. Dante Quiñones Laveriano, por su dedicación y paciencia para acompañarnos en este largo proceso, por corregirnos en múltiples ocasiones de manera óptima, sin su ayuda no habríamos llegado tan lejos.

Al Dr. Jhony De la Cruz Vargas, director de tesis y del Curso Taller de Titulación por Tesis y del Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas.

Finalmente, sin todos ustedes este trabajo no habría sido posible, gracias por permitirnos alcanzar esta meta.

RESUMEN

Introducción: El nuevo coronavirus, denominado COVID-19, es una enfermedad respiratoria aguda causada por el virus SARS-CoV-2, tiene una alta tasa de hospitalización y mortalidad, por lo tanto, se necesita con urgencia parámetros que permitan determinar la progresión de esta enfermedad para una intervención oportuna. Los marcadores inflamatorios como los leucocitos, linfocitos, índice neutrófilos-linfocitos (INL), índice plaquetas-linfocitos (IPL), Proteína C Reactiva (PCR), lactato deshidrogenasa (LDH), lactato, fibrinógeno, Dímero D y amplitud de distribución eritrocitaria (RDW), son exámenes que han demostrado asociación con riesgo de mortalidad, por lo que podrían ser predictores de utilidad.

Objetivo: Determinar los marcadores inflamatorios predictores de mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID 19 en el Hospital Dos de Mayo de marzo a diciembre del 2020. Lima, Perú.

Métodos: Se realizó un estudio tipo cuantitativo, retrospectivo, observacional, analítico, de cohorte mediante la revisión sistemática de historias clínicas, descartando a los que no cumplieron los criterios de inclusión. El tiempo de sobrevida se estimó con el análisis supervivencia de Kaplan Meier.

Resultados: El análisis bivariado, mostró que las variables sexo y estado nutricional, no presentaron correlaciones significativas; sin embargo, la mayor parte de los fallecidos fueron varones (67,91%) y presentaron obesidad (25,34%). Respecto a comorbilidades, hipertensión arterial y enfermedad renal crónica, fueron significativas ($p < 0,05$). En relación a los datos laboratoriales, en modelo bivariado, se encontró asociación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) en los marcadores inflamatorios: leucocitos, INL, LDH, lactato y dímero D, sin embargo, para el análisis multivariado, en el modelo de regresión ajustado por sexo y comorbilidades, se encontró que solo leucocitosis (HRa: 4,21 IC 95% 2,43-7,27) y LDH > 350 U/L (HRa: 2,05 IC 95% 1,34-3,12) fueron las variables que presentaron mayor riesgo de letalidad de manera significativa ($p < 0,05$). La probabilidad de supervivencia global disminuyó a mayor estancia hospitalaria. Los pacientes con leucocitosis, INL>3, LDH >350

U/L, lactato $>1,5$ mmol/dL, dímero D $>0,5$ $\mu\text{g/mL}$ mostraron menor curva de supervivencia que sus pares por debajo de esas cifras (Long Rank $p<0,05$).

Conclusiones: En nuestra población de estudio, se encontró que los niveles de leucocitos por encima de 10 000 por mm^3 y LDH > 350 U/L son predictores independientes de mortalidad para COVID 19.

Palabras clave: Recuento de Leucocitos, Recuento de Linfocitos, Proteína C-Reactiva, Lactato Deshidrogenasa, Lactato Deshidrogenasas, Fibrinógeno, Productos de Degradación de Fibrina-Fibrinógeno, Índices de Eritrocitos, Índice neutrófilo / linfocito, Índice plaqueta / linfocito, COVID-19 (DeCS)

ABSTRACT

Introduction: The new coronavirus, called COVID-19, is an acute respiratory disease caused by the SARS-CoV-2 virus, it has a high rate of hospitalization and mortality, therefore, parameters are urgently needed to determine the progression of this disease for timely intervention. Inflammatory markers such as leukocytes, lymphocytes, neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), platelet-lymphocyte ratio (PLR), C-reactive protein (CRP), lactate dehydrogenase (LDH), lactate, fibrinogen, D-dimer, and erythrocyte distribution width (RDW) are tests that have been shown to be associated with risk of mortality, and therefore could be useful predictors.

Objective: Determine the inflammatory markers that predict mortality in hospitalized patients with COVID 19 at Hospital Dos de Mayo from March to December 2020. Lima, Peru.

Methods: A quantitative, retrospective, observational, analytical, cohort study was carried out through the systematic review of medical records, discarding those who did not fit the inclusion criteria. Survival time was estimated using the Kaplan Meier analysis.

Results: Results: The bivariate analysis showed that the variables sex and nutritional status did not present significant correlations; however, most of the deceased were male (67.91%) and presented altered nutritional status (57.77%). Regarding comorbidities, arterial hypertension and chronic kidney disease, were significant ($p < 0.05$). In relation to the laboratory data, in a bivariate model, a statistically significant association ($p < 0.05$) was found in the inflammatory markers: leukocytes, INR, LDH, lactate and D-dimer, however, for multivariate analysis, in the regression model adjusted for sex and comorbidity, it was found that leukocytosis (aHR: 4.21 95% CI 2.43-7.27) and LDH > 350 U/L (aHR: 2.05 95% CI 1, 34-3.12) were the variables which presented a significantly higher risk of lethality ($p < 0.05$). The probability of overall survival decreased with longer hospital stay. Patients with leukocytosis, INR > 3, LDH > 350 U/L, lactate > 1.5 mmol/dL, D-dimer > 0.5 μ g/mL showed a lower survival curve than their peers below these figures (Log Rank test $p < 0.05$).

Conclusions: In our study, leukocyte levels above 10,000 per mm³ and LDH > 350 U/L were found to be independent predictors of mortality for COVID 19.

Key words: Leukocyte Count, Lymphocyte Count, C-Reactive Protein, L-Lactate Dehydrogenase, Lactate Dehydrogenases, Fibrinogen, Fibrin Fibrinogen Degradation Products, Erythrocyte Indices, Neutrophil to lymphocyte ratio, Platelet to lymphocyte ratio, COVID-19 (MESH)

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	3
1.1 DESCRIPCIÓN DE LA REALIDAD PROBLEMÁTICA: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	3
1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	5
1.3 LÍNEA DE INVESTIGACIÓN NACIONAL Y DE LA URP VINCULADA.....	5
1.4 JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN	5
1.5 DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA:	6
1.6 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	6
1.6.1 OBJETIVO GENERAL.....	6
1.6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	7
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	8
2.1 ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN	8
2.1.1 ANTECEDENTES INTERNACIONALES	8
2.1.2 ANTECEDENTES NACIONALES.....	12
2.2. BASES TEÓRICAS	17
2.3. DEFINICIÓN DE CONCEPTOS OPERACIONALES.....	40
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	42
3.1 HIPÓTESIS: GENERAL, ESPECÍFICAS.....	42
3.1.1 HIPÓTESIS GENERAL.....	42
3.1.2 HIPÓTESIS ESPECÍFICAS.....	42
3.2 VARIABLES PRINCIPALES DE INVESTIGACIÓN.....	43

3.2.1 VARIABLE DEPENDIENTE.....	43
3.2.2 VARIABLES INDEPENDIENTES	43
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA.....	45
4.1 TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN	45
4.2 POBLACIÓN Y MUESTRA	45
4.2.1 Tamaño de la Muestra.....	46
4.2.2 Tipo de Muestreo.....	47
4.2.3 Criterios de selección de la Muestra	47
4.3. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	47
4.4. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	48
4.5. RECOLECCIÓN DE DATOS.....	48
4.6. TÉCNICA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS	49
4.6.1 Técnica de Procesamiento	49
4.6.2 Análisis de Datos	49
4.7 ASPECTOS ÉTICOS	50
CAPÍTULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	51
5.1 RESULTADOS	51
5.2 DISCUSIÓN DE RESULTADOS	69
CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	73
6.1 CONCLUSIONES.....	73
6.2 RECOMENDACIONES	73
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	75
ANEXOS	84

ANEXO 1: ACTA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS	84
ANEXO 2: CARTA DE COMPROMISO DEL ASESOR DE TESIS	86
ANEXO 3: CARTA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS, FIRMADO POR LA SECRETARÍA ACADÉMICA	87
ANEXO 4: CARTA DE ACEPTACIÓN DE EJECUCIÓN DE LA TESIS POR LA SEDE HOSPITALARIA CON APROBACIÓN POR EL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA	90
ANEXO 5: ACTA DE APROBACIÓN DEL BORRADOR DE TESIS.....	93
ANEXO 6: CERTIFICADO DE ASISTENCIA AL CURSO TALLER.....	94
ANEXO 7: MATRIZ DE CONSISTENCIA.....	96
ANEXO 8: OPERACIONALIZACION DE VARIABLES.....	106
ANEXO 9: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS O INSTRUMENTOS UTILIZADOS	109
ANEXO 10: BASES DE DATOS (EXCEL, SPSS), O EL LINK A SU BASE DE DATOS SUBIDA EN EL INICIB	111
ANEXO 11: RECIBO Y REPORTE DE ORIGINALIDAD DEL TURNITIN	112

LISTA DE TABLAS

TABLA N°1: RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS (PCR EN COMBINACIÓN CON ANTICUERPOS) Y SU INTERPRETACIÓN

TABLA N°2: SIGNOS Y SÍNTOMAS EN PACIENTES CON COVID 19 EN RELACIÓN A LA GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD

TABLA N°3: CLASIFICACIÓN DE CASOS POR COVID 19 EN ESSALUD

TABLA N°4: MANEJO DE COVID 19 SEGÚN SINTOMATOLOGÍA

TABLA N°5: CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LOS PACIENTES HOSPITALIZADOS POR COVID 19 EN EL HOSPITAL DOS DE MAYO

TABLA N°6: CARACTERÍSTICAS LABORATORIALES DE LOS PACIENTES HOSPITALIZADOS POR COVID 19 EN EL HOSPITAL DOS DE MAYO

TABLA N°7: HALLAZGOS DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES HOSPITALIZADOS POR COVID 19 EN EL HOSPITAL DOS DE MAYO SEGÚN DESENLACE

TABLA N°8: HALLAZGOS LABORATORIALES DE LOS PACIENTES HOSPITALIZADOS POR COVID 19 EN EL HOSPITAL DOS DE MAYO SEGÚN DESENLACE

TABLA N°9: MODELO DE REGRESIÓN DE COX CRUDA Y AJUSTADA PARA LOS FACTORES PREDICTORES DE MORTALIDAD POR COVID 19 EN EL HOSPITAL DOS DE MAYO

LISTA DE FIGURAS

FIGURA N°1: CURVAS DE SUPERVIVENCIA DE KAPLAN MEIER EN PACIENTES CON COVID 19.

FIGURA N°2: CURVAS DE SUPERVIVENCIA ANTE LA VARIABLE EDAD.

FIGURA N°3: CURVAS DE SUPERVIVENCIA ANTE LAS COMORBILIDADES: HTA Y ERC.

FIGURA N°4: CURVAS DE SUPERVIVENCIA DE LA VARIABLE LEUCOCITOS.

FIGURA N°5: CURVAS DE SUPERVIVENCIA DE LAS VARIABLES: INL Y LDH

FIGURA N°6: CURVAS DE SUPERVIVENCIA DE LAS VARIABLES: LACTATO Y DÍMERO D.

INTRODUCCIÓN

En diciembre del 2019, fue detectado por primera vez en Wuhan (Hubei, China), un brote causado por el nuevo coronavirus humano del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2, denominado SARS-CoV-2. Desde entonces, ha azotado diferentes países alrededor del mundo, declarando una pandemia el 11 de marzo del 2020, denominada COVID 19¹.

Esta tuvo múltiples epicentros alrededor del mundo, siendo Latinoamérica uno de los sectores más afectados. Si bien Perú presentó menor número de casos, 4 487 553, que otros países como Brasil, México, Chile, Colombia y Argentina; fue uno de los que tuvo mayor mortalidad, con un saldo de 219 539 muertes en comparación con Chile 64 732, Argentina 130 472, Colombia 142 339, entre otros².

El resultado de una mala gestión de recursos llevó al sistema de salud a un colapso, llegando a tener la tasa de mortalidad más elevada a nivel mundial durante la primera ola, y presentado una escasez de aproximadamente 24 000 trabajadores del personal de salud, junto con la falta de camas UCI y equipos de ventilación mecánica³.

A la actualidad seguimos experimentando las consecuencias dejadas por el COVID 19, ya que muchas personas con enfermedades crónicas no pudieron atenderse y/o recibir medicación adecuada debido a la alta saturación de los servicios y las restricciones impuestas durante la pandemia. Asimismo, muchos diagnósticos, sobre todo en pacientes oncológicos, se retrasaron generando muertes relacionadas con estas enfermedades³.

Se ha observado que los principales factores de riesgo asociados a muerte por COVID 19 fueron tener más de 65 años y ser de sexo masculino; además, padecer enfermedades como hipertensión arterial, diabetes, enfermedades pulmonares y cáncer podrían ser factores significativos³.

Con el avance continuo de la pandemia, se identificaron marcadores inflamatorios, algunos derivados de un hemograma, que demostraron ser útiles para pronosticar evolución clínica y riesgo de mortalidad en pacientes con COVID 19, lo cual establece una valiosa evaluación para este tipo de casos. Sin embargo, estos datos son de países más desarrollados en comparación al Perú, considerado de medianos a bajos recursos, y cuyo sistema sanitario se halla en suma precariedad. Por lo cual, es necesario indagar acerca de factores clínicos y laboratoriales que sirvan como pronóstico, mejor cuidado y protección de los pacientes con COVID 19 que enfrentan mayor riesgo³.

Así, el objetivo de este estudio fue determinar los marcadores inflamatorios predictivos de mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID 19, teniendo como escenario el Hospital Dos de Mayo, en el periodo de marzo a diciembre del 2020 en Lima, Perú.

CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1 DESCRIPCIÓN DE LA REALIDAD PROBLEMÁTICA: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Durante los últimos años, la sociedad ha venido afrontando la pandemia causada por el virus SARS-CoV-2, actualmente considerada como endemia, causante de la infección del nuevo coronavirus, denominada COVID-19. Según la OMS, se han reportado 676 millones de casos hasta la fecha, y de estos, 6 millones de muertes aproximadamente².

En cuanto a la vacunación contra la COVID-19, se ha reducido potencialmente el riesgo de enfermedad grave y su progresión, siendo aproximadamente 13 millones el total de personas vacunadas alrededor del mundo². Durante la segunda ola, la tasa de mortalidad global, en no vacunados fue 18,7%, mientras que en vacunados 4,3%, demostrando que la efectividad del esquema de vacunación favorece la reducción de fallecimientos con la aplicación de dos dosis⁴.

Existen algunos parámetros laboratoriales como la ferritina o la interleuquina 6, que han demostrado ser de utilidad clínica para estimar la progresión de esta enfermedad, sin embargo, tienen costos elevados y necesitan de equipos especializados para su procesamiento⁵. Esto dificulta el acceso a los pacientes, enlenteciendo un tratamiento oportuno y obstaculizando la reducción de la tasa de mortalidad, estimando hasta finales del 2021, 120,3 muertes por cada 100,000 personas⁶.

Se han observado complicaciones como falla respiratoria aguda, falla multiorgánica, ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI), e incluso necesidad de ventilación mecánica entre 30 y 40% de los pacientes hospitalizados, aumentando de esta manera la estancia hospitalaria y la demanda de camas^{7,8}.

A la actualidad, el virus SARS-COV-2 ha presentado constantes mutaciones, dentro de ellas: la variante alfa (Reino Unido), beta (Sudáfrica), delta (India), gamma (Brasil) ómicron (Sudáfrica), entre otros⁹. En febrero del 2023, se reportó por primera vez el EG.5, un sublinaje de ómicron, siendo clasificada como variante de interés para la OMS el 9 de agosto del mismo año, presentando reportes de casos en países como Canadá, Colombia, Costa Rica, Estados Unidos y República Dominicana. El 31 de agosto, el Ministerio de Salud del Perú confirmó la presencia de los dos primeros casos de esta nueva variante, presentando mayor capacidad infectiva y rápida proliferación. Esto genera gran incertidumbre acerca de la posibilidad de enfrentar una nueva ola, para la que el país no se encuentra preparado¹⁰.

Según la Sala Situacional COVID-19 Perú, la edad y el sexo fueron factores pronósticos de mortalidad, presentando un riesgo incrementando en adultos mayores a 60 años (69,81%) y sexo masculino (63,06 %) ¹¹. Estudios nacionales adicionan la presencia de al menos una comorbilidad, dentro de ellas, obesidad e hipertensión arterial predominantemente, como factores de riesgo de muerte. En relación a los parámetros laboratoriales, el incremento de leucocitos, INL, LDH, dímero D y lactato y la disminución de linfocitos se relacionaron con letalidad^{3,5,18,19}.

Es por ello que la respuesta inflamatoria juega un importante papel en la progresión clínica y pronóstico de la enfermedad. A razón de esta problemática, se buscó parámetros laboratoriales fácilmente accesibles para los pacientes, planteándose la interrogante de indagar acerca de algún marcador inflamatorio y valorar su posible utilidad como predictor de mortalidad de esta infección.

1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿Cuáles son los marcadores inflamatorios predictores de mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID 19 en el Hospital Dos de Mayo de marzo a diciembre del 2020?

1.3 LÍNEA DE INVESTIGACIÓN NACIONAL Y DE LA URP VINCULADA

El presente trabajo se encuentra dentro de las Líneas Principales de Investigación en Salud 2021 – 2025, propuestas y aprobadas por la Universidad Ricardo Palma, situándose en el área de conocimiento de Medicina, “Infecciones respiratorias y neumonía”, así como también, se encuentra dentro de las Prioridades Nacionales de Investigación en Salud en Perú 2019 – 2023, propuestas por el Instituto Nacional de Salud, el tema de esta investigación se incluye en la prioridad de “Infecciones Respiratorias Agudas y Neumonías”.

1.4 JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

La infección por el SARS-CoV-2 que se ha venido propagando durante los últimos años, ha demostrado tener una alta tasa de mortalidad en los pacientes hospitalizados, predominantemente en adultos mayores e inmunodeprimidos. La problemática surge al momento del diagnóstico, ya que ni la parte clínica, ni las pruebas rápidas o moleculares, nos permiten determinar cómo será el desenlace final de esta enfermedad.

Esto generó un aumento en la necesidad de camas hospitalarias desde el 2020 al 2022, razón por la cual se observó múltiples hospitales colapsados, que no pudieron dar abasto a los requerimientos poblacionales.

A la actualidad, durante los últimos 60 días, se han reportado solo en Lima Metropolitana 376 fallecimientos por COVID 19, lo que nos lleva a buscar métodos para identificar a los pacientes más susceptibles a letalidad.

Los marcadores inflamatorios como los leucocitos, linfocitos, índice neutrófilos-linfocitos (INL), índice plaquetas-linfocitos (IPL), proteína C reactiva (PCR), lactato deshidrogenasa (LDH), lactato, fibrinógeno, Dímero D y amplitud de distribución eritrocitaria (RDW), son parámetros que se encuentran en exámenes de laboratorio de rutina, es decir que no solo son de fácil acceso, sino también son económicos, y además podrían permitirnos determinar cómo progresará la enfermedad, pudiendo otorgar un tratamiento óptimo y oportuno, disminuyendo las complicaciones y los días de estancia hospitalaria, es aquí donde radica la importancia de este estudio.

1.5 DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA:

La investigación se realizó en el Hospital Dos de Mayo ubicado en el distrito de La Victoria en la ciudad de Lima, desde marzo del 2020 a diciembre del 2020, se basó en la recopilación de datos de pacientes mayores de 18 años hospitalizados con diagnóstico clínico, prueba molecular positiva de COVID-19 y exámenes laboratoriales con valores de leucocitos, linfocitos, PCR, lactato deshidrogenasa, lactato, fibrinógeno, Dímero D y RDW. Asimismo, se tomó como variable independiente los marcadores inflamatorios y como dependiente la mortalidad.

1.6 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

1.6.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar los marcadores inflamatorios predictores de mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID 19 en el Hospital Dos de Mayo de marzo a diciembre del 2020. Lima, Perú.

1.6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la asociación entre los factores sociodemográficos y la mortalidad en pacientes con COVID 19 en el Hospital Dos de Mayo.
- Determinar si los valores alterados del índice neutrófilos-linfocitos (INL) son predictores de mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID 19 en el Hospital Dos de Mayo de marzo a diciembre del 2020.
- Determinar si los niveles alterados del índice plaquetas-linfocitos (IPL) son predictores de mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID 19 en el Hospital Dos de Mayo de marzo a diciembre del 2020.
- Determinar si los niveles alterados de proteína C reactiva (PCR) son predictores de mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID 19 en el Hospital Dos de Mayo de marzo a diciembre del 2020.
- Determinar si los niveles alterados de lactato deshidrogenasa (LDH) son predictores de mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID 19 en el Hospital Dos de Mayo de marzo a diciembre del 2020.
- Determinar si los niveles alterados del lactato son predictores de mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID 19 en el Hospital Dos de Mayo de marzo a diciembre del 2020.
- Determinar si los niveles alterados del fibrinógeno son predictores de mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID 19 en el Hospital Dos de Mayo de marzo a diciembre del 2020.
- Determinar si los niveles alterados del dímero D son predictores de mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID 19 en el Hospital Dos de Mayo de marzo a diciembre del 2020.
- Determinar si los niveles alterados la amplitud de distribución eritrocitaria (RDW) son predictores de mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID 19 en el Hospital Dos de Mayo de marzo a diciembre del 2020.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

2.1.1 ANTECEDENTES INTERNACIONALES

Velez P.⁵, en su estudio retrospectivo de cohorte, realizado en la Unidad de Cuidados Intensivos del **Hospital Pablo Arturo Suárez**, en **Ecuador** evaluó variables como sexo, edad, comorbilidades, INL, LDH, Dímero D, entre otros y la mortalidad a los 28 días, asociada a COVID 19 en pacientes hospitalizados del 1 de abril 2020 al 1 de agosto del 2021. Se encontró que, de los 223 pacientes, hubo 78 fallecidos y 145 sobrevivientes, de los cuales, la edad promedio fue de 50,84 años, encontrando que los fallecidos tenían edad mayor frente al otro grupo; también se observó predominancia del sexo masculino frente al femenino, sin encontrar diferencias significativas en relación a mortalidad por sexo. Dentro de las comorbilidades, se encontró que la más frecuentes fue la obesidad con 33,18%, seguida por la HTA con 14,35 y DM en 12,56%. Con respecto a marcadores inflamatorios se observó valores mayores de LDH a las 24 horas en los pacientes fallecidos en comparación con los sobrevivientes, con valores de 464 a 3989 y 275 a 2210 U/L respectivamente ($p < 0,05$); por otro lado, hubo una reducción significativa en los valores de linfocitos e INL a las 24, 48 y 72 horas posteriores al ingreso a UCI en los pacientes fallecidos ($p=0,000$). En el análisis univariado utilizando curvas ROC se encontró que la LDH a las 24 y 48 horas maestro un AUC de 0,636, el INL exhibió un AUC de 0,676, 0,706 y 0,672 a las 24, 48 y 72 horas respectivamente; mostrando significancia para predecir mortalidad en pacientes críticos con COVID 19. Se observó como punto de corte para la LDH a las 24 y 48 horas, 781 con sensibilidad de 52% y especificidad de 71% y 709 con sensibilidad 63% y especificidad 60% respectivamente. En relación al INL a las 24, 48 y 72 horas, el punto de corte fue de 22 con sensibilidad 82% y especificidad 50%, 18 con sensibilidad 76% y especificidad 59% y 14 con sensibilidad 54% y especificidad 78%. Se concluyó que los marcadores inflamatorios

LDH e INL, fueron predictores independientes de mortalidad; además el INL puede ser utilizado como biomarcador de mal pronóstico en ausencia de la posibilidad de poder medir la IL-6.

Mallappa S. et al.¹², realizaron un estudio retrospectivo con el objetivo de evaluar la predicción de mortalidad en pacientes COVID-19 a través de los parámetros bioquímicos y hematológicos en casos confirmados de COVID-19 en un hospital de Madikeri, **India** entre el año 2020 y 2021. Se incluyeron 422 casos, de los cuales 230 (54,5%) fueron casos sobrevivientes y 192 (45,5%) no sobrevivientes. En los resultados los niveles elevados de dímero D, creatinina, LDH, ferritina, PCR, relación neutrófilo/linfocito (NLR), relación plaqueta/linfocito (PLR), recuento absoluto de neutrófilos (ANC) y la disminución del recuento de plaquetas, junto con el recuento absoluto de linfocitos (ALC), fueron estadísticamente significativos ($P < 0,001$) en los casos de infecciones por COVID-19 que no sobrevivieron, en comparación con los casos sobrevivientes. Además, se obtuvo que el NLR tuvo el área máxima bajo la curva en ROC, lo que demostró ser el parámetro predictivo más crítico.

Vera N. et al.¹³, realizaron un estudio descriptivo en el Hospital Militar “comandante Manuel Fajardo Rivero” en Villa Clara, **Cuba**. Su población fue de 82 pacientes mayores de 18 años y analizaron los parámetros hematológicos durante la primera semana de hospitalización por infección de COVID-19. Se observó que en los pacientes graves la media de los resultados por variables fueron: relación neutrófilo linfocito (NLR) ($7,21 \pm 13,12$), relación plaqueta linfocito (PLR) ($226,99 \pm 333,95$), dímero D ($2,58 \pm 1,17$) ($p=0,000$), conteo absoluto de neutrófilos ($9,07 \pm 4,95$) ($p=0,003$), creatinina ($237,33 \pm 249,34$) ($p=0,068$) y LDH ($608,54 \pm 267,28$) ($p=0,005$), y estaban por encima de los valores de referencia siendo estadísticamente significativos, mientras que el conteo absoluto de linfocitos ($0,90 \pm 0,69$) ($p=0,004$), hemoglobina ($95,73 \pm 27,45$) ($p=0,000$), se encontró inferior a los valores normales en los pacientes graves. Por el contrario, la media de plaquetas en pacientes graves fue de (210,60

$\pm 99,30$) y no fue estadísticamente significativo ($p=0,792$). Se concluyó que la NLR y PLR alertaron sobre el agravamiento del paciente y mayor posibilidad de mortalidad. El 85,4 % de los pacientes egresaron vivos y el 14,6 % falleció. El 46,7 % de los pacientes graves fallecieron en el transcurso de la enfermedad y el 7,5 % de los no graves, también fallecieron.

Ruan Q. et al.¹⁴, en su estudio retrospectivo “Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, **China**”, evaluaron 150 casos de infección por COVID-19, entre ellos sobrevivieron 82 (55%) y fallecieron 68 (45%). Las variables a estudiar incluyeron edad, comorbilidades asociadas, signos, síntomas, tiempo de supervivencia y parámetros de laboratorio. En los resultados se obtuvo una diferencia significativa ($p<0,001$) en la edad entre el grupo de muerte, con una media de 67 años y sobrevivientes, con una media de 40 años, sin diferencia en la proporción de sexos ($p = 0,43$). Los pacientes con enfermedades cardiovasculares tuvieron un riesgo significativamente mayor de muerte ($p < 0,001$). Además, se analizaron los tiempos de supervivencia en los pacientes que fallecieron, desde el inicio de la enfermedad hasta la muerte mostró dos picos, el primero de 14 días y el segundo de 22 días aproximadamente. En el grupo de fallecidos los parámetros de laboratorio obtuvieron diferencias significativas en el aumento del recuento de leucocitos $\times 10^9/L$ con una media de $10,62 \times 10^9/L$ ($p<0,001$), proteína C reactiva mg/L con una media de 126,6 mg/L ($p<0,001$) y una disminución de linfocitos $\times 10^9/L$ con una media de $0,60 \times 10^9/L$ ($p<0,001$) respecto al grupo de sobrevivientes.

Escobar J. et al.¹⁵, en su estudio observacional, analítico de casos y controles realizado en el Hospital Nacional, Itauguá – **Paraguay** entre enero y julio del año 2021 identificaron los biomarcadores inflamatorios que se asocian a mortalidad en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2. En su estudio incluyeron a 237 pacientes (79 casos y 158 controles), tomando en cuenta características epidemiológicas y parámetros de laboratorio como variables. En los resultados, el rango de edad estuvo entre 21 y 90 años con una media de 53,57 años y con el 66,7% de sexo masculino. En las variables de laboratorio se observaron diferencias

significativas al comparar leucocitos con media 12,600 en el grupo caso y 9,672 en el grupo control ($p=0,001$), proteína C reactiva con media 15,40 en el grupo caso y 10,97 en el grupo control ($p=0,002$), dímero D con media (15625,72 en el grupo caso y 12554,31 en el grupo control) ($p=0,004$). También se evaluaron los días de enfermedad con una media de 8,04 días en el grupo de fallecidos y 8,19 días en el grupo de sobrevivientes, pero con significancia $p>0,05$.

Bairwa M. et al.¹⁶, realizaron un análisis retrospectivo en la **India**, se evaluaron los marcadores bioquímicos y el perfil hematológico de 249 pacientes con prueba PCR positiva a COVID-19 entre abril y agosto del 2020. De manera significativa ($p<0,05$) la mortalidad se asoció con incremento de recuento de glóbulos blancos $10 \times 10^9/L$ (SD media $8,7 \pm 6,0$), recuento de neutrófilos $10 \times 10^9/L$ (SD media $8,1 \pm 1,3$), lactato deshidrogenasa U/L (SD media $827,62 \pm 471,90$), potasio sérico mmol/L ($4,46 \pm 0,93$), proteína C reactiva ($118,96 \pm 11,43$), SpO% ($90,19 \pm 7,93$). Los autores recomendaron vigilar los niveles de proteína C reactiva, recuento de leucocitos y recuento de neutrófilos, ya que podrían indicar progresión a un estado crítico de la enfermedad.

Awale R. et al.¹⁷, elaboraron un estudio observacional retrospectivo en un hospital de la **India**, en el que se evaluaron a 240 pacientes con prueba PCR COVID-19 positiva, y se compararon los resultados de los parámetros hematológicos en tres ocasiones: al ingreso, mediana de días de hospitalización y el último día. La edad media fue de 54,5 años, el 68,3% eran del sexo masculino, respecto a la gravedad de la enfermedad: 25% asintomáticos ($n=26$), 44,6% leves ($n=107$), 15,4% moderados ($n=37$), 15% graves ($n=36$). La mortalidad se observó sólo en el grupo con enfermedad grave $n=30$ (83,3%). La diferencia en la duración de estancia hospitalaria en el grupo de enfermedad grave tuvo una media de 9,5 días con significancia ($p<0,001$) respecto a los parámetros hematológicos en los pacientes graves, y se observó anemia (media de hemoglobina 9,8 g/dL) ($p=0,002$), plaquetopenia (media de plaquetas 99×10^3 células/mm³) ($p<0,001$), relación neutrófilo – linfocito (NLR) (media de

15,2) ($p < 0,001$) en el último día y leucocitosis (media de leucocitos $11,9 \times 10^3$ células/mm³) ($p < 0,001$) al ingreso. La precisión diagnóstica para la representación de gravedad y mortalidad de la relación neutrófilo-monocitos (RMN) tuvo sensibilidad 97% y especificidad 54,8%, relación neutrófilo-linfocitos (NLR) tuvo sensibilidad 93,9% y especificidad 64,5%, proporción linfocitos-monocitos (LMR) tuvo sensibilidad 66,7% y especificidad 64% significativamente ($p < 0,001$). Se concluyó que la NMR y NLR elevadas junto con la LMR disminuida al ingreso son buenos predictores de gravedad y mortalidad en COVID 19.

2.1.2 ANTECEDENTES NACIONALES

Collins J. et al.¹, realizaron un estudio observacional, longitudinal, de cohorte retrospectivo, en pacientes hospitalizados en el **Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Lima** por COVID 19 entre el 21 de marzo y el 12 de mayo del 2020. Se realizaron exámenes de laboratorio para determinar los valores de leucocitos, linfocitos, hemoglobina, plaquetas, fibrinógeno, dímero D, lactato deshidrogenasa, proteína C reactiva, entre otros. Utilizaron una muestra de 433 casos, con una media de edad de 61 años, donde el 28% eran pacientes femeninos. Dentro de los resultados se encontró que los pacientes fallecidos presentaban valores más altos de leucocitos, PCR y LDH, además de mayores casos de linfopenia relativa. Según el análisis multivariado realizado, se observó que la leucocitosis, valores de plaquetas menores a 300 000 por mm³ y el incremento de LDH por encima de 450 U/L, se asociaron de forma independiente con riesgo de muerte. El estudio concluye que, durante los dos primeros meses de pandemia en el Hospital Almenara, la mayoría de pacientes presentó leucocitosis, linfopenia relativa marcada, dímero D mayor a 2 mg/L y PCR mayor a 150 mg/L.

Hueda M. et al.³, en su estudio de cohorte retrospectivo realizado, se buscó determinar los factores asociados a mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID 19 en el **Hospital III Daniel Alcides Carrión en Tacna**. Se trabajó con 351 historias clínicas, obteniendo una

mediana de edad de 61, con pacientes predominantemente varones (74,1%). 12,8% presentaba por lo menos 3 comorbilidades, dentro de estas las más comunes fueron: obesidad (31,6%), hipertensión arterial (27%) y diabetes (24,5%). Con respecto a los signos y síntomas, el 70,1% presentó saturación menor a 90%. 18,2% de los pacientes requirió ventilación mecánica, y 73,4% de estos, ingresó a UCI. En relación a los exámenes de laboratorio, se encontró que la leucocitosis, linfopenia, y el incremento de PCR, Dímero D y LDH fueron más frecuentes en los pacientes fallecidos. En el análisis mediante regresión de riesgo proporcional de Cox se encontró que los factores asociados de manera independiente a mortalidad fueron edad mayor a 65 años HRa = 3,55 (IC 95% 1,70-7,40), saturación menor a 90%, de 89% a 85% HRa = 2,20 (IC 95%: 1,07-4,51), de 84% a 81% HRa = 2,54 (IC 95%: 1,14-5,70), y menor a 80% HRa = 4,07 (IC 95%: 2,10-7,88); y la elevación de la LDH con valores superiores a 720 U/L.

Pimentel G.¹⁸, en su investigación de tipo observacional, analítico, de cohorte y retrospectiva, utilizó una muestra de 161 pacientes, 41 fallecidos por COVID-19 y 123 dados de alta del **Hospital María Auxiliadora** en **Lima** durante el año 2020. Se encontró que las variables edad y sexo, no tenían relación con la mortalidad, sin embargo, la mayoría de muertes se encontró en el rango de 60 años (61%) y eran de sexo masculino (70,7%). Dentro de los factores clínicos resaltantes, el dolor de garganta presentó un riesgo de mortalidad 2,17 más alto y el dolor muscular se consideró como factor protector con OR:0,33 (0,110-1,018). En relación a las comorbilidades, enfermedad cardiovascular, diabetes, enfermedad pulmonar, obesidad y enfermedad renal crónica, ninguna mostró asociación significativa, ni se comportó como factor de riesgo. Los parámetros laboratoriales más resaltantes, fueron lactato deshidrogenasa (p:0,02) (OR: 12,90, IC: 1,70-97,90) y dímero D (p:0,01) (OR: 17,88, IC: 2,37-134,92), estos presentaron asociación estadística, representado mayor riesgo de mortalidad.

Saldaña Q.¹⁹, realizó un estudio descriptivo, correlacional de pruebas diagnósticas, buscando determinar el valor predictivo de la amplitud de distribución eritrocitaria sobre la letalidad por neumonía severa por COVID 19 en 303 pacientes atendidos en el **Hospital Belén de Trujillo** del 2020 al 2021. Se obtuvo como resultados que el 34% de pacientes presentó valores de RDW mayor a 14%, con una letalidad de 33% (p:0,000). La sensibilidad del RDW como predictor de mortalidad fue de 91%, y la especificidad de 94%; por otro lado, el valor predictivo positivo fue de 88,4%, y el valor predictivo negativos fue mayor a 95,5%, indicando que valores mayores a 14% permiten pronosticar la supervivencia. Con respecto al área bajo la curva ROC, se encontró una confiabilidad de 92,7% con estimación al 95%. Adicionalmente se encontró que la mayoría de pacientes en el presente estudio fueron varones (66%), y dentro de las comorbilidades, la HTA presentó una relación moderada y directa (V = 0,42) altamente significativa p = 0,000 con la presencia de letalidad, mientras que la DM + HTA una relación baja y directa (V = 0,18) altamente significativa p = 0,000; por otro lado, anemia + HTA una relación baja y directa (V = 0,20) altamente significativa p = 0,000. Se concluye que el RDW tiene alto valor predictivo de letalidad en paciente con neumonía severa por COVID 19, con valores predictivos positivo, negativo y sensibilidad y especificidad que superan el 85%, indicando ser útil para pronosticar casos severos y letales de esta enfermedad.

Ortega R. et al.²⁰, realizaron un estudio retrospectivo de cohorte en 263 adultos mayores de 60 años hospitalizados con el diagnóstico de COVID 19 en el **Hospital Luis Heysen Inchaustegui** y el **Hospital Clínica EsSalud Chepén** en **Lambayeque** del 18 de marzo al 13 de mayo del 2020, donde se estudiaron las variables sexo, edad, comorbilidades, signos y síntomas, INL e IPL, entre otros, obteniendo como resultados que la mayoría de pacientes fueron varones (71,8%), y la media de edad fue de 70 años. La comorbilidad más frecuente fue la HTA 31,3%. Los síntomas más frecuentes fueron distrés respiratorio en 91,1% y tos 80,1%. 81% presentó taquipnea al ingreso y la media de saturación de oxígeno fue de 86% y 33,5% presentó una saturación de oxígeno menor a 80%. Se encontró leucocitosis en 63,7%,

linfopenia en 45,8% y trombocitopenia en 13,4%. 72,9% requirió ingresar a la Unidad de Cuidados Intensivos, pero solo 2,7% fueron admitidos. La media del INL fue de 16,8 (95% CI: 14,9-18,7; SD: 15,5), con un rango de 1,9 a 49, y la del IPL fue de 50,3 (95% CI: 44,6-55,9; SD: 46,3), con un rango de 1,6 a 195,5. En el análisis de regresión de Cox se encontró que niveles elevados de INL e IPL se asociaron con mayor riesgo de mortalidad. Se concluyó que el INL e IPL son marcadores que permiten identificar riesgo de mortalidad en COVID 19.

Alvarez J.²¹, en el estudio transversal de valor diagnóstico de prueba, se utilizó una muestra de 385 historias clínicas de pacientes hospitalizados por COVID 19 en el Hospital III EsSalud Puno de marzo a diciembre del 2020, buscando evaluar si el índice neutrófilos/linfocitos tiene valor predictivo de mortalidad en pacientes con COVID 19. Dentro de los resultados se encontró que valores de $INL \geq 3,387$ estuvieron presentes en 96,3% de los pacientes fallecidos, y valores $<3,387$ en el 98% de los que fueron dados de alta ($p=0,000$). Además, se observó una sensibilidad de 96,5% (IC 95% 92,7 - 99,8), especificidad de 98% (IC95% 96,06 – 99,94), con valor predictivo positivo de 96,3% (IC 95% 92,74 - 99,85) y valor predictivo negativo de 98% (IC 95% 96,06 – 99,94); determinando que el INL es un marcador útil como predictor de mortalidad. Se determinó en la curva ROC, $\geq 3,387$ como punto de cohorte del INL, con una confiabilidad del 99%. Finalmente, describe que la edad promedio de los pacientes fue de 61,9 años para los fallecidos, predominando el género masculino con 60,3%.

Rojo F.²², en su estudio de cohorte prospectivo, buscó evaluar la capacidad predictiva del radio neutrófilo/linfocito, radio plaqueta/linfocito y el volumen plaquetario medio sobre la mortalidad de pacientes con COVID 19 en el **Hospital Cayetano Heredia en Lima**. Como resultados se obtuvo una edad media de 61 años en los pacientes fallecidos, con 62% de pacientes de sexo masculino, y una tasa de mortalidad del 18%. Se obtuvo un promedio de IMC de 30,22; además, 67% de los pacientes presentaron comorbilidades: hipertensión

arterial, diabetes, obesidad, asma, gastritis y colelitiasis; falleciendo el 18%. Solo el 7% de los pacientes fue admitido en UCI, falleciendo 4 de ellos ($p=0,005$). En relación al ratio neutrófilo/linfocito se observaron valores de $16,97 \pm 6,54$ en los fallecidos y solo $7,78 \pm 7,37$ en los sobrevivientes ($p<0,0001$). Se concluyó que el ratio neutrófilo/linfocito se perfila como predictor de mortalidad en COVID 19; sin embargo, el ratio plaqueta linfocito no mostró un buen desempeño productivo.

León-Jiménez F.²³. et al, en su estudio analítico prospectivo, evaluaron a 391 pacientes en el **Hospital Santa Rosa en Piura**, se les hizo seguimiento desde el ingreso hasta el alta, fallecimiento, pase a UCI o referencia. Obtuvieron que el promedio de la edad fue 58,4 años y el 70,3% fueron hombres. El promedio del tiempo de estancia hospitalaria fue 5 días. Además, no hubo asociación entre sexo y mortalidad ($p = 0,603$). Hubo mayor proporción de fallecidos en pacientes con linfopenia (46,5 vs 61,9, $p = 0,032$); el PaFiO₂ fue menor en los fallecidos (60 vs 86,6; $p < 0,001$). También, se encontró que presentar al menos una comorbilidad y aumento de la PCR se asocian como factores de riesgo ($p < 0,05$). Los valores de neutrofilia y plaquetopenia no se asociaron en forma independiente con mortalidad.

Valenzuela K.²⁴, en su estudio observacional, descriptivo y retrospectivo realizado en la Unidad de Cuidados Intermedios de un Hospital de **Lima**, cuyo objetivo fue describir las características de los pacientes hospitalizados y determinar los factores asociados a mortalidad, evaluó 71 historias clínicas y obtuvo que la mayoría de los pacientes presentaba al menos una comorbilidad, las más frecuentes fueron obesidad (35,21 %) e hipertensión arterial (32,39 %). También obtuvo que la media de estancia hospitalaria fue de 13 días, la cual definió como corta, si fue menor de 5 días, intermedia, de 5 a 17 días y prolongada si fue mayor de 17 días. La tasa de mortalidad encontrada fue de 71,83 %. Concluyó que los factores asociados a un peor pronóstico de mortalidad, fueron ser mayor de 60 años, ingresar por el servicio de emergencia con una saturación menor de 80 % y una estancia hospitalaria prolongada.

2.2. BASES TEÓRICAS

I. GENERALIDADES

La COVID-19, también llamada enfermedad por el nuevo coronavirus tiene como ente causante al coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo, conocido como SARS-CoV-2²⁵.

La vía de transmisión entre humanos se relaciona con la secreción de personas infectadas, ya sea por contacto directo con microgotas a nivel respiratorio, que pueden esparcirse hasta 2 metros, por contaminación de las manos o contacto con fómites contaminados con estas secreciones²⁶.

La liberación máxima del virus a través de la vía respiratoria se produce durante la fase sintomática, pero también puede darse en la fase asintomática o en el proceso de recuperación en menor porcentaje²⁷. El periodo de incubación es de entre 4 y 7 días, con un promedio de 5, pero se ha demostrado que este puede extenderse hasta 24 días²⁸.

Dentro de los síntomas y signos característicos de esta infección se encuentran: fiebre, tos seca, disnea, mialgia, fatiga y linfopenia. Además, se sabe que las personas con la enfermedad pueden presentar cuadros asintomáticos. Se han reportado casos donde el cuadro se caracteriza por presentar cefaleas, problemas gastrointestinales, entre otros^{29,30}.

Afortunadamente, la mayoría de los pacientes hacen un cuadro leve de la enfermedad, pero el 15% presenta manifestaciones graves que requieren de hospitalización y un 5% requerirá tratarse en la Unidad de Cuidados Intensivos²⁷.

II. DIAGNÓSTICO

La realización de pruebas diagnósticas es esencial para afrontar la epidemia de la COVID-19, con el fin de reducir su transmisión y confirmar los casos sospechosos para brindar una atención médica oportuna y de calidad, por lo tanto, deben implementarse técnicas con alta sensibilidad y especificidad rápidas, para que puedan utilizarse a gran escala. Actualmente disponemos de tres tipos de pruebas diagnósticas:

- Pruebas de detección de ácidos nucleicos, reacción en cadena de polimerasa (PCR):

Se considera el Gold standard para el diagnóstico del SARS-CoV-2, es una técnica molecular de detección directa del material genómico por amplificación de ácidos nucleicos. La técnica en una muestra nasofaríngea es la que mejor rendimiento diagnóstico presenta pues su sensibilidad es de 85-90% y su especificidad de 99,5%, por lo que se considera de elección para realizar el diagnóstico. Debe efectuarse en la primera semana del inicio de síntomas, porque posteriormente la carga viral va descendiendo de forma paulatina y tras la resolución de la clínica podría no ser detectada. Los resultados se obtienen en un rango de 1-6 horas.

- Pruebas de detección de antígeno (Ag):

Se basa en la detección de proteínas virales específicas del SARS-CoV-2, como la proteína N y las subunidades S1 o S2 de la proteína espícula (S). La técnica en una muestra de exudado nasofaríngeo presenta una sensibilidad >95 en sintomáticos, y una especificidad de 95-99%, en pacientes asintomáticos hay escasa evidencia por el momento. Debe efectuarse en los primeros 5-7 días del inicio de los síntomas. A diferencia de la PCR no es tan sensible para detectar bajas cargas virales, por lo que un resultado negativo no descarta la infección. Los resultados se obtienen en un rango de 15 minutos.

- Pruebas de detección de anticuerpos (Ac) IgM e IgG:

Esta prueba detecta la presencia de Ac contra el SARS-CoV-2 en una muestra de sangre, plasma o suero. La evidencia serológica más temprana son los anticuerpos IgM contra el virus; aparecen entre la 3-4 semana y sugiere el diagnóstico de una infección reciente sintomática, seguidos por la aparición de anticuerpos IgG específicos, que identifica a los pacientes que se infectaron previamente. Los Ac con actividad neutralizante (AcNt) protegen frente a infecciones su duración depende de la respuesta inmunitaria inicial y la gravedad clínica. La sensibilidad aumenta tras el inicio de los síntomas, a partir de las 3 semanas es >90% y su especificidad varía entre 90-99%. Los resultados se obtienen en un rango de 15 minutos³¹.

Tabla 1. Resultados de las pruebas diagnósticas (PCR en combinación con anticuerpos) y posible interpretación.

PCR	IgM	IgG	Interpretación
-	-	-	<ul style="list-style-type: none"> ● No ha habido contacto con el virus. ● Valorar los síntomas por si puede ser un falso negativo de la PCR en una fase temprana de la infección, o en pacientes inmunodeprimidos (descartar inmunodeficiencia humoral).
+	-	-	<ul style="list-style-type: none"> ● Periodo ventana, fase inicial de la infección. ● Puede darse ese resultado en fases más avanzadas de la infección en inmunodeprimidos.
+	+	-	<ul style="list-style-type: none"> ● Estadio temprano de la infección.
+	+	+	<ul style="list-style-type: none"> ● Fase activa de la infección.
+	-	+	<ul style="list-style-type: none"> ● Sugiere fase de resolución de la infección. Probablemente en esta fase hay poco riesgo de transmisión.

-	+	-	<ul style="list-style-type: none"> ● Puede sugerir infección reciente, pero también puede ser un falso positivo de la IgM, especialmente en test rápidos. Debe confirmarse con técnica de PCR. ● Para un diagnóstico de certeza, debe repetirse la determinación 2 semanas después para detectar seroconversión (IgG positiva) y nueva PCR de confirmación.
-	+	+	<ul style="list-style-type: none"> ● Indica caso COVID confirmado (infección actual o pasada). Actualmente no hay evidencia suficiente para estimar el momento del contacto con el virus y la duración de la IgM. ● La PCR negativa puede indicar curación (infección pasada) o un falso negativo (infección actual), por lo que se recomienda repetir 1 PCR adicional en asintomáticos.
-	-	+	<ul style="list-style-type: none"> ● Indica infección pasada. ● Sin embargo, la sensibilidad de la IgM puede no ser óptima en algunos test rápidos, por lo que no debe descartarse una infección reciente. Valorar síntomas e historial clínico.

Fuente: Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Guía para una correcta interpretación de las pruebas de diagnóstico de COVID-19. V2. Pág. 23².

III. PREVENCIÓN

Dentro de las medidas preventivas recomendadas por la Organización Mundial de la Salud

(OMS) se encuentra el lavado frecuente de manos con agua y jabón, aproximadamente entre 40 y 60 segundos, cubrirse la boca y nariz al estornudar o toser, mantener una distancia de mínimo un metro entre cada persona y, finalmente, permanecer en casa si se detecta alguno de los síntomas mencionados. Además, se recomienda el uso de mascarillas y evitar frecuentar espacios cerrados o donde haya aglomeración de personas, para reducir el riesgo de contagio³³⁻³⁵.

Actualmente, la mejor manera de prevenir esta enfermedad es la vacunación, que se ha venido trabajando en conjunto con otros países. Dentro de las vacunas aprobadas para su uso se encuentran la Corminaty (Pfizer/BioNTech) y Moderna con mecanismos de acción parecidos, en los que se usan plataformas del ARN mensajero encapsulado en una cobertura lipídica, facilitando así la entrada a la célula, presentando una eficacia de 95 y 94%, respectivamente. Las vacunas AstraZeneca-Oxford, Janssen/Johnson & Johnson y Sputnik V, utilizan plataformas vectoriales, específicamente un adenovirus de chimpancé, que vehiculiza el material genético necesario para codificar la proteína S o Spike al interior de las células humanas, presentando una eficacia de 79, 66 y 92% respectivamente^{36,37}.

IV. CLASIFICACIÓN

Según la OMS, la enfermedad por COVID-19 puede presentarse en cuadros leves, moderados graves o críticos, que incluyen: síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), síndrome séptico, shock séptico, trombosis aguda y MIS-C^{35,37}.

Tabla 2. Signos y síntomas en pacientes con COVID 19 en relación a la gravedad de la enfermedad.

Enfermedad leve	Pacientes sintomáticos que se ajustan a la definición de caso de COVID 19 pero no presentan neumonía vírica ni hipoxia.
-----------------	---

Enfermedad moderada	Neumonía	<p>Adolescentes o adultos con signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, taquipnea) pero sin signos de neumonía grave, en particular $SpO_2 \geq 90\%$ con aire ambiente.</p> <p>Niño con signos clínicos de neumonía no grave (tos o disnea más taquipnea o tiraje costal) y sin signos de neumonía grave. Taquipnea (en inspiraciones/min): < 2 meses: ≥ 60; 2-11 meses: ≥ 50; 1-5 años: ≥ 40.</p>
Enfermedad grave	Neumonía grave	<p>Adolescentes o adultos con signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, taquipnea) más alguno de los siguientes: frecuencia respiratoria > 30 inspiraciones/min; disnea grave; o $SpO_2 < 90\%$ en aire ambiente.</p> <p>Niños con signos clínicos de neumonía (tos o disnea) más al menos uno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Cianosis central o $SpO_2 < 90\%$; disnea grave (por ejemplo, taquipnea, quejido espiratorio, tiraje costal muy intenso); signos generales de alerta: incapacidad de mamar o beber, paciente aletargado, inconsciente o con convulsiones. ● Taquipnea (en inspiraciones/min): < 2 meses: ≥ 60; 2-11 meses: ≥ 50; 1-5 años: ≥ 40.
	Síndrome de dificultad	Inicio: en la semana siguiente a una lesión clínica conocida (por ejemplo, neumonía) o aparición de

	respiratoria aguda (SDRA)	<p>nuevos síntomas respiratorios o empeoramiento de los existentes.</p> <p>Técnicas de diagnóstico por la imagen de tórax (radiografía, TC o ecografía pulmonar): opacidades bilaterales que no se explican totalmente por sobrecarga de volumen, colapso lobar o pulmonar ni nódulos.</p> <p>Origen de los infiltrados pulmonares: insuficiencia respiratoria que no se explica totalmente por insuficiencia cardíaca o sobrecarga de líquidos. Si no hay factores de riesgo es necesaria una evaluación objetiva (por ejemplo, ecocardiografía) para descartar una causa hidrostática de los infiltrados o el edema.</p> <p>Oxigenación deficiente en adultos:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● SDRA leve: $200 \text{ mm Hg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mm Hg}$ (con PEEP o CPAP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$). ● SDRA moderado: $100 \text{ mm Hg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mm Hg}$ (con PEEP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$). ● SDRA grave: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mm Hg}$ (con PEEP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$). <p>Oxigenación deficiente en niños:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Ventilación binivel (ventilación no invasiva o CPAP) $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$ con mascarilla facial: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mm Hg}$ o $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \leq 264$ ● SDRA leve (con ventilación invasiva): $4 \leq \text{IO} < 8$ o $5 \leq \text{ISO} < 7,5$
--	------------------------------	---

		<ul style="list-style-type: none"> ● SDRA moderado (con ventilación invasiva): $8 \leq IO < 16$ o $7,5 \leq ISO < 12,3$ ● SDRA grave (con ventilación invasiva): $IO \geq 16$ o $ISO \geq 12,3$
	Síndrome séptico	<p>Adultos: disfunción orgánica aguda y potencialmente mortal causada por una desregulación de la respuesta del huésped a una infección presunta o demostrada. Signos de disfunción orgánica: alteración del estado mental (delirio confusión), disnea o taquipnea. SpO₂ baja, oliguria, taquicardia, pulso débil, extremidades frías o hipotensión arterial, piel jaspeada, datos de coagulopatía en las pruebas de laboratorio, trombocitopenia, acidosis, hiperlactatemia o hiperbilirrubinemia.</p> <p>Niños: infección presunta o demostrada y ≥ 2 criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en función de la edad, uno de los cuales debe consistir en anomalías de la temperatura o del número de leucocitos.</p>
	Choque séptico	<p>Adultos: lactato sérico > 2 mmol/l e hipotensión persistente que, pese a la reposición de volemia, necesita vasopresores para mantener una TA media ≥ 65 mm Hg.</p> <p>Niños: hipotensión (TA sistólica $< 5.^{\circ}$ centil o < 2 desviaciones típicas por debajo del valor normal para la edad) o dos o tres de los siguientes: alteración del estado mental;</p>

		bradicardia o taquicardia (FC < 90 lpm p > 160 lpm en lactantes y frecuencia cardiaca < 70 lpm o > 150 lpm en niños); relleno capilar prolongado (> 2 seg) o pulso débil; taquipnea; piel jaspeada o fría o exantema petequial o purpúrico; lactato elevado; reducción de la diuresis; hipertermia o hipotermia.
	Trombosis aguda	Tromboembolia venosa aguda (es decir, embolia pulmonar), síndrome coronario agudo, accidente cerebrovascular agudo.
	MIS-C	Definición preliminar del caso: niños y adolescentes de 0 a 19 años de edad con fiebre > 3 días y dos de las siguientes manifestaciones: exantema o conjuntivitis bilateral no purulenta o signos de inflamación muco-cutánea (oral, manos o pies); hipotensión o choque; características de disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis o anomalías coronarias (incluidos signos ecocardiográficos o valores elevados de troponina/NT-proBNP); datos de coagulopatía (por PT, PTT, dímero D elevado), trastornos gastrointestinales agudos (diarrea, vómitos o dolor abdominal); y valores elevados de marcadores de inflamación (VSG, proteína C reactiva o procalcitonina). Y ninguna otra causa microbiana evidente de inflamación, incluida la septicemia bacteriana y los síndromes de choque tóxico estafilocócico o estreptocócico. Y pruebas

		de COVID 19 (RT-PCR, pruebas antigénicas o serología positiva) o posible contacto con un enfermo COVID 19.
--	--	--

Fuente: Organización Mundial de la Salud ³⁸.

Según EsSalud, la infección por COVID 19 se clasifica en: caso asintomático, caso presintomático, caso leve, caso moderado, caso severo y caso crítico³⁹.

Tabla 3. Clasificación de casos por COVID 19 en EsSalud

Caso asintomático	Personas que dan positivo al SARS-CoV-2 mediante una prueba virológica (es decir, una prueba de amplificación de ácido nucleico (PCR) o una prueba de antígeno) pero no presentan síntomas compatibles con COVID-19.
Caso presintomático	Personas que dan positivo al SARS-CoV-2 mediante una prueba virológica (es decir, una prueba de amplificación de ácido nucleico (PCR) o una prueba de antígeno), que no presentan síntomas compatibles con COVID 19 al momento pero que desarrollan síntomas en el futuro.
Caso leve	Personas que presentan cualquiera de los signos y síntomas de COVID 19 (fiebre, tos, dolor de garganta, malestar general, dolor de cabeza, dolor muscular, náuseas, vómitos, diarrea, pérdida del gusto y del olfato) pero que no tienen dificultad para respirar, disnea o radiografía de tórax anormal.
Caso moderado	Personas que muestran evidencia de enfermedad de las vías respiratorias inferiores durante la evaluación clínica o en las

	imágenes radiológicas y que tienen saturación de oxígeno (SatO2) \geq 94% a nivel del mar.
Caso severo	<p>Personas que tienen SatO2 \leq 93% con aire ambiental a nivel del mar, presión parcial de oxígeno / fracción inspirada de oxígeno (PaO2/FiO2) \leq 300 mmHg, frecuencia respiratoria $>$ 30 respiraciones /minuto, compromiso pulmonar $>$ 50% predominantemente de tipo consolidación, saturación de oxígeno / fracción inspirada de oxígeno (SatO2/FiO2) $<$ 310 - 460, trabajo respiratorio \geq 2 o síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) tipo L.</p> <p>*En pacientes con hipoxemia crónica, se define caso severo como la disminución desde el valor inicial de $>$ 3% hasta los 2500 msnm una disminución de \geq 3 % desde el valor promedio normal de la región.</p>
Caso crítico	Personas que tienen insuficiencia respiratoria, shock séptico, disfunción multiorgánica, sepsis, SDRA, necesidad de ventilación mecánica invasiva, necesidad de terapia vasopresora y/o falla a la cánula nasal de alto flujo (CNAF) / presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) o sistema artesanal de ser el caso.

Fuente: Guía de Práctica Clínica: Manejo de COVID 19³⁹.

Adicionalmente, existe un tipo de clasificación según las fases de COVID 19, dentro de ellas tenemos:

- Fase I de inicio de infección y respuesta viral: desde el primer al séptimo día aproximadamente, desde el inicio de los síntomas.
- Fase II o fase pulmonar: del día 7 al día 10-15, fase neumonía. Existe replicación viral

en la secreción de la vía respiratoria. Es aquí donde la serología IgM e IgG comienza a ser positiva.

- Fase III o fase hiperinflamatoria: a partir del día 10-15, predominantemente en mayores de 65 años y en inmunodeprimidos o con otros factores de riesgo, debido a que la activación del interferón no se activa de manera considerable, por lo que no se activa la regulación inmunológica, produciendo una desregulación con respuesta inflamatoria exacerbada⁴⁰.

V. FISIOPATOLOGÍA

- Mecanismo de entrada celular tropismo celular

Las proteínas estructurales principales que se encuentran en la superficie de la membrana de las partículas virales de SARS-CoV-2 son: Spike (S), de membrana (M) y de envoltura (E). Estas son las encargadas del anclaje y entrada de estos microorganismos a las células del hospedador. El dominio de anclaje al receptor SARS-CoV-2 se encuentra localizado en la proteína S de la membrana. Lo que resulta similar en SARS-CoV-2 en lo relativo a la afinidad con el receptor de la célula huésped, que en ambos casos es el ACE2, en condiciones patológicas es el sitio de unión de la proteína de diversos coronavirus. La proteína S posee dos subunidades: S1 y S2, la primera es la que se une al receptor de la célula huésped al poseer el dominio de anclaje SARS-CoV-2. Al romperse la estabilidad del de la proteína S, se forma un enlace fuerte entre la subunidad S2 y el receptor ACE2. Ese fuerte enlace une la totalidad de la membrana SARS-CoV-2 con la membrana de la célula huésped, ingresando a ésta por medio de endocitosis. Las partículas virales liberan su ARN que se une al ADN viral, iniciando el ciclo de replicación viral, las que salen de la célula huésped por medio de exocitosis. Estas se distribuyen a lo largo del organismo, pudiéndose hallar en: los neumocitos tipo II del alveolo pulmonar, las células epiteliales estratificadas del esófago, los enterocitos con capacidad de absorción del íleon y del colon, los colangiocitos, las células

miocárdicas, las células epiteliales del túbulo proximal renal y las células uroteliales de vejiga. Ante la sospecha de infección por SARS-CoV-2, la sintomatología en estos aparatos debe ser tenida en cuenta⁴¹.

- Tormenta de citoquinas y SARS-CoV2

Una vez que el ARN de las partículas de SARS-CoV-2 inicia su traducción y transcripción, se generan dos procesos: el primero relacionado con la elevada demanda de fabricación de proteínas virales provocando estrés celular, el cual termina en apoptosis de las células diana; mientras que en el segundo, el ARN viral actúa en un patrón molecular asociado a patógenos, que lo lleva a ser reconocido por las células del sistema inmune, iniciándose la cascada de citoquinas, la activación y migración de neutrófilos.

La respuesta inmune induce a la producción incontrolada de citoquinas proinflamatorias: el factor de necrosis tumoral α , interleucina 1β , interleucina 6, interleucina 8, interleucina 12, la proteína 10 inducible por interferón gamma, proteína inflamatoria de macrófagos 1-alfa y la proteína quimioatrayente de monocitos 1. Este fenómeno se denomina tormenta de citoquinas y se ha vinculado con la génesis de síndrome de distrés respiratorio agudo y de la falla multiorgánica. La primera línea de defensa que reacciona es dentro de la vía respiratoria, donde el sistema inmune innato está compuesto principalmente por macrófagos alveolares y células dendríticas; las que son presentadoras de antígeno y las encargadas de defender al cuerpo contra las partículas virales.

El resultado final es la migración de grandes cantidades de células inmunes y liberación de grandes cantidades de citoquinas a nivel local. Aunque, este mecanismo tiene la función de reclutar células para atacar y eliminar partículas virales, el exceso de neutrófilos, linfocitos T y monocitos generan daño tisular inflamatorio⁴¹.

El síndrome de tormenta de citocinas, a nivel clínico, puede generar alteraciones en múltiples sistemas, dentro de ellos, a nivel pulmonar puede producir edema pulmonar y síndrome de distrés respiratorio agudo; a nivel hepático, hepatomegalia, hipoalbuminemia, colestasis y falla hepática; a nivel renal, insuficiencia renal aguda y fallo renal; en el sistema nervioso, confusión, delirio, afasia y convulsiones; en el sistema gastrointestinal, ascitis; a nivel dérmico, rash y edema; a nivel del sistema vascular y linfático, anemia, leucocitosis, coagulopatía, incremento de reactante de fase aguda, hiperferritinemia, incremento de citoquinas y factores de crecimiento, daño endotelial, linfadenopatía, entre otros⁴¹.

Existe además una triada propuesta por Fajgenbaum y June que incluye:

- Niveles elevados de citocinas circulantes
- Síntomas inflamatorios sistémicos agudos y disfunción orgánica secundaria a una inflamación que va más allá de la que podría atribuirse a una inflamación debida al patógeno inicial
- Cualquier disfunción orgánica impulsada por citocinas (si no hay patógeno presente)^{5,42}.

Debido a esto, cuantificar marcadores inflamatorios puede estar asociado a severidad clínica y mortalidad. Por otro lado, la linfopenia puede asociarse a infiltración tisular o destrucción de linfocitos y la neutrofilia a la activación severa de la inmunidad innata y trampas extracelulares de neutrófilos; no se observan frecuentemente en trastornos asociados a tormentas de citocinas, sin embargo, son característicos del COVID 19 severo⁵.

- Hipercoagulabilidad y endotelio patía

Los pacientes en estado crítico por la COVID-19 padecen estados de trombosis macrovascular y microvascular. Datos de exámenes complementarios de laboratorio clínico señalan la presencia de un incremento de dímero D, la prolongación del tiempo de protrombina y una disminución modesta del recuento de plaquetas. Estos cambios forman

parte de la génesis del fallo multiorgánico y constituye la causa por la que la coagulopatía en pacientes con la COVID-19 se convierte en un factor que aumenta el riesgo de muerte. Una de las explicaciones radica en el tropismo por los receptores ACE2 que poseen las partículas de SARSCoV-2, los que se han observado en el endotelio de las venas, arterias y células musculares lisas arteriales del cerebro. Esto produce disfunción e inflamación de la microvasculatura que altera el flujo vascular y da inicio a la activación plaquetaria formando trombos. La hipoxia causa vasoconstricción que reduce el flujo y aumenta el daño endotelial. Además, promueve la alteración de gen de la proteína de respuesta de crecimiento temprano 1, cambiando el fenotipo del endotelio hacia un estado pro inflamatorio y pro coagulante. El ambiente pro inflamatorio causado por la hipoxia libera el factor tisular (FT) junto a multímeros ultra largos de factor Willebrand, activando a las plaquetas circundantes que junto a los neutrófilos y monocitos circundantes secretan trampas extracelulares de plaquetas, iniciando una cascada de coagulación por la vía FT/FVIIa⁴¹.

VI. TRATAMIENTO

Los protocolos de manejo de COVID 19 dependen del estado de gravedad del paciente:

- Caso leve a moderado: manejo ambulatorio condicional a síntomas en dosis terapéuticas mínimas y por períodos breves.

Tabla 4. Manejo de COVID 19 según sintomatología.

Síntoma predominante	Tratamiento sintomático ambulatorio
Fiebre, cefalea o dolor de garganta	Paracetamol (tableta): 500 mg <ul style="list-style-type: none"> • Dosis: 500 mg VO cada 4 horas o 1 gr cada 8 horas, hasta máximo 4 gr por día Ibuprofeno (tableta): 400 mg

	<ul style="list-style-type: none"> • Dosis: 400 mg VO cada 8 a 12 horas <p>Naproxeno (tableta) 250 mg/275 mg</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosis: 250 mg VO cada 12 horas, hasta máximo 1 gr por día
Tos seca	<p>Dextrometorfano (jarabe); 15 mg/5ml x 120 ml</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosis: 5 a 10 ml cada 6 a 8 horas VO según sea necesario, hasta máximo 120 mg por día
Rinorrea	<p>Loratadina (tableta): 10 mg</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosis: 10 mg VO cada 24 horas <p>Cetirizina (tableta): 10 mg</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosis: 10 mg VO cada 12 horas <p>Clorfenamina (tableta) 4 mg</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosis: 4 mg VO cada 12 horas
Mialgias	<p>Ibuprofeno (tableta): 400 mg</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosis: 400 mg VO cada 8 a 12 horas <p>Naproxeno (tableta) 250 mg/275 mg</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosis: 250 mg VO cada 12 horas, hasta máximo 1 gr por día <p>Paracetamol (tableta): 500 mg</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosis: 500 mg VO cada 4 a 6 horas o 1 gr cada 8 horas, hasta máximo 4 gr por día <p>Orfenadrina citrato (tableta) 100 mg</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosis: 100 mg VO cada 12 horas

Fuente: Seguro Social de Salud (EsSalud)³⁹.

- Caso severo a crítico: manejo hospitalario
 - Brindar soporte oxigenatorio.
 - Valorar el riesgo de mortalidad y empeoramiento según escala de ISARIC4C.

- Administrar dexametasona 6 mg vía oral o endovenosa, 1 vez al día hasta por 10 días o hasta el alta; o usar dosis equivalentes. Luego, suspender de forma brusca.
- Administrar enoxaparina a dosis profiláctica (o dosis profiláctica de alto riesgo, de requerir).
- Si la proteína C reactiva >75 mg/L, considerar administrar tocilizumab (8 mg/kg), solo luego de realizar un cuidadoso balance de beneficios y daños (considerando que el beneficio parece ser pequeño, y existen daños potenciales).
- En pacientes con shock, usar una estrategia conservadora de administración de líquidos con cristaloides.

En todos los casos, no usar antibioticoterapia de rutina como parte del manejo inicial de COVID-19.

En todos los casos, no usar ivermectina, hidroxicloroquina, cloroquina, azitromicina, colchicina, remdesivir, plasma convaleciente, acetilcisteína, corticoides inhalados, antiagregantes plaquetarios, estatinas, vitamina C ni vitamina D; para el manejo de COVID-19^{39,43}.

VII. MARCADORES INFLAMATORIOS

● LEUCOCITOS

Los leucocitos son células nucleadas que forman parte de la inmunidad innata, se dividen en neutrófilos segmentados y abastados, monocitos, eosinófilos y basófilos⁴⁴.

En los primeros estadios de COVID 19 los leucocitos pueden estar dentro de valores normales o disminuidos, presentando luego leucocitosis asociada a la neutrofilia.

Con relación a los neutrófilos, se ha observado incremento en los pacientes con COVID 19, proporcional con la gravedad de la enfermedad y muerte.

En los pacientes con cuadros severos hay un aumento leve de leucocitos, especialmente en los que fallecen, así, en pacientes con enfermedad grave, un aumento significativo en los glóbulos blancos puede significar un empeoramiento clínico y un riesgo de mal pronóstico. Esta elevación de leucocitos es seguida por la elevación de los neutrófilos, y disminución de linfocitos, monocitos y eosinófilos. Se puede decir que la leucocitosis es producida por un aumento en los neutrófilos asociado a la tormenta de citoquinas, y también son indicador de una infección bacteriana secundaria sobreagregada⁴⁵.

Según el INS, los valores normales son 4 000 - 10 000 leucocitos / mm³⁴⁶.

- LINFOCITOS

Los linfocitos son células que forman parte de la serie blanca del sistema inmunológico, y forman parte de la inmunidad adaptativa. Se clasifica en tres tipos: células natural killer, células B y células T⁴⁷.

El SARS-CoV-2 puede infectar a los linfocitos de manera directa y producir lisis celular, ya que expresan en su superficie el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2; por otro lado, los niveles elevados de las citocinas proinflamatorias, promueven la apoptosis de los linfocitos B, T y sus subpoblaciones⁴⁸.

Los linfocitos tienden a disminuir en COVID 19, las causas de esta linfopenia son lisis celular por adherencia de la superficie del linfocito con el virus, la secreción de citoquinas por los linfocitos, atrofia de los órganos linfoides, y supresión de la producción de linfocitos por acidosis⁴⁵.

Según las recomendaciones del Hospital Edgardo Rebagliati Martins, valores menores a 1000 cel/mm³ son marcadores de mal pronóstico⁴⁰.

En relación a los valores relativos, de 25 a 35%, son considerados valores normales, según el INS⁴⁶.

- **ÍNDICE NEUTRÓFILOS / LINFOCITOS**

El índice neutrófilo / linfocitario (INL) es el cociente de dividir el número absoluto de neutrófilos y linfocitos, también llamado “neutrophil-to-lymphocyte ratio” (NLR), está asociado con el pronóstico de pacientes con enfermedad cardiovascular, sepsis, cáncer, tromboembolia pulmonar entre otros^{45,49}.

En relación a procesos oncológicos se ha encontrado utilidad como predictor de inflamación, disfunción endotelial, riesgo cardiovascular, mortalidad, supervivencia y recurrencia⁴⁹.

Este marcador manifiesta el estado inflamatorio mediante el conteo absoluto de neutrófilos y la inmunidad a partir del conteo de linfocitos. Se consideran valores normales de 1 a 3, observando valores mayores a 3 en estados proinflamatorios. Este incremento ocurre a razón de un aumento en los valores de neutrófilos como mecanismo de defensa, generando un impacto a nivel linfocitario²².

Entre los pacientes con COVID 19, la enfermedad puede agravarse con un INL elevado y la elevación de este parámetro, en cuadros severos de esta infección, sugiere mayor riesgo de muerte. Por lo que podría ser mejor indicador del estado de la infección en vivo⁴⁵.

- **ÍNDICE PLAQUETAS / LINFOCITOS**

El índice plaquetas / linfocitos (IPL) es el cociente de dividir el número de plaquetas y linfocitos, también llamado “platelets-to-lymphocyte ratio” (PLR). Este marcador indica un estado inflamatorio y de agregación plaquetaria, permitiendo pronosticar mortalidad en múltiples enfermedades; puede encontrarse elevado en infarto agudo de miocardio, insuficiencia renal aguda, neumonía, sepsis, entre otros⁵⁰.

Se consideran valores normales de IPL de 36 a 172, aumentado en cuadros infecciosos por COVID 19⁵¹.

En el estudio realizado por Eslamijouybari M. et al, se encontró que el PLR predice la severidad a causa de la tormenta de citocinas producida por COVID 19, potenciando la activación plaquetaria, generando así un pronóstico desfavorable⁵².

- **PROTEÍNA C REACTIVA**

La proteína C reactiva, también llamada PCR, es una proteína pentamérica producida en la fase aguda de los procesos inflamatorios, infecciones y neoplasias. Es considerada un marcador de daño tisular y de inflamación sistémica⁵³.

Este biomarcador forma parte de la inmunidad innata, y es producida por los hepatocitos y las células del endotelio vascular. Es sintetizada por citocinas, especialmente la interleuquina 6 (IL-6), y en menor grado, la interleuquina 1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α)⁵⁴.

La síntesis de esta proteína, que inicia a las 6 horas después de haber iniciado el estímulo inflamatorio, alcanza un auge entre las 24 y 72 horas. Cuando la IL-6 finaliza su estímulo, la PCR regresa a valores normales en 7 días aproximadamente⁵⁵.

Según las recomendaciones del Hospital Edgardo Rebagliati, valores de PCR mayores a 10 mg / L, son considerados marcador de mal pronóstico⁴⁰.

- **LACTATO DESHIDROGENASA**

La lactato deshidrogenasa (LDH), es una proteína enzimática intracelular, ubicada en el citoplasma de las células, específicamente en el corazón, hígado, riñones, músculos, glóbulos

rojos, cerebro y pulmones, cuya función es la de convertir el piruvato a lactato, por la oxidación del NADH a NAD⁺ ^{49,56}.

La LDH presenta 5 formas de isoenzimas, cada una ubicada en diferentes órganos y tejidos: LDH-1 miocardio y eritrocitos, LDH-2 glóbulos blancos, LDH-3 pulmones, LDH-4 riñones, placenta y páncreas y LDH 5 hígado y músculos esqueléticos⁵⁶.

La elevación de esta enzima se produce cuando hay salida de la misma al espacio extracelular indicando daño tisular o necrosis celular⁴⁹.

Este marcador se ha usado como biomarcador asociado a daño pulmonar durante la pandemia por influenza H1N1, con resultados favorables con respecto a sensibilidad y especificidad del diagnóstico y estratificación de severidad⁵⁷.

Según las Recomendaciones de Manejo de COVID 19 elaborado por el Hospital Edgardo Rebagliati Martins, valores mayores a 350 U/L son considerados marcadores de mal pronóstico⁴⁰.

- LACTATO

El lactato o ácido láctico es un metabolito de desecho que resulta del proceso de fermentación anaerobia del piruvato o ácido pirúvico por acción de la enzima lactato deshidrogenasa durante el proceso de la glucólisis. El incremento de su concentración en el plasma se asocia a fatiga muscular y se ha demostrado que la presencia de oxígeno no modifica de manera significativa las concentraciones de ácido láctico, como inicialmente se propuso.

Valores incrementados de lactato pueden observarse cuando la producción supera la tasa de eliminación, esto puede ser causado por: hipoperfusión global, glucólisis acelerada, inhibición del complejo piruvato deshidrogenasa, disminución de la depuración de lactato por el hígado y el incremento de producción de lactato mediado por células inflamatorias.

Amado T. et al., proponen que valores mayores a 1.5 mmol/L son un factor independiente para predecir mortalidad en pacientes con COVID 19 y el incremento de estos valores se asocian a estados de hipoperfusión tisular y shock distributivo^{57,59}.

- FIBRINÓGENO

El fibrinógeno, también llamado factor I, es un reactante de fase aguda, que tiene una participación activa en la función endotelial, trombosis e inflamación. Este marcador es sintetizado predominantemente a nivel hepático y tiene como función principal transformarse en fibrina insoluble por acción de la trombina. Valores incrementados de este marcador indican un aumento en la velocidad de agregación y reactividad plaquetaria⁶⁰.

En un estudio realizado en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión del Callao, valores de fibrinógeno mayores a 900 mg/dL, fueron factores pronósticos independientes de mortalidad en los pacientes hospitalizados por COVID 19⁶¹.

- DIMERO D

El Dímero D, llamado así por la presencia de dos fragmentos D de fibrina entrelazados, es producido por degradación de un trombo rico en fibrina, a través de proteólisis de la plasmina⁵.

El examen de dímero D es usado para determinar si existe un cuadro de trombosis, un resultado positivo sugiere la presencia de trombosis⁴⁵.

Según el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, valores de Dímero D mayores a 0.5 µg/ml son considerados marcadores de mal pronóstico⁴⁰.

El valor normal de Dímero D es $\leq 0,5\mu\text{g/ml}$, lo que indica baja probabilidad de desarrollar alguna alteración de coagulación; valores mayores de $1\mu\text{g/ml}$ predicen posibles eventos trombóticos, es así que un resultado positivo sugiere la presencia de trombosis^{43,60}.

Se ha observado en diversos estudios que los pacientes con enfermedad grave por COVID 19, o aquellos que requirieron ventilación mecánica, presentaron hasta 2,5 veces valores superiores en comparación con los demás pacientes. Lo que sugiere que valores de Dímero D está relacionado con el pronóstico de gravedad en estos pacientes⁶³.

- **AMPLITUD DE DISTRIBUCIÓN ERITROCITARIA**

La amplitud de distribución eritrocitaria (RDW) es un parámetro que refleja el grado de heterogeneidad del volumen eritrocitario, cuyo valor elevado sugiere la presencia de anisocitosis. Este es un biomarcador inflamatorio temprano que se asocia con enfermedad cardiovascular, cáncer, diabetes, neumonía adquirida en la comunidad, fallo renal o hepático, entre otras condiciones tanto agudas como crónicas. Si bien es cierto, su utilidad para el diagnóstico de enfermedades es nula, pero es una herramienta útil para el pronóstico a corto y largo plazo de múltiples desórdenes, pudiendo representar un dato valioso para el pronóstico, monitorización y guía del manejo terapéutico de los pacientes con COVID-19^{9,64}. Este parámetro laboratorial es medido como RDW-SD que es la desviación estándar y el RDW-CV que mide el coeficiente de variación⁶⁴.

El punto de corte utilizado para el RDW-CV, que se ha utilizado en múltiples estudios es $> 14,5\%$, este será el valor de referencia utilizado en el presente trabajo⁶⁵.

2.3. DEFINICIÓN DE CONCEPTOS OPERACIONALES

Las variables que serán utilizadas son las siguientes:

- COVID 19: Enfermedad causada por el nuevo coronavirus, llamada SARS-CoV-2.
- Factores sociodemográficos: características biológicas y sociales de la persona.
 - Edad: Tiempo de vida desde el nacimiento expresado en años.
 - Sexo: Totalidad de características de las estructuras reproductivas que diferencia el organismo femenino del masculino.
 - Índice de masa corporal: Peso de una persona en kilogramos dividido entre el cuadrado de la estatura en metros, indicador de sobrepeso y obesidad.
- Comorbilidades: Presencia de diferentes enfermedades que acompañan a una enfermedad protagonista aguda o crónica que es el objeto principal de la atención

Hipertensión arterial: Elevación sostenida de la presión arterial sistólica en reposo ≥ 130 mmHg o la presión arterial diastólica ≥ 80 mmHg en reposo.

- Hipertensión arterial: Elevación sostenida de la presión arterial sistólica en reposo ≥ 130 mmHg o la presión arterial diastólica ≥ 80 mmHg en reposo.
- Diabetes mellitus tipo 2: Enfermedad crónica caracterizada por el aumento de glucosa en sangre.
- Enfermedad renal crónica: Disminución lenta y progresiva de la capacidad de los riñones para filtrar los productos metabólicos de desechos en la sangre.
- Asma: Inflamación difusa de las vías aéreas que genera broncoconstricción parcial o completa, reversible.
- Estancia hospitalaria: Tiempo transcurrido desde el ingreso hospitalario hasta el alta o fallecimiento del paciente.
- Datos de laboratorio:
 - Leucocitos: Células que forman parte de la inmunidad innata, divididas en neutrófilos segmentados y abastados, monocitos, eosinófilos y basófilos.

- Linfocitos: Células que forman parte de la inmunidad adaptativa, divididas en células natural killer, células B y células T.
- Índice neutrófilos-linfocitos (INL): Cantidad absoluta de neutrófilos sobre la cantidad absoluta de linfocitos.
- Índice plaquetas-linfocitos (IPL): Cantidad absoluta de plaquetas sobre cantidad absoluta de linfocitos.
- Proteína C reactiva (PCR): Reactante de fase aguda producido por los hepatocitos y las células del endotelio vascular. Su incremento indica daño tisular e inflamación sistémica.
- Lactato deshidrogenasa: (LDH): Enzima que permite la conversión de piruvato en lactato por medio de la glucólisis. Su incremento indica daño tisular y necrosis celular.
- Lactato: Producto de la fermentación del ácido pirúvico, catalizado por la enzima lactato deshidrogenasa en la glucólisis. Su incremento indica fatiga muscular.
- Fibrinógeno: Reactante de fase aguda, producto por la degradación de la fibrina. Su incremento indica aumento en la velocidad de agregación y reactividad plaquetaria.
- Dímero D: Fragmento que deriva de la degradación de la fibrina. Su incremento sugiere la presencia de trombosis.
- Coeficiente de variación de amplitud de distribución eritrocitaria (RDW-CV): Coeficiente de variación del volumen y tamaño de los eritrocitos. Su incremento indica la presencia de anisocitosis.
- Mortalidad: Morir en un lugar y periodo de tiempo determinado.

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 HIPÓTESIS: GENERAL, ESPECÍFICAS

3.1.1 HIPÓTESIS GENERAL

Existen marcadores inflamatorios predictores de mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID 19 en el Hospital Dos De Mayo de marzo a diciembre del 2020.

3.1.2 HIPÓTESIS ESPECÍFICAS

- Los factores sociodemográficos son predictores de mortalidad en pacientes con COVID 19 en el Hospital Dos de Mayo.
- Los valores alterados del índice neutrófilos-linfocitos (INL) son predictores de mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID 19 en el Hospital Dos de Mayo de marzo a diciembre del 2020.
- Los valores alterados del índice plaquetas-linfocitos (IPL) son predictores de mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID 19 en el Hospital Dos de Mayo de marzo a diciembre del 2020.
- Los valores alterados de proteína C reactiva (PCR) son predictores de mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID 19 en el Hospital Dos de Mayo de marzo a diciembre del 2020.
- Los valores alterados de lactato deshidrogenasa (LDH) son predictores de mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID 19 en el Hospital Dos de Mayo de marzo a diciembre del 2020.
- Los valores alterados de lactato son predictores de mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID 19 en el Hospital Dos de Mayo de marzo a diciembre del 2020.

- Los valores alterados de fibrinógeno son predictores de mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID 19 en el Hospital Dos de Mayo de marzo a diciembre del 2020.
- Los valores alterados de dímero D son predictores de mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID 19 en el Hospital Dos de Mayo de marzo a diciembre del 2020.
- Los valores alterados de la amplitud de distribución eritrocitaria (RDW) son predictores de mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID 19 en el Hospital Dos de Mayo de marzo a diciembre del 2020.

3.2 VARIABLES PRINCIPALES DE INVESTIGACIÓN

3.2.1 VARIABLE DEPENDIENTE

- Mortalidad

3.2.2 VARIABLES INDEPENDIENTES

- Sexo
- Edad
- Comorbilidades
- Estancia hospitalaria
- Índice de masa corporal
- Leucocitos
- Linfocitos
- Índice neutrófilos-linfocitos (INL)
- Índice plaquetas-linfocitos (IPL)
- Proteína C reactiva

- Lactato deshidrogenasa (LDH)
- Lactato
- Fibrinógeno
- Dímero D
- Coeficiente de variación de amplitud de distribución eritrocitaria (RDW - CV)

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

El diseño de la investigación es de tipo cuantitativo, retrospectivo, observacional, analítico, de cohorte.

El diseño de investigación se detalla a continuación:

- Cuantitativo: Se utilizarán datos numéricos obtenidos de fichas de recolección de datos y se estudiará mediante métodos estadísticos, para evaluar la asociación entre variables.
- Estudio retrospectivo, porque la recolección de datos se realiza después de que el evento de estudio ya haya ocurrido.
- Estudio observacional, debido a que la información se obtiene en base a una recopilación de datos sin la intervención ni manipulación de las variables de estudio por parte del investigador.
- Estudio analítico, porque analiza la asociación entre 2 variables, en este caso la mortalidad y el aumento en los valores de los marcadores inflamatorios
- Estudio de cohorte, ya que se realizó una comparación de la aparición de un evento entre dos grupos, uno de los cuales está expuesto a un factor que no está presente en el otro grupo.

4.2 POBLACIÓN Y MUESTRA

La población de estudio está constituida por los pacientes con diagnóstico clínico y examen molecular positivo para COVID-19, que además cuenten con exámenes laboratoriales en los que se evidencie valores de leucocitos, linfocitos, PCR, LDH, lactato, fibrinógeno, Dímero D y RDW-CV, que estuvieron hospitalizados en el Hospital Dos De Mayo de marzo a diciembre del 2020.

4.2.1 Tamaño de la Muestra

Para el cálculo del tamaño de la muestra se utilizó la fórmula correspondiente a estudios de cohorte en Epidat, realizando un muestreo por cada variable laboratorial: leucocitos, linfocitos, INL, IPL, PCR, LDH, Dímero D y RDW-CV, utilizando como muestra final la que obtuvo el valor más alto, siendo esta la de linfocitos, en base a León-Jiménez F. et. al.²³, con los siguientes parámetros estadísticos: riesgo en expuestos: 49%, riesgo en no expuestos: 33%, Riesgo Relativo a detectar: 1,485, razón no expuestos/expuestos: 1,00, nivel de confianza: 95%, potencia de prueba: 80%; obteniendo un tamaño muestral de 296 pacientes, 148 expuestos y 148 no expuestos.

Tamaño de muestra	
Datos	
Riesgo en expuestos	49,000%
Riesgo en no expuestos	33,000%
Riesgo Relativo a detectar	1,485
Razón no expuestos/expuestos	1,00
Nivel de confianza	95,0 %

Resultados			
Potencia (%)	Tamaño de la muestra		
	Expuestos	No expuestos	Total
80,0	148	148	296

4.2.2 Tipo de Muestreo

Para la realización del presente estudio se empleó un muestreo probabilístico, y la técnica de muestreo será el aleatorio simple tanto para casos expuestos como casos no expuestos.

4.2.3 Criterios de selección de la Muestra

4.2.3.1 Criterios de Inclusión

- Pacientes con diagnóstico clínico y prueba molecular positiva para COVID-19, hospitalizados en el Hospital Dos De Mayo durante marzo-diciembre del 2020.
- Pacientes de sexo masculino y femenino.
- Pacientes mayores de 18 años
- Pacientes atendidos durante el periodo marzo 2020 a diciembre 2020
- Pacientes con exámenes laboratoriales con marcadores inflamatorios completos

4.2.3.2 Criterios de Exclusión

- Pacientes que no cuenten con prueba molecular positiva para COVID-19
- Pacientes que no presenten los valores laboratoriales de marcadores inflamatorios completos.
- Pacientes con historia clínica inaccesible
- Pacientes menores de 18 años.

4.3. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

La operacionalización de variables, se puede visualizar adjunta en el **ANEXO 9**.

4.4. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Para la realización del presente trabajo; primero se solicitó la aprobación del proyecto de investigación a la Universidad Ricardo Palma. Se solicitó la autorización al Hospital Nacional Dos De Mayo para la recolección de datos, siendo evaluada y posteriormente aprobada por el presidente del Comité de Ética en Investigación Biomédica (CEIB), cumpliendo con los estándares señalados en el Reglamento y Manual de Procedimientos de la institución. El instrumento para la recolección de datos empleado en el estudio fueron las historias clínicas del servicio de Hospitalización de Medicina Interna, siendo seleccionadas aquellas historias que cumplieron con los criterios de inclusión. Se revisaron las historias clínicas, y los datos de relevancia para la realización del estudio fueron recopilados en una ficha de recolección de datos, que se puede visualizar en el **ANEXO 10**.

4.5. RECOLECCIÓN DE DATOS

La recopilación de datos se coordinó con el Hospital Dos de Mayo posterior a la autorización del Departamento de Investigación y Comité de Ética en Investigación Biomédica

Se recurrió a fuentes secundarias de información ya que esta fue recopilada a través de las historias clínicas de los pacientes hospitalizados, la técnica que se utilizó fue el análisis documentario de datos. El instrumento fue la ficha de recolección de datos, donde se registró características demográficas, características clínicas y resultados de los parámetros laboratoriales de los pacientes infectados por el virus SARS COV-2 en el año 2020.

4.6. TÉCNICA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

4.6.1 Técnica de Procesamiento

Se desarrolló una base de datos en Microsoft Excel 365, donde se describió y codificó la información recopilada, posteriormente de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión se aplicó el análisis estadístico en Stata MP 16, codificando las variables.

4.6.2 Análisis de Datos

Se llevó a cabo un análisis descriptivo; para las variables categóricas se calcularon frecuencias simples y porcentajes, y para las variables continuas, se calcularon media \pm desviación estándar o mediana y rango intercuartílico, según la distribución de normalidad.

Así mismo, se calcularon los porcentajes de las variables independientes en relación a la variable dependiente, y para valorar la relación entre variables, se realizó la prueba de chi cuadrado o exacta de Fisher según las frecuencias esperadas obtenidas. Se consideró el valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

Para valorar el riesgo relativo de que ocurra un evento, en este caso la mortalidad, se utilizó el análisis de regresión de Cox para hallar el hazard ratio (HR), valor de p y sus respectivos intervalos de confianza (IC) del 95%. Se obtuvo el hazard ratio crudo (HRc) y ajustado (HRa), en este último caso, las variables para el ajuste fueron sexo y comorbilidades.

Para calcular el análisis de supervivencia global y para las variables independientes, se utilizó el método de Kaplan-Meier, la variable tiempo se estimó con los días transcurridos desde el ingreso al hospital hasta la muerte o alta. Para determinar las diferencias en las tasas de supervivencia se utilizó la prueba de rangos logarítmicos (Long Rank Test), consideradas diferentes cuando el valor de p es $< 0,05$.

4.7 ASPECTOS ÉTICOS

La presente investigación cuenta con la autorización del Comité de Ética de la Facultad de Medicina Humana (Anexo 4) y del Comité de Ética e Investigación del Hospital Dos De Mayo (Anexo 5). No se necesitó de consentimiento informado, debido a que la recolección de datos se realizó a partir de historias clínicas brindadas por el Servicio de Archivos, previa autorización. Durante el desarrollo del estudio se respetaron los principios éticos del informe de Belmont; además, la codificación de los pacientes imposibilitó descubrir los datos personales de las historias clínicas que fueron seleccionadas, manteniéndolos en el anonimato. La base de datos fue utilizada únicamente por el investigador y sus asesores, y su uso estuvo limitado de manera exclusiva al desarrollo de la investigación. En ningún momento se identificó a los pacientes participantes del estudio por lo que no representó daño físico ni psicológico que pudo afectar la privacidad de los mismos.

CAPÍTULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 RESULTADOS

La presente investigación está constituida por 296 pacientes, 148 expuestos y 148 no expuestos, hospitalizados con el diagnóstico de COVID 19 en el servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional Dos de Mayo de marzo a diciembre del 2020.

Características demográficas y clínicas de pacientes con COVID 19

De los 296 pacientes evaluados, 201 pacientes fueron varones (67,91%) y 95 mujeres (32,09%); con respecto a la edad, se obtuvo una mediana y rango intercuartílico (RIC) de 58 (48-70), siendo 147 (49,66%) adultos mayores de 60 años, 141 (47,64) adultos entre 30 y 59 años y 8 (2,70%) jóvenes entre 18 y 29 años.

Con respecto al índice de masa corporal, se observó que 96 (32,43%) pacientes se encontraban con sobrepeso y 75 (25,34%) con obesidad; con una mediana (RIC) de 26,08 (23-30). Adicionalmente, 200 (67,57%) pacientes presentaron antecedente de comorbilidad, de los cuales 72 (24,32%) hipertensión arterial, 59 (19,93%) diabetes mellitus, 7 (2,36%) enfermedad renal crónica y 10 (3,38%) asma.

Finalmente, la mediana de días respecto a la estancia hospitalaria fue de 7 (3-11), dividida en corta (< 5 días), intermedia (5-17 días) y prolongada (> 17 días), con 105 (35,47%), 172 (58,11%) y 19 (6,42%) pacientes respectivamente (Tabla 5).

Tabla 5. Características Demográficas y Clínicas de los pacientes hospitalizados por COVID 19 en el Hospital Dos de Mayo (n=296)

Características	Frecuencia n=296	Porcentaje %
Sexo		
Masculino	201	67,91
Femenino	95	32,09
Edad (años)*		
Adulto mayor	147	49,66
Adulto	141	47,64
Joven	8	2,70
Estado Nutricional (IMC)*		
Obeso	75	25,34
Sobrepeso	96	32,43
Normal	125	42,23
Antecedente de Comorbilidad (>1)		
Si	200	67,57
No	96	32,43
Hipertensión Arterial		
Si	72	24,32
No	224	75,68
Diabetes Mellitus		
Si	59	19,93
No	237	80,07
Enfermedad Renal Crónica		
Si	7	2,36
No	289	97,64
Asma		
Si	10	3,38
No	286	96,62

Estancia Hospitalaria*	7 (3-11)	
Prolongada (> 17 días)	19	6,42
Intermedia (5-17 días)	172	58,11
Corta (< 5 días)	105	35,47
Fallecidos		
Si	148	50,00
No	148	50,00

* Mediana (RIC)

Dentro de los parámetros laboratoriales, se obtuvo la mediana (RIC) con los siguientes valores: leucocitos 12,26 (8,31-16,26), segmentados 87 (79,4-90,7), monocitos 4,4 (2,7-6,3), linfocitos 7,85 (4,30-13,45), INL 11 (6-21), IPL 327 (192-526), RDW-CV 13,6 (13,05-14,40), LDH 390,5 (302,5-572,5), PCR 121,5 (63,70-288), lactato 1,6 (1,20-2,10), dímero D 1,04 (0,57-2,29); y la media \pm DE del fibrinógeno 754,41 \pm 237,06. Además, se encontró en la mayoría de pacientes, valores incrementados para las variables leucocitos, INL, IPL, LDH, PCR, lactato y dímero D con 267 (90,20%), 234 (79,05%), 176 (59,46%), 285 (96,28%), 154 (52,03%) y 238 (82,41%) pacientes respectivamente; por otro lado, se encontraron valores disminuidos de linfocitos en 277 (93,58%). En cuanto a las variables RDW-CV y fibrinógeno, 230 (77,70%) y 215 (27,36%) obtuvieron valores normales, respectivamente (Tabla 6).

Tabla 6. Características laboratoriales de los pacientes hospitalizados por COVID 19 en el Hospital Dos de Mayo (n=296)

Características laboratoriales	Frecuencia	Porcentaje %
Leucocitos**	12,26 (8,31-16,26)	
Reacción leucemoide (> 50 x 10 ³ por mm ³)	6	2,03
Leucocitosis (> 10 x 10 ³ por mm ³)	182	61,49
Leucopenia (< 4 x 10 ³ por mm ³)	10	3,38
Normal (4-10 x 10 ³ por mm ³)	98	33,11

Linfocitos**	7,85 (4,30-13,45)	
Linfopenia (< 25%)	277	93,58
Linfocitosis (> 35%)	7	2,36
Normal (25-35%)	12	4,05
Índice Neutrófilos-Linfocitos (INL)**	11 (6-21)	
> 3	267	90,20
Normal (0-3)	29	9,80
Índice Plaquetas-Linfocitos (IPL)**	327 (192-526)	
> 172	234	79,05
< 36	7	2,36
Normal (36-172)	55	18,58
Amplitud de Distribución Eritrocitaria**	13,6 (13,05-14,40)	
> 14,5%	66	22,30
Normal (9-14,5%)	230	77,70
Lactato Deshidrogenasa**	390,5 (302,5-572,5)	
> 350 U/L	176	59,46
Normal (< 350 U/L)	120	40,54
Proteína C Reactiva**	181,5 (63,70-288)	
> 10 mg/dL	285	96,28
Normal (0-10 mg/dL)	11	3,72
Lactato**	1,6 (1,20-2,10)	
> 1,5 mmol/L	154	52,03
Normal (≤ 1,5 mmol/L)	142	47,97
Dímero D**	1,04 (0,57-2,29)	
> 0,5 µg/mL	238	80,41
Normal (≤ 0,5 µg/mL)	58	19,59
Fibrinógeno*	754,41 ± 237,06	
> 900 mg/dL	81	27,36
Normal (≤ 900 mg/dL)	215	72,64

*Media ± DE; **Mediana (RIC)

Marcadores inflamatorios en pacientes con COVID 19

En la tabla 7 se muestran porcentajes y valor p, encontrando que el 68,92% de los sobrevivientes fueron varones y 31,08% mujeres, mientras que, de los fallecidos, el 66,89% fueron varones frente al 33,11% de mujeres ($p > 0,05$). Con respecto a la edad, los pacientes jóvenes no presentaron mortalidad; por otro lado, los adultos fueron 56,08% y 39,19%, para sobrevivientes y fallecidos, respectivamente; mientras que los mayores de 60 años presentaron más mortalidad con 60,81% frente a los sobrevivientes con 38,51% ($p < 0,001$). El estado nutricional en los pacientes sobrevivientes fue adecuado en el 40,54%, y se observó sobrepeso y obesidad en 29,73% y 29,73%% respectivamente; mientras que en los fallecidos 43,92% estuvo en rango de normalidad, 35,14% con sobrepeso y 20,95% con obesidad ($p > 0,05$).

Para la variable comorbilidades, el 71,62% de los fallecidos presentó por lo menos una comorbilidad frente a los sobrevivientes, que correspondieron al 63,51% ($p > 0,05$), dentro de las cuales la hipertensión arterial fue más frecuente, con 31,08% y 17,57% para los sobrevivientes y fallecidos, respectivamente ($p < 0,05$); seguida por diabetes mellitus con 17,57% sobrevivientes y 22,30% fallecidos ($p > 0,05$). El 4,73% de los fallecidos presentó enfermedad renal crónica ($p < 0,05$) y el 2,70% asma ($p > 0,05$), mientras que los sobrevivientes para esta última fueron de 4,05%.

Con respecto a la estancia hospitalaria, en los pacientes fallecidos se observó una estancia corta, intermedia y prolongada de 48,65%, 47,97% y 3,38% respectivamente; por otro lado, en los sobrevivientes fue de 22,30%, 68,24% y 9,46%. En los pacientes fallecidos, el 48,65%, 47,97% y 3,38%, con p valor $< 0,001$.

Tabla 7. Hallazgos de las características clínicas y demográficas de los pacientes hospitalizados por COVID 19 en el Hospital Dos de Mayo según desenlace

Características	Fallecidos (n=148)	Sobrevivientes (n=148)	Valor de p
Sexo			
Masculino	99 (66,89%)	102 (68,92%)	0,709*
Femenino	49 (33,11%)	46 (31,08%)	
Edad (años)			
Adulto mayor	90 (60,81%)	57 (38,51%)	< 0,001**
Adulto	58 (39,19%)	83 (56,08%)	
Joven	0	8 (5,41%)	
Estado Nutricional (IMC)			
Obeso	31 (20,95%)	44 (29,73%)	0,210*
Sobrepeso	52 (35,14%)	44 (29,73%)	
Normal	65 (43,92%)	60 (40,54%)	
Antecedente de Comorbilidad (>1)			
Si	106 (71,62%)	94 (63,51%)	0,136*
No	42 (28,38%)	54 (36,49%)	
Hipertensión Arterial			
Si	46 (31,08%)	26 (17,57%)	0,007*
No	102 (68,92%)	122 (82,43%)	
Diabetes Mellitus			
Si	33 (22,30%)	26 (17,57%)	0,308*
No	115 (77,70%)	122 (82,43%)	
Enfermedad Renal Crónica			
Si	7 (4,73%)	0	0,015**
No	141 (95,27%)	148 (100%)	
Asma			
Si	4 (2,70%)	6 (4,05%)	0,750**
No	144 (97,30%)	142 (95,95%)	

Estancia Hospitalaria

Prolongada (> 17 días)	5 (3,38%)	14 (9,46%)	
Intermedia (5-17 días)	71 (47,97%)	101 (68,24%)	< 0,001*
Corta (< 5 días)	72 (48,65%)	33 (22,30%)	

*Prueba de chi cuadrado **Prueba exacta de Fisher

En los hallazgos laboratoriales mostrados en la tabla 8 de porcentajes y valor p, se halló que, en los sobrevivientes, el 76,35% presentó valores normales y el 23,65% valores alterados, mientras que en los fallecidos fue de 73,65% y 26,35%, respectivamente ($p > 0,05$). Además, se encontró en los pacientes sobrevivientes valores normales de leucocitos en 53,38%, leucopenia en 4,05% y leucocitosis en 41,89%, mientras que en los no sobrevivientes solo tuvieron valores normales 12,84%, leucopenia 2,70% y leucocitosis 81,08% ($p < 0,001$), siendo este último el de mayor porcentaje.

Los linfocitos en los pacientes sobrevivientes se encontraron en rangos normales en el 7,43%, linfocitosis en 4,05%, predominando la linfopenia en 88,51%; mientras que, en los fallecidos, el 0,68% presentó valores normales o linfocitosis, con 98,65% de linfopenia ($p = 0,001$).

Con relación al INL, en los sobrevivientes el 17,57% presentó valores normales y el 82,43% valores alterados, mientras que en los fallecidos los valores fueron normales en el 2,03%, y estuvieron incrementados en el 97,97% ($p < 0,001$). En cuanto a los sobrevivientes, se observó que el IPL se encontró normal en el 19,59%, disminuido en el 2,03% e incrementado en el 78,38% de los casos.

Con relación a los fallecidos, los porcentajes fueron de 17,57%, 2,70% y 79,73% para valores normales, disminuidos e incrementados en el IPL, respectivamente ($p > 0,05$).

El RDW-CV la mayoría de los pacientes tenían rangos normales, 82,43% en sobrevivientes y 72,97% en fallecidos, y valores incrementados en el 17,57% y 27,03%, respectivamente ($p < 0,05$). La LDH en sobrevivientes se encontró dentro de valores normales en el 58,78% e incrementada en el 41,22%, mientras que, en fallecidos, el 22,30% presentó valores normales, frente al 77,87% que tuvo valores aumentados ($p < 0,001$).

Otros valores laboratoriales como la PCR, presentando valores incrementados de 94,59% en sobrevivientes y 97,97% en fallecidos ($p > 0,05$). El lactato en sobrevivientes tuvo valores normales en el 56,76% y valores alterados en 43,24%, mientras que en no sobrevivientes fue de 39,19% y 60,81% respectivamente ($p < 0,05$).

Por otro lado, el dímero D se encontró incrementado tanto en fallecidos como no fallecidos con valores de 87,84% y 72,97%, respectivamente ($p = 0,001$). Finalmente, el fibrinógeno en sobrevivientes se encontró en rangos normales en el 76,35% e incrementado en el 23,65%, mientras que los fallecidos presentaron valores normales en un 68,92% e incrementados en el 31,08% ($p > 0,05$).

Tabla 8. Hallazgos laboratoriales de los pacientes hospitalizados por COVID 19 en el Hospital Dos de Mayo según desenlace.

Características laboratoriales	Fallecidos (n=148)	Sobrevivientes (n=148)	Valor de <i>p</i>
Leucocitos			
Reacción leucemoide ($> 50 \times 10^3$ por mm^3)	5 (3,38%)	1 (0,68%)	
Leucocitosis ($> 10 \times 10^3$ por mm^3)	120 (81,08%)	62 (41,89%)	$< 0,001^{**}$
Leucopenia ($< 4 \times 10^3$ por mm^3)	4 (2,70%)	6 (4,05%)	
Normal ($4-10 \times 10^3$ por mm^3)	19 (12,84%)	79 (53,38%)	
Linfocitos			
Linfopenia ($< 25\%$)	146 (98,65%)	131 (88,51%)	
Linfocitosis ($> 35\%$)	1 (0,68%)	6 (4,05%)	0,001**
Normal (25-35%)	1 (0,68%)	11 (7,43%)	
Índice Neutrófilos-Linfocitos (INL)			
> 3	145 (97,97%)	122 (82,43%)	$< 0,001^*$
Normal (0-3)	3 (2,03%)	26 (17,57%)	

Índice Plaquetas-Linfocitos (IPL)			
> 172	118 (79,73%)	116 (78,38%)	
< 36	4 (2,70%)	3 (2,03%)	0,870**
Normal (36-172)	26 (17,57%)	29 (19,59%)	
Amplitud de Distribución			
Eritrocitaria			
> 14,5%	40 (27,03%)	26 (17,57%)	0,051*
Normal (9-14,5%)	108 (72,97%)	122 (82,43%)	
Lactato Deshidrogenasa			
> 350 U/L	115 (77,70%)	61 (41,22%)	< 0,001*
Normal (< 350 U/L)	33 (22,30%)	87 (58,78%)	
Proteína C Reactiva			
> 10 mg/dL	145 (97,97%)	140 (94,59%)	0,124*
Normal (0-10 mg/dL)	3 (2,03%)	8 (5,41%)	
Lactato			
> 1,5 mmol/L	90 (60,81%)	64 (43,24%)	0,002*
Normal (\leq 1,5 mmol/L)	58 (39,19%)	84 (56,76%)	
Dímero D			
> 0,5 μ g/mL	130 (87,84%)	108 (72,97%)	0,001*
Normal (\leq 0,5 μ g/mL)	18 (12,16%)	40 (27,03%)	
Fibrinógeno			
> 900 mg/dL	46 (31,08%)	35 (23,65%)	0,152*
Normal (\leq 900 mg/dL)	102 (68,92%)	113 (76,35%)	

*Prueba de chi cuadrado **Prueba exacta de Fisher

Análisis de Regresión de Cox en pacientes con COVID 19

En la tabla 9, se evaluó el riesgo de que ocurra mortalidad para cada variable utilizada por medio del análisis de regresión de Cox.

El estudio del HR crudo encontró que la presencia de hipertensión arterial ($p < 0,05$) y enfermedad renal crónica ($p < 0,05$) obtuvieron 1,62 y 2,68 veces más riesgo de mortalidad. Con relación a las variables laboratoriales, la elevación de leucocitos, INL, RDW-CV, LDH, lactato y dímero D presentaron 4,54, 5,74, 1,44, 2,75, 1,49 y 1,80 veces mayor riesgo de mortalidad, respectivamente.

En cuanto al análisis ajustado por sexo y comorbilidades, las siguientes variables se asociaron a mortalidad de forma independiente: hipertensión arterial con HRa = 1,86% (IC 95%: 1,20-2,89), leucocitosis con HRa = 4,21 (IC 95%: 2,43-7,27) y LDH con HRa = 2,05 (IC 95%: 1,34-3,12).

Tabla 9. Modelo de regresión de Cox cruda y ajustada para los factores predictores de mortalidad por COVID 19 en el Hospital Dos de Mayo.

	Análisis bivariado HRc (IC 95%)	Valor de <i>p</i>	Análisis multivariado HRa (IC 95%)	Valor de <i>p</i>
Sexo				
Masculino	0,86 (0,61-1,22)	0,398	0,86 (0,58-1,28)	0,452
Femenino	Referencia		Referencia	
Estado Nutricional (IMC)				
Obesidad	0,74 (0,48-1,14)	0,173	0,62 (0,37-1,06)	0,081
Sobrepeso	1,19 (0,82-1,72)	0,366	1,21 (0,78-1,88)	0,399
Normal	Referencia		Referencia	
Antecedente de Comorbilidad (>1)				
Si	1,17 (0,82-1,68)	0,382	1,19 (0,75-1,89)	0,461
No	Referencia		Referencia	
Hipertensión Arterial				
Si	1,62 (1,14-2,30)	0,007	1,86 (1,20-2,89)	0,006
No	Referencia		Referencia	
Diabetes Mellitus				
Si	1,00 (0,68-1,47)	0,992	0,79 (0,49-1,27)	0,334
No	Referencia		Referencia	
Enfermedad Renal Crónica				
Si	2,68 (1,25-5,73)	0,011	1,86 (0,67-5,17)	0,232
No	Referencia		Referencia	

Asma				
Si	0,64 (0,24-1,74)	0,381	0,81 (0,28-2,33)	0,691
No	Referencia		Referencia	
Leucocitos				
Reacción leucemoide (> 50 x 10 ³ por mm ³)	4,86 (1,80-13,04)	0,002	3,21 (1,96-10,71)	0,058
Leucocitosis (> 10 x 10 ³ por mm ³)	4,54 (2,80-7,39)	< 0,001	4,21 (2,43-7,27)	< 0,001
Leucopenia (< 4 x 10 ³ por mm ³)	2,45 (0,72-8,31)	0,150	2,58 (0,56-11,90)	0,224
Normal (4-10 x 10 ³ por mm ³)	Referencia		Referencia	
Linfocitos				
Linfopenia (< 25%)	6,66 (0,93-47,66)	0,059	1,37 (0,76-24,77)	0,831
Linfocitosis (> 35%)	1,45 (0,91-23,30)	0,791	0,76 (0,34-17,23)	0,864
Normal (25-35%)	Referencia		Referencia	
Índice Neutrófilos-Linfocitos (INL)				
> 3	5,74 (1,83-18,03)	0,003	1,57 (0,21-11,88)	0,661
Normal (0-3)	Referencia		Referencia	
Índice Plaquetas-Linfocitos (IPL)				
> 172	1,13 (0,74-1,74)	0,561	1,01 (0,61-1,66)	0,983
< 36	1,71 (0,59-4,90)	0,321	0,64 (0,14-2,87)	0,558
Normal (36-172)	Referencia		Referencia	
Amplitud de Distribución Eritrocitaria				
> 14,5%	1,44 (1,00-2,07)	0,051	1,44 (0,95-2,16)	0,084
Normal (9-14,5%)	Referencia		Referencia	
Lactato Deshidrogenasa				
> 350 U/L	2,75 (1,86-4,07)	< 0,001	2,05 (1,34-3,12)	0,001
Normal (< 350 U/L)	Referencia		Referencia	
Proteína C Reactiva				
> 10 mg/dL	1,87 (0,60-5,88)	0,283	2,06 (0,58-7,30)	0,264
Normal (0-10 mg/dL)	Referencia		Referencia	

Lactato				
> 1,5 mmol/L	1,49 (1,07-2,08)	0,019	1,39 (0,96-2,00)	0,078
Normal (\leq 1,5 mmol/L)	Referencia		Referencia	
Dímero D				
> 0,5 μ g/mL	1,80 (1,10-2,95)	0,020	1,06 (0,62-1,83)	0,826
Normal (\leq 0,5 μ g/mL)	Referencia		Referencia	
Fibrinógeno				
> 900 mg/dL	1,26 (0,89-1,79)	0,198	0,92 (0,62-1,39)	0,706
Normal (\leq 900 mg/dL)	Referencia		Referencia	

Modelo de regresión de Cox ajustado por sexo y comorbilidades

Curvas de Kaplan Meier para sobrevida de pacientes con COVID 19

Se realizó un análisis para mostrar la sobrevida general de la población de estudio, utilizando las Curvas de Kaplan Meier, y se observó probabilidad de supervivencia durante la primera semana fue alrededor de 70%. Desde el día 20 en adelante, la supervivencia rondó el 20%. (Figura 1).

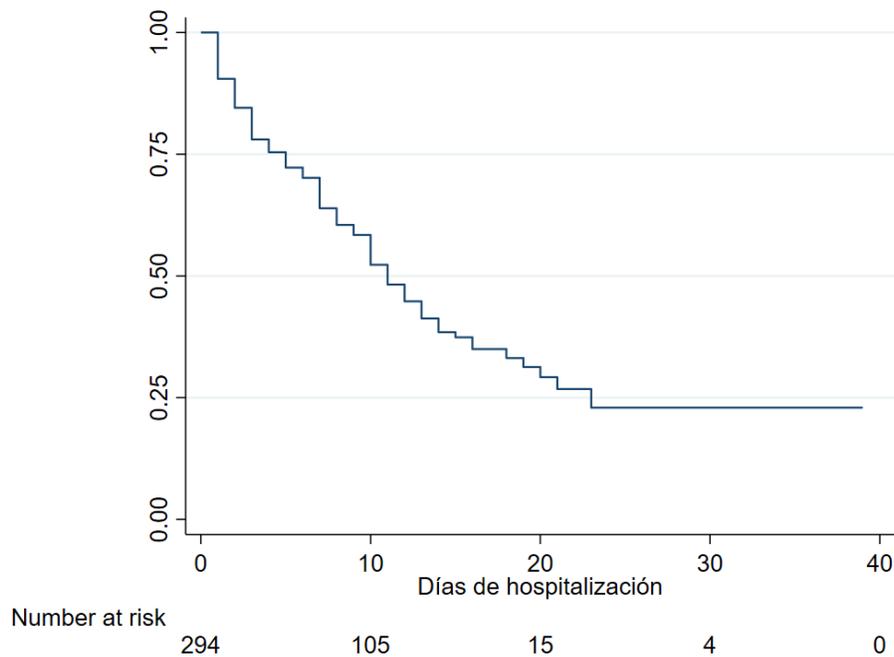


Figura 1. Tiempo de sobrevida general en pacientes con COVID-19, desde que ingresaron al hospital hasta su fallecimiento o alta, en el Hospital Dos de Mayo.

Además, se estimó el análisis de supervivencia de las características sociodemográficas y el índice de masa corporal. Al aplicar la prueba de rangos logarítmicos, se observó una diferencia en la función de supervivencia de la variable edad ($p < 0,05$), los adultos mayores (> 60 años) y los adultos (30 – 59 años), a predominio de los adultos mayores, presentaron menor supervivencia respecto a los jóvenes (18 – 29 años). (Figura 2). No se observaron diferencias en las funciones de supervivencia según sexo e IMC ($p > 0,05$).

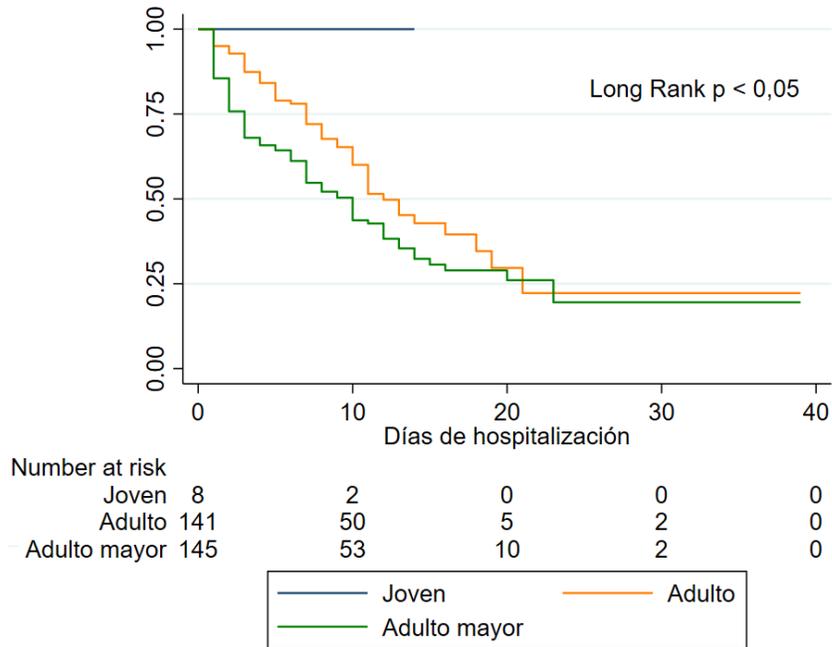


Figura 2. Curvas de supervivencia ante la variable edad. Las curvas de supervivencia global se estimaron por el método de Kaplan-Meier y el valor de p con log-rank test.

Adicionalmente, respecto a las comorbilidades, las variables hipertensión arterial y enfermedad renal crónica presentaron diferencias en las funciones de supervivencia $p < 0,005$ y $p < 0,05$, respectivamente. Los pacientes ingresados con ausencia de estas comorbilidades presentaron mayor tiempo de supervivencia. (Figura 3).

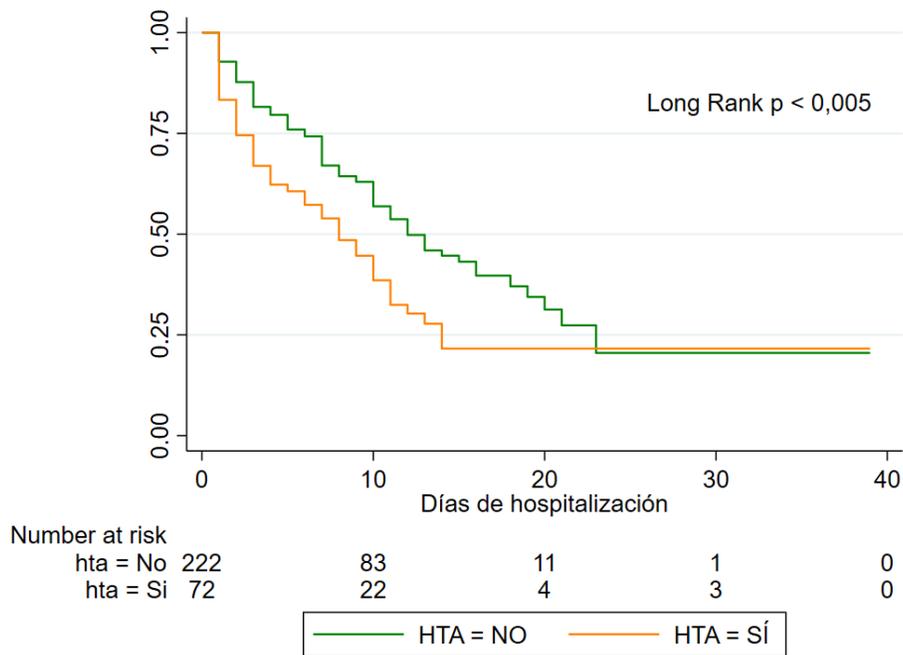


Figura 3. Curvas de supervivencia ante la comorbilidad HTA. Las curvas de supervivencia global se estimaron por el método de Kaplan-Meier y el valor de p con log-rank test.

Asimismo, se estimó el análisis de supervivencia de los marcadores inflamatorios que resultaron significativos en el análisis bivariado. Al aplicar la prueba de rangos logarítmicos, se observaron diferencias en las funciones de supervivencia en las variables: leucocitos ($P < 0,01$), INL ($P < 0,005$) y LDH ($P < 0,001$). Los pacientes ingresados en el hospital con resultados de leucocitosis y reacción leucemoide presentaron menor tiempo de supervivencia respecto a los que presentaron leucopenia y leucocitos normales. (Figura 4).

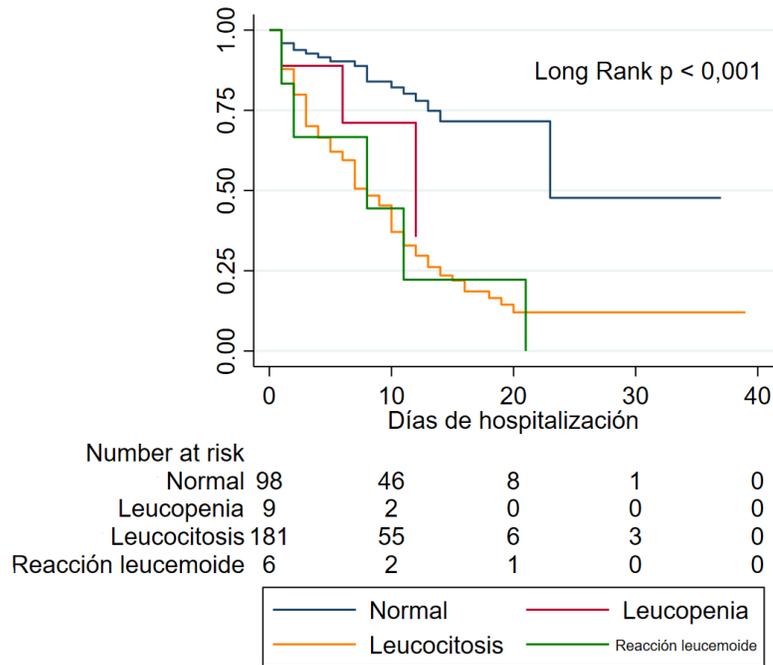


Figura 4. Curvas de supervivencia de la variable leucocitos. Las curvas de supervivencia global se estimaron por el método de Kaplan-Meier y el valor de p con log-rank test.

El grupo de pacientes con INL >3 presentó mayor tiempo de supervivencia en relación a los que obtuvieron valores menores a este. De la misma manera se analizó el tiempo de supervivencia respecto a la variable LDH, siendo los de menor supervivencia aquellos con valores superiores a 350 U/L. (Figura 5).

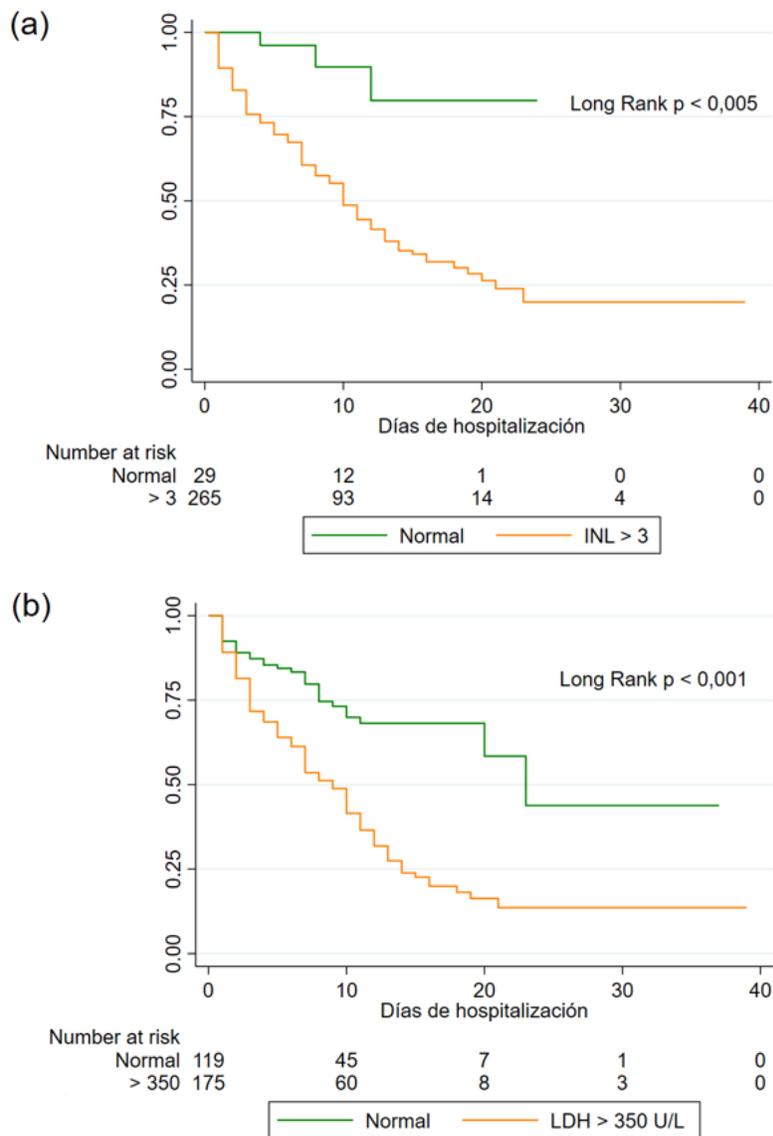


Figura 5. Curvas de supervivencia de las variables: INL y LDH. Las curvas de supervivencia global se estimaron por el método de Kaplan-Meier y el valor de p con log-rank test.

La Figura 6 presenta las curvas de Kaplan-Meier para lactato >1.5 mmol/L y dímero D $>0,5$ mg/dL, los cuales presentaron peor comportamiento para la supervivencia, siendo significativa al comparar con lo opuesto a los puntos de corte ($p < 0,5$).

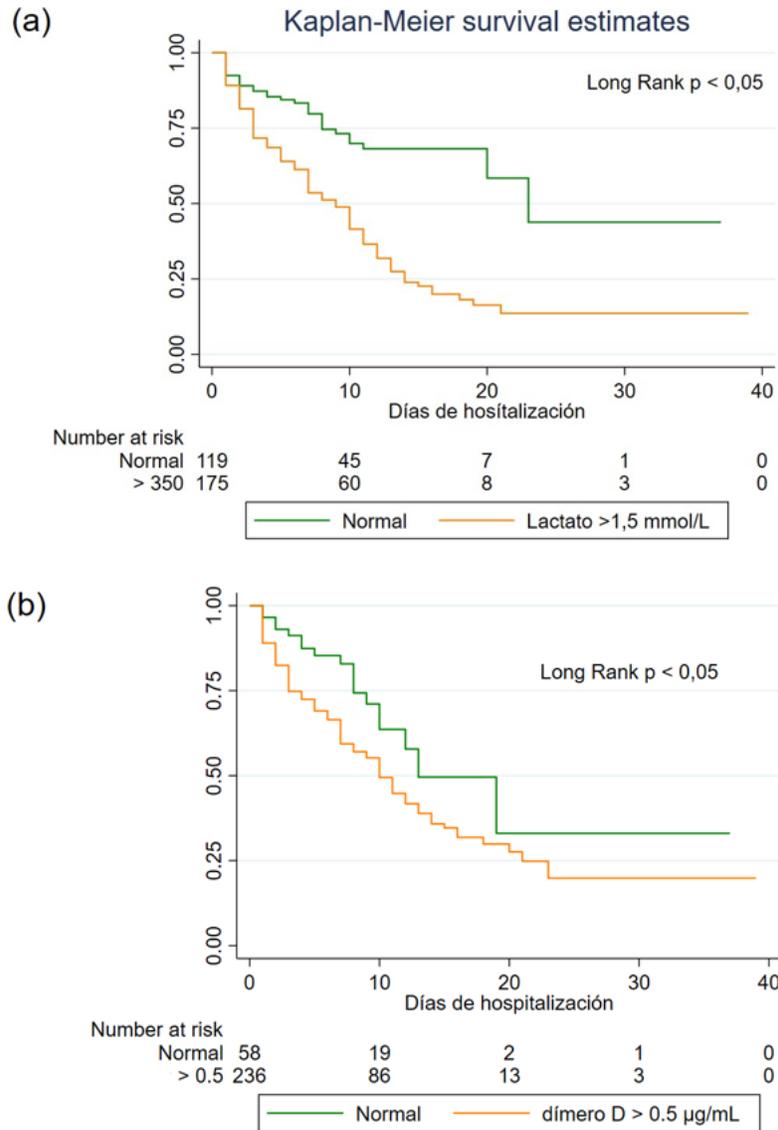


Figura 6. Curvas de supervivencia de las variables: (a) lactato y (b) dímero D. Las curvas de supervivencia global se estimaron por el método de Kaplan-Meier y el valor de p con log-rank test.

5.2 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Al realizar el análisis de la información obtenida de los pacientes hospitalizados por COVID-19, se describieron características demográficas como la edad y el sexo, se observó que el porcentaje de mortalidad en relación al grupo poblacional mayores de 60 años fue del 60,81%. Este resultado coincide con estudios donde la edad se correlaciona con desenlaces clínicos fatales^{3,28}. Cabe resaltar que la mayoría de los pacientes hospitalizados por COVID-19 fue del sexo masculino (67,91%), esta afirmación sugiere un mayor riesgo de enfermar en la población masculina; sin embargo, no se encontró alguna diferencia significativa con la mortalidad al igual que Hueda Z et al. y Pimentel G^{3,18}.

Al comparar las comorbilidades, el 67,57% de los pacientes presentaba al menos una, siendo significativa hipertensión arterial ($p < 0,05$); no obstante, la variable comorbilidad como tal, no tuvo relación con la mortalidad. Por otro lado, el estado nutricional no presentó relevancia estadística, el 32,43% y el 25,34% de los fallecidos, presentaron sobrepeso y obesidad, respectivamente. Estos resultados concuerdan con otros estudios, donde estas variables presentaron un desenlace clínico más tórpido, siendo la obesidad y la hipertensión arterial las comorbilidades más frecuentes en fallecidos^{3,5,18}.

Actualmente, se postulan parámetros con capacidad predictiva potencial para discernir resultados desfavorables en pacientes infectados por la COVID-19. En el presente trabajo, se ha demostrado que las variables leucocitos ($p < 0,001$), linfocitos ($p < 0,001$), INL ($p < 0,001$), LDH ($p < 0,001$), lactato ($p < 0,05$) y dímero D ($p < 0,005$), presentaron significancia estadística en el análisis bivariado, sin embargo, solo leucocitosis y LDH > 350 U/L presentaron mayor riesgo de mortalidad de manera independiente.

La leucocitosis, característica de la COVID 19, está asociada al incremento de neutrófilos, causado por una activación exacerbada de la inmunidad innata y a la respuesta inflamatoria generada por la tormenta de citoquinas, generando de esta manera daño tisular inflamatorio

en la zona afectada. El estudio realizado en la presente tesis refuerza esta teoría, demostrando que valores mayores a 10,000 leucocitos se relacionan con mayor riesgo de mortalidad (HRa: 4,21 IC 95%: 2,43-7,27), estos valores sugieren 4,21 veces más riesgo de fallecer, resultados similares a los obtenidos por Collins et. al. (HRa: 2,72 IC 95%: 1,12-6,60), quienes también utilizan como punto de corte valores de 10,000 leucocitos¹.

La LDH es un marcador que expresa daño tisular en varios órganos. En este estudio los valores por encima de 350 U/L se asociaron a mortalidad de manera significativa ($p < 0,05$), resultados que en relación con la predicción de mortalidad en COVID 19 son similares a los reportados en otros estudios, Collins J et. al. refiere que la leucocitosis y los valores de LDH mayores a 450 U/L se asociaron independientes con riesgo de muerte, valores por encima de ese rango suponían doble riesgo de mortalidad, al igual que Hueda Z. et al. con valores de LDH mayores a 720 U/L^{1,3}.

Pimentel G. reporta encontrar significancia para la variable dímero D $>1 \mu\text{g/ml}$ ($p < 0,05$)¹⁸, similar a los resultados de la presente investigación, donde se obtuvo asociación significativa con mortalidad en el modelo crudo (HRc: 1,80 IC 95% 1,10-2,95) para un punto de corte de $0,5 \mu\text{g/ml}$; por otro lado, los pacientes con valores mayores al punto de corte, presentaron menor tiempo de sobrevida.

Respecto al lactato, metabolito de la glucosa importante para evaluar la hipoxia tisular, encontramos que valores superiores a $1,5 \text{ mmol/L}$ se asociaron con mortalidad ($p < 0,05$) en el análisis bivariado (HRc: 1,49 IC95%: 1,07-2,08)., y menor tiempo de sobrevida lo cual fue consistente con los hallazgos de Amadeo T (HR: 1,766 IC95%: 1,254-2,485), cuyo estudio incluyó variables como leucocitosis y albuminemia se asociaron significativamente con mortalidad⁵⁶.

El índice neutrófilo linfocitario, INL, es un indicador de actividad inflamatoria de bajo costo y fácil acceso que tiene valor pronóstico de mortalidad en pacientes con COVID 19. En el estudio de Velez P. reportan valores de INL a las 24 horas, 48 y 72 horas, con los siguientes

puntos de corte: ≥ 22 (HR: 2,52 IC 95%: 1,29 - 4,91) sensibilidad 82% y especificidad 50%, ≥ 18 (HR: 1,06 IC 95%: 0,53-2,13) sensibilidad 76% y especificidad 59% y ≥ 14 (HR: 2,82 IC 95%: 1,27-6,28) sensibilidad 54% y especificidad 78%, respectivamente; con AUC a las 24 horas 0,676 (0,601-0,752), 48 horas 0,706 (0,633-0,778) y 72 horas 0,672 (0,597-0,747)⁵. Ortega R. et. al., divide los valores de INL en tertiles, obteniendo HR: 1,35 IC 95%: 0,90-2,04 para el tercil intermedio y HR: 2,12 IC 95%: 1,43-3,14 para el tercil alto; además presenta un AUC a los 60 días de seguimiento de 0,713 (0,627-0,800) con un punto de corte de 8,6, con 79,4% de sensibilidad y 55,4% de especificidad²⁰. Por otro lado, Alvarez J. utiliza un punto de corte de INL ≥ 3.387 como valor predictivo de mortalidad, obteniendo una sensibilidad de 96,3% y 98% de especificidad²¹. Finalmente, en el presente estudio se encontraron resultados similares en el análisis bivariado, con HRc: 5,74 IC 95% 1,83-18,03; sin embargo, no fue significativo en el análisis ajustado. Respecto al IPL, no se obtuvo asociación significativa, igual que Rojo F. quien concluyó que el índice plaquetas-linfocitos no desempeña un papel predictor de mortalidad²².

En cuanto al análisis de Kaplan-Meier de los casos de COVID-19, se observó que la supervivencia fue menor en los adultos mayores y en los que presentaron hipertensión arterial. En nuestro estudio la leucocitosis y reacción leucemoide mostraron menor sobrevida frente a los que presentaron leucopenia y valores normales de leucocitos. Los pacientes con valores de la enzima lactato deshidrogenasa > 350 U/L fueron más vulnerables respecto a los que tenían concentraciones de LDH menor al valor de referencia mencionado, resultados que se asemejan al estudio realizado por Pimentel G¹⁸. Asimismo, se obtuvo que valores de INL < 3 se asociaron a mayor supervivencia y aunque el número de participantes fue pequeño y no permiten formar conclusiones definitivas, estos resultados se asemejan mucho a los estudios anteriormente mencionados^{5,18,22}.

La principal limitación de la presente tesis fue la revisión de las historias clínicas, ya que la mayoría de los pacientes no presentó exámenes laboratoriales seriados o fallecieron antes de poder realizar un seguimiento. Por lo tanto, no se logró cuantificar el incremento o

disminución de los valores laboratoriales en el tiempo. Además, algunos de los pacientes tenían datos ausentes, al ingreso o durante la hospitalización, por lo que fue difícil concretar la totalidad de datos para una muestra más grande.

También se encontró que algunos factores laboratoriales no fueron medidos, como la interleuquina 6, la interleuquina 1 y el factor de necrosis tumoral α , que hubieran sido variables interesantes de estudiar en nuestra población.

Se sugiere que para futuros trabajos se busque contar con una ficha única de registro de pacientes en la que todos los datos puedan encontrarse de manera más accesible. Adicionalmente, cabe resaltar que este estudio se realizó solo en el Hospital Nacional Dos de Mayo, el número de pacientes incluidos en la investigación no es suficiente para establecer conclusiones definitivas y extrapolarlas a la población peruana en general, limitando su validez externa; se sugiere realizar estudios de carácter prospectivo con una población mucho mayor.

CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1 CONCLUSIONES

- Los factores sociodemográficos: sexo y edad, no son predictores de mortalidad en pacientes con COVID 19 en el Hospital Dos de Mayo.
- Los valores mayores a 10 000 por mm³ de leucocitos son predictores independientes de mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID 19 en el Hospital Dos de Mayo de marzo a diciembre del 2020.
- Los valores mayores a 350 U/L de lactato deshidrogenasa (LDH) son predictores independientes de mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID 19 en el Hospital Dos de Mayo de marzo a diciembre del 2020.
- Los valores mayores a: 3 del índice neutrófilos-linfocitos (INL), 172 del índice plaquetas-linfocitos (IPL), 10 mg/ dL de proteína C reactiva (PCR), 1,5 mmol/L de lactato, 900 mg/dL de fibrinógeno, 5 µg/mL de dímero D, 14,5% de la amplitud de distribución eritrocitaria (RDW); no son predictores independientes de mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID 19 en el Hospital Dos de Mayo de marzo a diciembre del 2020.

6.2 RECOMENDACIONES

Se propone vigilar los marcadores inflamatorios estudiados para identificar factores de riesgo, permitiendo adoptar cuidados especializados para una oportuna intervención. Además, continuar promoviendo medidas de bioseguridad para contrarrestar la propagación de la infección.

También proponemos realizar un estudio de análisis multivariado con los marcadores inflamatorios que presentaron variaciones significativas en el tiempo de sobrevida en una

población mayor, recopilando datos en diversas etapas de la progresión de la enfermedad, para comprender mejor el valor predictivo en relación con las características sociodemográficas y los factores de riesgo en pacientes con COVID-19.

Finalmente, el presente estudio se realizó en pacientes no vacunados contra la COVID 19, por lo que el comportamiento de los marcadores inflamatorios debería ser corroborado en población inmunizada, ya que podrían presentar un comportamiento diferente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Collins J, Loyola F, Gamarra R, Páucar C, Cárdenas M, Grande N, et al. Pruebas de laboratorio y desenlace clínico en pacientes hospitalizados por la COVID-19.
2. Center for Systems Science and Engineering. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering at Johns Hopkins University. 2023 mar.
3. Hueda M, Copaja C, Bardales F, Flores R, Barreto L, Benites V, et al. Factores asociados a la muerte por COVID-19 en pacientes admitidos en un hospital público en Tacna, Perú. *Rev. Perú. med. exp. salud pública*.
4. López L, Portugal W, Huamán K, Obregón C. Efectividad de vacunas COVID-19 y riesgo de mortalidad en Perú: un estudio poblacional de cohortes pareadas. *An. Fac. med.*
5. Velez P. Predicción de la Mortalidad con Marcadores Inmunológicos-Inflamatorios y Hematológicos en Pacientes Críticos con COVID-19 que Habitan en Elevada Altitud.
6. Oboza P, Ogarek N, Olszanecka M, Kocelak P. The main causes of death in patients with COVID-19. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2023 Mar;27(5):2165-2172. doi: 10.26355/eurrev_202303_31589. PMID: 36930516.
7. Gong J, Ou J, Qiu X, Jie Y, Chen Y, Yuan L, et al. A Tool for Early Prediction of Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Multicenter Study Using the Risk

- Nomogram in Wuhan and Guangdong, China. *Clin Infect Dis*. 28 de julio de 2020;71(15):833-40.
8. Wang C, Deng R, Gou L, Fu Z, Zhang X, Shao F, et al. Preliminary study to identify severe from moderate cases of COVID-19 using combined hematology parameters. *Ann Transl Med*, mayo de 2020;8(9).
 9. Henry B, Benoit J, Benoit S, Pulvino C, Berger B, Olivera M, et al. Red Blood Cell Distribution Width (RDW) Predicts COVID-19 Severity: A Prospective, Observational Study from the Cincinnati SARS-CoV-2 Emergency Department Cohort. *Diagnostics (Basel)*. 21 de agosto de 2020;10(9).
 10. PAHO. Noticias. Actualización sobre la variante de interés EG.5 y la variante bajo vigilancia BA.2.86. Washington, DC: PAHO; 23 agosto 2023
 11. Sala Situacional COVID-19 Perú. MINSA. 2023
 12. Mallappa S, Khatri A, BN G, et al. (10 de octubre de 2022) Análisis retrospectivo de la importancia de los parámetros bioquímicos y hematológicos para la predicción de la mortalidad en los casos de COVID-19. *Cureus* 14(10): e30129. doi:10.7759/cureus.30129
 13. Vera N, Saavedra D, Hidalgo C, Águila M, Abreu G, Herrera V, Rodríguez I. Parámetros de laboratorio clínico en pacientes con la COVID-19. *Revista Cubana de Medicina Militar*; 50 (2).
 14. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive*

Care Med. 2020 May;46(5):846-848. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x. Epub 2020 Mar 3. Erratum in: Intensive Care Med. 2020 Apr 6;: PMID: 32125452; PMCID: PMC7080116.

15. Escobar J, Duarte L, Sobarzo P, Ferreira M. Biomarcadores inflamatorios asociados a mortalidad en pacientes con neumonía a Sars-Cov-2. Rev. Inst. Med. Trop.
16. Bairwa M, Kumar R, Beniwal K, Kalita D, Bahurupi Y. Hematological profile and biochemical markers of COVID-19 non-survivors: A retrospective analysis. Clin Epidemiol Glob Health. doi: 10.1016/j.cegh.2021.100770. Epub 2021 May 8. PMID: 33997479; PMCID: PMC8106521.
17. Awale R, Singh A, Mishra P, Bais PS, Vansh K, Shamim R, et al. Routine hematology parameters in COVID-19: A predictor of disease severity and mortality. J Family Med Prim Care. 2022 Jul;11(7):3423-3429. doi: 10.4103/jfmpe.jfmpe_2453_21. Epub 2022 Jul 22. PMID: 36387722; PMCID: PMC9648217.
18. Pimentel L. Factores de Riesgo Asociados a Mortalidad por Infección del Virus SARS COV-2 en el Hospital María Auxiliadora - 2020. [LIMA]: Universidad Privada San Juan Bautista; 2022.
19. Saldaña H. Valor Predictivo de la Amplitud de Distribución Eritrocitaria sobre Letalidad en Pacientes con Neumonía Severa por COVID-19. [Trujillo]: Universidad César Vallejo; 2022.
20. Ortega S, Salazar L, Romero A, Soto P, Díaz-Vélez C, Urrunaga D, entre otros. The Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and the Platelet-to-Lymphocyte Ratio as Predictors of Mortality in Older Adults Hospitalized with COVID-19 in Peru. Hindawi. 2022

Aug 3; 2022:2497202. doi: 10.1155/2022/2497202. PMID: 35937941; PMCID: PMC9346540.

21. Alvarez L. Valor Predictivo del Índice neutrófilos/ linfocitos y riesgo de mortalidad en pacientes COVID-19 del Hospital III ESSALUD Puno 2020. Dra. Llaque Sánchez MRDP, editor. [Trujillo]: Universidad César Vallejo; 2020.
22. Rojo F. Valor Predictivo del Ratio Neutrófilo/Linfocito y Volumen Plaquetario Medio sobre la Mortalidad de Pacientes COVID-19 Atendidos en el Hospital Cayetano Heredia. [Lima]: Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2022.
23. Leónz F, et al. Mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19. Estudio prospectivo en el norte del Perú, 2020. Rev. méd. Chile 2021.
24. Valenzuela K, Espinoza A, Quispe J. Mortalidad y factores pronósticos en pacientes hospitalizados por COVID-19 en la Unidad de Cuidados Intermedios de un hospital público de Lima, Perú. Horiz Med.
25. OMS. Noticias ONU. Los 13 desafíos de la salud mundial en esta década. Ginebra: OMS; 13 enero 2020.
26. Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas/INFOMED. Coronavirus 2019 actualización. La Habana: Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas/INFOMED; 2020 Feb 17.
27. Paules CI Marston H, Fauci A. Coronavirus Infections-More Than Just the Common Cold. JAMA. 2020 Ene 23, 323(8):707-8.

28. Song Z, Xu Y, Bao L. From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight. *Viruses*. 2019; 11(1):11.
29. Calvo C. Recomendaciones sobre el manejo clínico de la infección por el nuevo coronavirus SARS-CoV2. *An Pediatr (Barc)*. 2020; 30(20):11.
30. Rodriguez A. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2020 Mar; 30(40):[about 2 p.].
31. Langa L, Sallent L, Díez S. Interpretación de las pruebas diagnósticas de la COVID-19. *FMC*. 2021;28(3):167-173. doi:10.1016/j.fmc.2021.01.005
32. Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Guía para una correcta interpretación de las pruebas de diagnóstico de COVID-19. V2. Pág. 2
33. Serra M. Infección respiratoria aguda por COVID-19: una amenaza evidente. *Rev haban cienc méd*. 2020; 19(1):1-5.
34. Hussin A, Rothan E, Siddappa N, Byrareddy T. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19). *Outbreak Journal of Autoimmunity*. 2020; 102(433).
35. Ávila J. Coronavirus COVID-19; Patogenia, prevención y tratamiento. Salusplay ed., marzo de 2020.
36. Casas I, Mena G. La vacunación de la COVID-19. *Medicina Clínica*. 21 de mayo de 2021;156(10):500-2.

37. Gaus D. COVID-19: vacunas. *Práctica Familiar Rural*. 14 de marzo de 2021 ;6(1).
38. Manejo Clínico de la COVID-19. Orientaciones evolutivas. 2021.
39. Guía de práctica clínica: Manejo de COVID-19. Lima-Perú. IETSI EsSalud. 2021.
40. Montiel M, Chávez C, Ruelas J. Recomendaciones de Manejo de COVID-19 Versión 1.0 del Consenso de Especialidades Médicas del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. 2020.
41. Sánchez A. et al. Covid-19: fisiopatología, historia natural y diagnóstico. *Revista Eugenio Espejo*, 2021, vol. 15, núm. 2, Mayo-Agosto, ISSN: 1390-7581 2661-6742
42. Fajgenbaum D, June C. Cytokine Storm. *N Engl J Med*. 2020 Dec 3;383(23):2255–73.
43. Ministerio de Salud Pública de Cuba. Protocolo Nacional MINSAP vs COVID-19. La Habana: MINSAP; 2020.
44. López N. La Biometría Hemática. *Acta Pediatr Mex*. 2016;37(4):241-246–249.
45. Harun A, Ragbetli M, Koksoy H, Karamanoğlu M. University Faculty of Medicine. Current comprehensive approach to COVID-19. 2022.
46. Red Nacional de Laboratorios de Salud Pública. Manual de Porcedimientos de Laboratorio en Técnicas Básicas de Hematología [Internet]. 2005.

47. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. Lymphocytes and the Cellular Basis of Adaptive Immunity. In: *Molecular Biology of the Cell*. 4th ed. Garland Science; 2002.
48. Castellanos H, Pellón K, Rodríguez K, Mendoza M, Baltodano Y, Muñoz J et al. Anormalidades hematológicas en pacientes con el SARS-CoV-2 (COVID-19) y sus implicaciones pronósticas. *Gac. Méd.* 157(Suppl 3): S16-S22. 38132021000900004&lng=es. Epub 25-Abr-2022. <https://doi.org/10.24875/gmm.m21000465>.
49. Ramírez J. Índice Neutrófilo / linfocitos, lactato deshidrogenasa, proteína c reactiva y tasa de mortalidad de pacientes antígeno reactivo covid-19 hospitalizados en la u.e. 410 hospital de Quillabamba. [Cusco]: Universidad Nacional de San Jacinto Abad del Cusco; 2022.
50. Qu R, Ling Y, Zhang Y, Wei L, Chen X, Li X, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *J Med Virol*. 2020 Sep 1;92(9):1533–41.
51. Wu L, Zou S, Wang C, Tan X, Yu M. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio in Chinese Han population from Chaoshan region in South China. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019 May 27;19(1):125.
52. Eslamijouybari M, Heydari K, Maleki I, Moosazadeh M, Hedayatizadeh-Omran A, Vahedi L, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios in COVID-19 Patients and Control Group and Relationship with Disease Prognosis. *Casp J Intern Med*. 2020;11(Suppl 1):531.

53. Waliza A, Shyamasree, G. (2020). Clinical Significance of C-reactive Protein. Springer.
54. Amezcua L, Springall V, Bojalil P. Proteína C reactiva: aspectos cardiovasculares de una proteína de fase aguda. Arch Cardiol Mex. 2007;77(1):58-66.
55. Manzur F, Alvear C, Alayon A. Papel de la proteína C reactiva en las enfermedades cardiovasculares Role of C-reactive protein in cardiovascular diseases. Revista Colombiana de Cardiología. 2011;18(5):273-8.
56. Aranda E. Interpretación de la deshidrogenasa láctica. Rev. bol. ped. 2010; 49(2): 132-134.
57. Guerrero T, Gómez G, Hernández P, et al. De lo complejo a lo simple deshidrogenasa láctica como marcador de severidad en pacientes con infección por SARS-CoV-2. Med Crit. 2021;35(6):319-328. doi:10.35366/103718.
58. Amado J, et al. "Factores asociados a mortalidad en enfermedad SARS-CoV-2 grave de un hospital peruano." Revista del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo 14.3 (2021): 280-286.
59. Jasso G, Gonzáles F, Bello L, García A, Muñoz M, Pereda L. Niveles de lactato como predictor de mortalidad en pacientes con choque séptico. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2015;53(3):316-21.
60. Vargas Á. El fibrinógeno: su fisiología e interacciones en el sistema de la coagulación. Rev Mex Anest. 2016;39(Suppl: 2):321-323.

61. Sotomayor S. Morbilidad y Mortalidad de los Pacientes con COVID - 19 que Ingresaron a Ventilación Mecánica en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión del Callao-Perú. [Lima]: Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2023.
62. Delgado N, Chigne Y, Espinoza F, Correa Ch., Vergara E. ¿Es el dímero D un marcador confiable de la letalidad durante la COVID-19 en Hispanoamérica? Rev. Cuerpo Med. HNAAA. 2020 Oct; 13(4): 467-468.
63. Castillo C, Castillo Y, Chávez A, Cubasparraguirre Anibal, Vergara-de la Rosa Esteban. Dímero D como factor pronóstico de gravedad en pacientes COVID-19. Rev. Cuerpo Med. HNAAA. 2020 Oct; 13(4): 459-460.
64. Salvagno G, Sanchis F, Picanza A, Lippi G. Red blood cell distribution width: A simple parameter with multiple clinical applications. Crit Rev Clin Lab Sci. 2015;52(2):86-105.
65. Paucar M. "Amplitud de distribución eritrocitaria y el riesgo de mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue durante el 2020." (2022).

ANEXOS

ANEXO 1: ACTA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS



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

FORMAMOS SERES HUMANOS PARA UNA CULTURA DE PAZ

ACTA DE APROBACIÓN DE PROYECTO DE TESIS

Los miembros que firman la presente acta en relación al Proyecto de Tesis "MARCADORES INFLAMATORIOS COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD DE COVID 19 EN EL HOSPITAL DOS DE MAYO DURANTE EL AÑO 2020", con la propuesta de dos autores, que presenta la SRTA. CAROLINA NATALIA CARRILLO SALDAÑA para optar el Título Profesional de Médico Cirujano, declaran que el referido proyecto cumple con los requisitos correspondientes, tanto en forma como en fondo; indicando que se proceda con la ejecución del mismo.

En fe de lo cual firman los siguientes docentes:

Dra. María Elena Loo Vaiverde
ASESOR DE LA TESIS

Dr. Jhony A. De La Cruz Vargas
DIRECTOR DEL CURSO-TALLER

Lima, 22 de abril del 2023



ACTA DE APROBACIÓN DE PROYECTO DE TESIS

Los miembros que firman la presente acta en relación al Proyecto de Tesis “MARCADORES INFLAMATORIOS COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD DE COVID 19 EN EL HOSPITAL DOS DE MAYO DURANTE EL AÑO 2020”, con la propuesta de dos autores, que presenta la **SRTA. JASETH MARGOTH QUISPE MITAC** para optar el Título Profesional de Médico Cirujano, declaran que el referido proyecto cumple con los requisitos correspondientes, tanto en forma como en fondo; indicando que se proceda con la ejecución del mismo.

En fe de lo cual firman los siguientes docentes:

Dra. María Elena Loo Valverde
ASESOR DE LA TESIS

Dr. Jhony A. De La Cruz Vargas
DIRECTOR DEL CURSO-TALLER

Lima, 22 de abril del 2023

ANEXO 2: CARTA DE COMPROMISO DEL ASESOR DE TESIS



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
Manuel Huamán Guerrero

Instituto de Investigaciones de Ciencias Biomédicas

- Unidad de Grados y Títulos
- Formamos seres para una cultura de paz

Carta de Compromiso del Asesor de Tesis

Por la presente acepto el compromiso para desempeñarme como asesor de Tesis del estudiante de Medicina Humana, Srta. Carolina Natalia Carrillo Saldaña, de acuerdo a los siguientes principios:

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

Atentamente,



María Elena Loo Valverde
CMP 13589

Dr. MARIA LOO VALVERDE
CMP. 13589 - W.B.N.E. 020956
Médico Asesor de Tesis - Facultad de Medicina Humana
ESPECIALIDAD CARDIOLOGÍA - NEFROLOGÍA
PUNERVA - R.I.A.R. - E.S. 011114

Lima, 11 de octubre del 2021

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



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
Facultad de Medicina Humana
Manuel Huamán Guerrero



Oficio Electrónico N° 2103-2021-FMH-D

Lima, 28 de octubre de 2021

Señorita
CAROLINA NATALIA CARRILLO SALDAÑA
Presente. -

ASUNTO: Aprobación del Proyecto de Tesis

De mi consideración:

Me dirijo a usted para hacer de su conocimiento que el Proyecto de Tesis **"AMPLITUD DE DISTRIBUCIÓN ERITROCITARIA COMO PREDICTOR PRECOZ DE SEVERIDAD EN COVID-19 EN EL HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO DURANTE EL AÑO 2020"**, con la propuesta de dos autores desarrollado en el contexto del VIII Curso Taller de Titulación por Tesis, presentando ante la Facultad de Medicina Humana para optar el Título Profesional de Médico Cirujano, ha sido aprobado por el Consejo de Facultad en sesión de fecha jueves 21 de octubre de 2021.

Por lo tanto, queda usted expedita con la finalidad de que prosiga con la ejecución del mismo, teniendo en cuenta el Reglamento de Grados y Títulos.

Sin otro particular,

Atentamente,



Mg. Hilda Jurupe Chico
Secretaria Académica

c.c.: Oficina de Grados y Títulos.



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

LICENCIAMIENTO INSTITUCIONAL RESOLUCIÓN DEL CONSEJO DIRECTIVO N°040-2016 SUNEDU/CD

Facultad de Medicina Humana
Manuel Huamán Guerrero

Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas



Oficio Electrónico N°099-2023-INICIB-D

Lima, 24 de abril de 2023

Señorita

CAROLINA NATALIA CARRILLO SALDAÑA

Presente. -

ASUNTO: Aprobación del cambio de Título - Proyecto de Tesis

De mi consideración:

Me dirijo a usted para hacer de su conocimiento que el Título del Proyecto de Tesis "MARCADORES INFLAMATORIOS COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD DE COVID 19 EN EL HOSPITAL DOS DE MAYO DURANTE EL AÑO 2020" presentado ante el Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas para optar el Título Profesional de Médico Cirujano ha sido revisado y aprobado.

Por lo tanto, queda usted expedita con la finalidad de que prosiga con la ejecución del mismo, teniendo en cuenta el Reglamento de Grados y Títulos.

Sin otro particular,

Atentamente.

Prof. Dr. Jhony A. De La Cruz Vargas PhD, MSc, MD.
Director del Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas.
Director del VIII Curso Taller de Titulación por Tesis.
Universidad Ricardo Palma. Lima, Perú.

"Formamos seres humanos para una cultura de paz"

Av. Benavides 3440 - Urb. Las Gardenias - Surco
Apertado postal 1801, Lima 33 - Perú
www.urp.edu.pe/medicina

Central 708-0000
Anexo 6015



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

LICENCIAMIENTO INSTITUCIONAL RESOLUCIÓN DEL CONSEJO DIRECTIVO N°040-2016 SUNEDU/CD



Facultad de Medicina Humana
Manuel Huamán Guerrero

Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas

Oficio Electrónico N°0101-2023-INICIB-D

Lima, 24 de abril de 2023

Señorita
JASETH MARGOTH QUISPE MITAC
Presente. -

ASUNTO: Aprobación del cambio de Título - Proyecto de Tesis

De mi consideración:

Me dirijo a usted para hacer de su conocimiento que el Título del Proyecto de Tesis **“MARCADORES INFLAMATORIOS COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD DE COVID 19 EN EL HOSPITAL DOS DE MAYO DURANTE EL AÑO 2020”**, *con la propuesta de dos (02) autores*, presentado ante el Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas para optar el Título Profesional de Médico Cirujano ha sido revisado y aprobado.

Por lo tanto, queda usted expedita con la finalidad de que prosiga con la ejecución del mismo, teniendo en cuenta el Reglamento de Grados y Títulos.

Sin otro particular,

Atentamente.

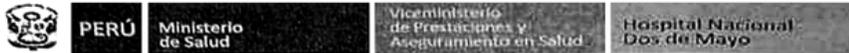
Prof. Dr. Jhony A. De La Cruz Vargas PhD, MSc, MD.
Director del Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas.
Director del VIII Curso Taller de Titulación por Tesis.
Universidad Ricardo Palma. Lima, Perú.

“Formamos seres humanos para una cultura de paz”

Av. Benavides 5440 – Urb. Las Gardenias – Surco
Apartado postal 1801, Lima 33 – Perú
www.urp.edu.pe/medicina

Central 708-0000
Anexo 6016

ANEXO 4: CARTA DE ACEPTACIÓN DE EJECUCIÓN DE LA TESIS POR LA SEDE HOSPITALARIA CON APROBACIÓN POR EL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA



"AÑO BICENTENARIO DEL PERÚ 200 AÑOS DE INDEPENDENCIA"

CARTA N° 0 235 -2021-DG-HNDM.

Lima, 20 de diciembre 2021

Estudiante:
CAROLINA NATALIA CARRILLO SALDAÑA
Investigadora Principal
Presente.

ASUNTO : AUTORIZACIÓN Y APROBACIÓN PARA REALIZAR ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

REF : Expediente N°08357 Registro N°034122

De mi mayor consideración:

Es grato dirigirme a usted para saludarle cordialmente y al mismo tiempo comunicarle que con Informe N°0899-2021-OACDI-HNDM, informa que no existe ningún inconveniente en que se desarrolle el estudio de investigación titulado:

"AMPLITUD DE DISTRIBUCIÓN ERITROCITARIA COMO PREDICTOR PRECOZ DE SEVERIDAD EN COVID-19 EN EL HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO DURANTE EL AÑO 2020"

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

El presente documento tiene aprobación por el Comité de Ética en Investigación Biomédica de Nuestra Institución; según la (Evaluación N°067-2021-CEIB-HNDM) el cual entra en vigencia a partir del 09 de diciembre 2021 y expira el 08 de diciembre del 2022.

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

Sin otro particular, me suscribo de Usted.

Atentamente,



MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO
D^{CA} ROSARIO DEL MAR ROY KUYOMARA OKAMOTO
Directora General
12/12/21

991 776 449
carolinacarrillo.1997@gmail
CIE: U07.1

CARTA N°0101-OACDI-CARTA N°097-EI-HNDM

BCIB/IEFS/eva

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

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



PERÚ

Ministerio de Salud

Viceministerio de Prestaciones y Aseguramiento en Salud

Hospital Nacional Dos de Mayo

« Año de la Unidad, la Paz y el Desarrollo »

CARTA N° 308 -2023-DG-HNDM.

Lima, 14 de agosto 2023

Estudiantes Investigadoras Principales – HNDM
CAROLINA NATALIA CARRILLO SALDAÑA
JASETH MARGOTH QUISPE MITAC
De la Universidad Ricardo Palma
Facultad de Medicina Humana
Presente. -

ASUNTO : CAMBIO DE TÍTULO DE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

REF : Registro N°34122-2021 Solicitud N° S/N-2023
Expediente N°8357-2021
Carta N°235-2021-DG-HNDM

De mi mayor consideración:

Es grato dirigirme a usted para saludarle cordialmente y al mismo tiempo comunicarle de acuerdo al Informe **N°936-2023-OACDI-HNDM**; emitido por el área de investigación de la Oficina de Apoyo a la Capacitación, Docencia e Investigación, solicitan **AUTORIZACIÓN Y APROBACIÓN PARA CAMBIO DE TÍTULO DE PROYECTO** de investigación según detalle:

Dice:

“AMPLITUD DE DISTRIBUCIÓN ERITROCITARIA COMO PREDICTOR PRECOZ DE SEVERIDAD EN COVID-19 EN EL HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO DURANTE EL AÑO 2020”

Debe decir:

MARCADORES INFLAMATORIOS COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD DE COVID 19 EN EL HOSPITAL DOS DE MAYO DURANTE EL AÑO 2020

El cual fue autorizado según CARTA N°235-2021-DG-HNDM, de fecha 20 de diciembre 2021, y requieren el Cambio de título de proyecto de Investigación, por motivo que el resultado de amplitud de distribución eritrocitaria salió no significativo estadísticamente para la realización y culminación de dicho proyecto de investigación.

Por ello y al respecto, la Oficina de Apoyo a la Capacitación Docencia e Investigación da su opinión favorable para que por medio de su despacho se autorice el **CAMBIO DE TÍTULO** del estudio de Investigación desde el 14 de agosto 2023 hasta el 13 de agosto 2024.

Sin otro particular, me suscribo de Usted.

Atentamente,



CARTA N°0115-OACDI-HNDM



MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL NACIONAL "DOS DE MAYO"

Dr. EDUARDO FARFÁN CASTRO
Director General (e)
C.M.P. 19905 R.N.E. 11397

EFC/YEFS/Eva

comiteetica@hdosdemayo.gob.pe
areadeinvestigacion.hndm@gmail.com
mesadepartesvirtual@hdosdemayo.gob.pe
<http://hdosdemayo.gob.pe/portal/>
direcciongeneral@hdosdemayo.gob.pe



Parque "Historia de la Medicina Peruana"
s/n alt. cdra. 13 Av. Grau- Cercado de Lima





CONSTANCIA

La Presidenta del Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Ricardo Palma deja constancia de que el proyecto de investigación:

Título: **"MARCADORES INFLAMATORIOS COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD DE COVID 19 EN EL HOSPITAL DOS DE MAYO DURANTE EL AÑO 2020"**.

Investigadoras:

CAROLINA NATALIA CARRILLO SALDAÑA

JASETH MARGOTH QUISPE MITAC

Código del Comité: **PG 077 - 2023**

Ha sido revisado y evaluado por los miembros del Comité que presido, concluyendo que le corresponde la categoría de revisión expedita por el período de un año.

Exhortamos al investigador a la publicación del trabajo de tesis concluido para colaborar con desarrollo científico del país.

Lima, 31 de julio 2023

Dra. Consuelo del Rocio Luna Muñoz
Presidenta del Comité de Ética en Investigación

ANEXO 5: ACTA DE APROBACIÓN DEL BORRADOR DE TESIS



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMNA
Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas
Unidad de Grados y Títulos

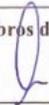
FORMAMOS SERES HUMANOS PARA UNA CULTURA DE PAZ

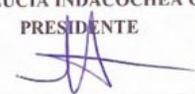
ACTA DE APROBACIÓN DEL BORRADOR DE TESIS

Los abajo firmantes, director, asesor y miembros del Jurado de la Tesis titulada "MARCADORES INFLAMATORIOS COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD DE COVID 19 EN EL HOSPITAL DOS DE MAYO DURANTE EL AÑO 2020", que presentan la Señorita CAROLINA NATALIA CARRILLO SALDAÑA y la Señorita JASETH MARGOTH QUISPE MITAC para optar el Título Profesional de Médica Cirujana, dejan constancia de haber revisado el borrador de tesis correspondiente, declarando que este se halla conforme, reuniendo los requisitos en lo que respecta a la forma y al fondo.

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

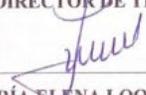
En fe de lo cual firman los miembros del Jurado de Tesis:


Mg. SONIA LUCIA INDACOCHEA CACEDA
PRESIDENTE


Dr. JHONY A. DE LA CRUZ VARGAS
MIEMBRO


Mg. DANTE M. QUIÑONES LAVERIANO
MIEMBRO


Dr. JHONY A. DE LA CRUZ VARGAS
DIRECTOR DE TESIS


Dra. MARÍA ELENA LOO VALVERDE
ASESORA DE TESIS

Lima, 31 de agosto del
2023

ANEXO 6: CERTIFICADO DE ASISTENCIA AL CURSO TALLER



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
MANUEL HUAMÁN GUERRERO

VIII CURSO TALLER DE TITULACIÓN POR TESIS – MODALIDAD HÍBRIDA

CERTIFICADO

Por el presente se deja constancia que la señorita:

CAROLINA NATALIA CARRILLO SALDAÑA

Ha cumplido con los requisitos del CURSO-TALLER para la Titulación por Tesis Modalidad Virtual durante los meses de setiembre, octubre, noviembre, diciembre 2021 y enero 2022, con la finalidad de desarrollar el proyecto de Tesis, así como la culminación del mismo, siendo el título de la tesis:

“MARCADORES INFLAMATORIOS COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD DE COVID 19 EN EL HOSPITAL DOS DE MAYO DURANTE EL AÑO 2020”.

Por lo tanto, se extiende el presente certificado con valor curricular y valido por 06 conferencias académicas para la sustentación de tesis respectiva, según Acuerdo de Consejo Universitario N°0287-2023, que aprueba el IX Curso Taller de Titulación por Tesis – Modalidad Híbrida.

Lima, 24 de abril de 2023.

 Dr. John De La Cruz Vargas Director del Curso Taller	 Dra. María del Socorro Alarista Gutiérrez Vda. de Bambarén Decana
--	--



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

MANUEL HUAMÁN GUERRERO

VIII CURSO TALLER PARA LA TITULACION POR TESIS

CERTIFICADO

Por el presente se deja constancia que la Srta.

JASETH MARGOTH QUISPE MITAC

Ha cumplido con los requisitos del curso-taller para la Titulación por Tesis durante los meses de setiembre, octubre, noviembre, diciembre 2021 y enero 2022, con la finalidad de desarrollar el proyecto de Tesis, así como la culminación del mismo, siendo el título de la tesis:

MARCADORES INFLAMATORIOS COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD DE COVID 19 EN EL HOSPITAL DOS DE MAYO DURANTE EL AÑO 2020", con la propuesta de dos (02) autores

Por lo tanto, se extiende el presente certificado con valor curricular y valido por 06 conferencias académicas para la sustentación de tesis respectiva de acuerdo a artículo 14° de Reglamento vigente de Grados y Títulos de Facultad de Medicina Humana aprobado mediante Acuerdo de Consejo Universitario N°2583-2018.

Lima, 24 de abril de 2023



ANEXO 7: MATRIZ DE CONSISTENCIA

PROBLEMA	OBJETIVOS	HIPOTESIS	VARIABLES	DISEÑO METODOLÓGICO	POBLACIÓN	TÉCNICAS E INSTRUMENTOS	PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS
<p>PROBLEMA PRINCIPAL</p> <p>¿Cuál es la utilidad de los marcadores inflamatorios para predecir la mortalidad de pacientes hospitalizados por COVID 19</p>	<p>OBJETIVO GENERAL</p> <p>Determinar los marcadores inflamatorios predictores de mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID 19 en el Hospital Dos de Mayo</p>	<p>HIPÓTESIS GENERAL</p> <p>Los niveles elevados de leucocitos y el LDH > 350 U/L son marcadores inflamatorios predictivos de mortalidad en pacientes</p>	<p>VARIABLE Dependiente:</p> <p>Mortalidad</p> <p>VARIABLE Independiente</p> <p>: Sexo Edad</p>	<p>Estudio de exactitud diagnóstica:</p> <p>Cuantitativo, retrospectivo, observacional, analítico, de cohorte.</p>	<p>Pacientes con diagnóstico clínico y examen molecular positivo para COVID-19, que además cuenten con exámenes laboratoriales en los que se</p>	<p>Ficha de recolección de datos</p> <p>Historias clínicas</p>	<p>Se llevó a cabo un análisis descriptivo; para las variables categóricas se calcularon frecuencias simples y porcentajes, y para las variables continuas, se calcularon media ± desviación estándar o mediana y rango intercuartílico,</p>

en el Hospital Dos de Mayo de marzo a diciembre del 2020?	de marzo a diciembre del 2020. Lima, Perú.	hospitalizados con COVID 19 en el Hospital Dos De Mayo de marzo a diciembre del 2020.	Comorbilidades Estancia hospitalaria Índice de masa corporal		evidencias de valores de leucocitos, linfocitos, PCR, LDH, lactato, fibrinógeno, Dímero D y RDW-CV, que se encuentran hospitalizados en el Hospital Dos De Mayo de marzo a diciembre del 2020.	según la distribución de normalidad. Asimismo, se calcularon los porcentajes de las variables independientes en relación a la variable dependiente, y para valorar la relación entre variables, se realizó la prueba de chi cuadrado o exacta de Fisher según las frecuencias esperadas obtenidas. Se consideró el valor de $p < 0,05$ como
	OBJETIVO ESPECÍFICO 1. Determinar la asociación entre los factores sociodemográficos y la mortalidad en pacientes con COVID 19 en	HIPÓTESIS ESPECÍFICA 1. Los factores sociodemográficos: sexo y edad, no son predictores de mortalidad en pacientes con COVID 19 en	Leucocitos Linfocitos Índice neutrófilos-linfocitos			

	el Hospital Dos de Mayo.	el Hospital Dos de Mayo.	Índice plaquetas- linfocitos				estadísticamente significativo.
	2.Determinar si los valores alterados del índice neutrófilos- linfocitos (INL) son predictores de mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID 19 en el Hospital Dos de Mayo de marzo a	2.Los valores mayores a 3 del índice neutrófilos- linfocitos (INL) no son predictores de mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID 19 en el Hospital Dos de Mayo de marzo a	Proteína C reactiva Lactato deshidrogenasa Lactato Fibrinógeno Dímero D Coeficiente de variación de amplitud de				Para valorar el riesgo relativo de que ocurra un evento, en este caso la mortalidad, se utilizó el análisis de regresión de Cox para hallar el Hazard ratio (HR), valor de p y sus respectivos intervalos de confianza (IC) del 95%. Se obtuvo el Hazard ratio crudo (HRc) y ajustado (HRa), en este último caso, las

	diciembre del 2020.	diciembre del 2020.	distribución eritrocitaria				variables para el ajuste fueron sexo y comorbilidades. Para calcular el análisis de supervivencia global y para las variables independientes, se utilizó el método de Kaplan-Meier, la variable tiempo se estimó con los días transcurridos desde el ingreso al hospital hasta la muerte o alta. Para determinar las diferencias en las tasas de supervivencia se
	3.Determinar si los niveles alterados del índice plaquetas-linfocitos (IPL) son predictores de mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID 19 en el Hospital Dos de Mayo	3.Los valores mayores a 172 del índice plaquetas-linfocitos (IPL) no son predictores de mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID 19 en el Hospital Dos					

	de marzo a diciembre del 2020.	de Mayo de marzo a diciembre del 2020.					utilizó la prueba de rangos logarítmicos (Long Rank Test), consideradas diferentes cuando el valor de p es <0,05.
	4.Determinar si los niveles alterados de proteína C reactiva (PCR) son predictores de mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID 19 en el Hospital Dos de Mayo de marzo a diciembre del 2020.	4.Los valores mayores a 10 mg/ dL de proteína C reactiva (PCR) no son predictores de mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID 19 en el Hospital Dos de Mayo de marzo a					

		diciembre del 2020.					
	5.Determinar si los niveles alterados de lactato deshidrogenasa (LDH) son predictores de mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID 19 en el Hospital Dos de Mayo de marzo a diciembre del 2020.	5.Los valores mayores a 350 U/L de lactato deshidrogenasa (LDH) son predictores de mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID 19 en el Hospital Dos de Mayo de marzo a diciembre del 2020.					

	<p>6.Determinar si los niveles alterados del lactato son predictores de mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID 19 en el Hospital Dos de Mayo de marzo a diciembre del 2020.</p>	<p>6.Los valores mayores a 1,5 mmol/L de lactato no son predictores de mortalidad en pacientes hospitalizado s por COVID 19 en el Hospital Dos de Mayo de marzo a diciembre del 2020.</p>					
	<p>7.Determinar si los niveles alterados del fibrinógeno</p>	<p>7.Los valores mayores a 900 mg/dL de fibrinógeno</p>					

	<p>son predictores de mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID 19 en el Hospital Dos de Mayo de marzo a diciembre del 2020.</p>	<p>no son predictores de mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID 19 en el Hospital Dos de Mayo de marzo a diciembre del 2020.</p>					
	<p>8.Determinar si los niveles alterados del dímero D son predictores de mortalidad en pacientes</p>	<p>8.Los valores mayores a 0,5 µg/mL de dímero D no son predictores de mortalidad en</p>					

	hospitalizados por COVID 19 en el Hospital Dos de Mayo de marzo a diciembre del 2020.	pacientes hospitalizados por COVID 19 en el Hospital Dos de Mayo de marzo a diciembre del 2020.					
	9.Determinar si los niveles alterados la amplitud de distribución eritrocitaria (RDW) son predictores de mortalidad en	9.Los valores mayores a 0,5 $\mu\text{g/mL}$ de dímero D no son predictores de mortalidad en pacientes hospitalizado					

	pacientes hospitalizados por COVID 19 en el Hospital Dos de Mayo de marzo a diciembre del 2020.	s por COVID 19 en el Hospital Dos de Mayo de marzo a diciembre del 2020.					
--	---	--	--	--	--	--	--

ANEXO 8: OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

	Nombre de Variable	Definición Operacional	Tipo	Naturaleza	Escala	Indicador	Medición
1	Mortalidad	Muerte del paciente señalada en la Historia Clínica	Dependiente	Cualitativa	Nominal	Muerte del paciente consignada en la Historia Clínica	Presentó mortalidad No presentó mortalidad
2	Sexo	Sexo señalado en la Historia Clínica	Independiente	Cualitativa	Nominal	Sexo consignado en la Historia Clínica	Femenino Masculino
3	Edad	Edad señalada en la Historia Clínica	Independiente	Cualitativa	Ordinal	Edad consignada en la Historia Clínica	Joven (18-29 años) Adulto (30-59 años) Adulto mayor (≥ 60 años)
4	Comorbilidades	Estados comórbidos indicados en la Historia Clínica	Independiente	Cualitativa	Nominal	Comorbilidades del paciente como hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, obesidad y asma consignadas en la Historia Clínica	Presentó comorbilidad No presentó comorbilidad
5	Estancia hospitalaria	Tiempo transcurrido desde el ingreso hospitalario hasta el alta o fallecimiento del paciente	Independiente	Cuantitativa	Ordinal	Tiempo transcurrido desde el ingreso hospitalario hasta el alta o fallecimiento del paciente consignado en la Historia Clínica	Tiempo en días
6	Índice de masa corporal	Valor calculado en base a el peso y la estatura del paciente	Independiente	Cuantitativa	De razón Continua	Peso del paciente en kilogramos dividido por el cuadrado de la estatura en	Normal (18.5-24.9) Sobrepeso (25-29.9) Obeso (≥ 30)

		indicados en la Historia Clínica				metros consignados en la Historia Clínica	
7	Leucocitos	Célula que forma parte de la inmunidad innata indicada en un hemograma completo	Independiente	Cuantitativa	De razón Continua	Valores de laboratorio de leucocitos en hemograma completo	Normal (4-10 x 10 ³ por mm ³) Leucopenia (< 4 x 10 ³ por mm ³) Leucocitosis (> 10 x 10 ³ por mm ³) Reacción leucemoide (> 50 x 10 ³ por mm ³)
8	Linfocitos	Célula que forma parte de la inmunidad adaptativa indicada en un hemograma completo	Independiente	Cuantitativa	De razón Continua	Valores de laboratorio de linfocitos en hemograma completo	Normal (25-35%) Linfopenia (< 25%) Linfocitosis (> 35%)
9	Índice neutrófilos-linfocitos (INL)	Cociente entre el número absoluto de los neutrófilos y linfocitos indicados en un hemograma completo	Independiente	Cuantitativa	De razón Continua	Cociente obtenido entre el número absoluto de neutrófilos y linfocitos en un hemograma completo	Normal (0-3) Mayor de 3
10	Índice plaquetas-linfocitos (IPL)	Cociente entre el número de plaqueta y linfocitos indicados en un hemograma completo	Independiente	Cuantitativa	De razón Continua	Cociente obtenido entre el número de plaquetas y linfocitos en un hemograma completo	Normal (36-172) Menor de 36 Mayor de 172
11	Proteína reactiva C	Reactante de fase aguda producido por los hepatocitos indicado en un examen de bioquímica	Independiente	Cuantitativa	De razón Continua	Valores de laboratorio de PCR en bioquímica	Normal (0-10 mg/dL) Mayor de 10 mg/dl
12	Lactato	Enzima que permite	Independiente	Cuantitativa	De razón	Valores de laboratorio de	Normal (≤ 350 U/L)

	deshidrogenasa (LDH)	conversión de piruvato a lactato indicado en un examen de bioquímica			Continua	lactato deshidrogenasa en bioquímica	Mayor de 350 U/L
13	Lactato	Metabolito de desecho, resultado de fermentación anaerobia del piruvato indicado en un análisis de gases arteriales	Independiente	Cuantitativa	De razón Continua	Valores de laboratorio de lactato en análisis de gases arteriales	Normal ($\leq 1,5$ mmol/L) Mayor a 1.5 mmol/L
14	Fibrinógeno	Principal producto de la degradación de la fibrina indicado en un perfil de coagulación	Independiente	Cuantitativa	De razón Continua	Valores de laboratorio de fibrinógeno en perfil de coagulación	Normal (≤ 900 mg/dL) Mayor de 900 mg/dL
15	Dímero D	Fragmento derivado de la degradación de la fibrina indicado en un examen de bioquímica	Independiente	Cuantitativa	De razón Continua	Valores de laboratorio de Dímero D en bioquímica	Normal ($\leq 0,5$ μ g/ml) Mayor de 0,5 μ g/ml
16	Coefficiente de variación de amplitud de distribución eritrocitaria (RDW - CV)	Coefficiente de variación de la amplitud de distribución eritrocitaria indicada en un hemograma completo	Independiente	Cuantitativa	De razón Continua	Valores de laboratorio de RDW-CV en hemograma completo	Normal ($\leq 14,5\%$) Mayor de 14,5%

ANEXO 9: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS O INSTRUMENTOS
UTILIZADOS

DATOS GENERALES

N° ficha _____

Edad _____

Peso _____

Talla _____

Sexo Masculino ()
 Femenino ()

Fecha de ingreso _____

Fecha de egreso _____

Estado de egreso Alta ()
 Fallecido ()

Estancia hospitalaria _____

DATOS CLÍNICOS

IMC _____

COMORBILIDADES

Hipertensión arterial Sí () No ()

Diabetes Mellitus tipo 2 Sí () No ()

Obesidad Sí () No ()

Otras comorbilidades _____

Otras comorbilidades _____

DATOS DE LABORATORIO

Leucocitos _____

Índice Plaqueta Linfocito (IPL) _____

Abastionados _____

PCR _____

Segmentados	_____	Lactato deshidrogenasa (LDH)	_____
Linfocitos	_____	Lactato	_____
Plaquetas	_____	Fibrinógeno	_____
Índice Neutrófilo Linfocito (INL)	_____	Dímero D	_____
RDW	_____		

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

<https://docs.google.com/spreadsheets/d/1H9wf8G1KOMbMSHLrUJLVqVHcAQzLi3cE/edit?usp=sharing&oid=102221871449082159807&rtpof=true&sd=true>

ANEXO 11: RECIBO Y REPORTE DE ORIGINALIDAD DEL TURNITIN



Recibo digital

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

La primera página de tus entregas se muestra abajo.

Autor de la entrega: CarrilloSaldaña CarolinaNatalia, QuispeMitac JasethMargoth
Título del ejercicio: SUSTENTACIONES 2023
Título de la entrega: Marcadores Inflamatorios como Predictor de Mortalidad de ...
Nombre del archivo: TESIS_MEDICINA_CARRILLO_Y_QUISPE.docx
Tamaño del archivo: 8.16M
Total páginas: 127
Total de palabras: 20,393
Total de caracteres: 112,465
Fecha de entrega: 06-sept.-2023 11:01a. m. (UTC-0500)
Identificador de la entre... 2158056999



Derechos de autor 2023 Turnitin. Todos los derechos reservados.

Marcadores Inflamatorios como Predictor de Mortalidad de COVID 19 en el Hospital Dos de Mayo durante el año 2020

INFORME DE ORIGINALIDAD

14%	15%	3%	7%
INDICE DE SIMILITUD	FUENTES DE INTERNET	PUBLICACIONES	TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	hdl.handle.net Fuente de Internet	4%
2	repositorio.ucp.edu.pe Fuente de Internet	4%
3	repositorio.urp.edu.pe Fuente de Internet	3%
4	repositorio.upch.edu.pe Fuente de Internet	2%
5	repositorio.upsjb.edu.pe Fuente de Internet	1%
6	Laura Soldevila Langa, Lluís Valerio Sallent, Sílvia Roure Díez. "Interpretación de las pruebas diagnósticas de la COVID-19", FMC - Formación Médica Continuada en Atención Primaria, 2021 Publicación	1%

Excluir citas Activo

Excluir bibliografía Activo

Excluir coincidencias < 1%