

UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA DE RESIDENTADO MEDICO Y ESPECIALIZACION



BIOMARCADORES PREDICTIVOS DE MORTALIDAD EN PACIENTES
CON DIAGNÓSTICO DE COVID-19
HOSPITAL MARÍA AUXILIADORA. MAYO 2020 – MAYO 2021

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN PATOLOGÍA CLÍNICA

PRESENTADO POR
YOLANDA VIRGINIA CUBA CÓRDOVA

LIMA, PERÚ

2021

ÍNDICE

CAPÍTULO I PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	5
1.1 Descripción de la realidad problemática	5
1.2 Formulación del problema	5
1.3 Línea de investigación	7
1.4 Objetivos: General y específicos	7
1.5 Justificación.....	7
1.6 Delimitación.....	8
1.7 Viabilidad.....	9
CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO.....	10
2.1 Antecedentes de investigación.....	10
2.2 Bases teóricas.....	14
2.3 Definiciones conceptuales	22
2.4 Hipótesis.....	23
CAPÍTULO III. METODOLOGÍA	24
3.1 Tipo de estudio.....	24
3.2 Diseño de investigación.....	24
3.3 Población y muestra	24
3.3.1 Población	24
3.3.2 Muestra	25
3.3.3 Selección de la muestra	26
3.4 Operacionalización de variables.....	27
3.4.1 Variables	27
3.5 Técnicas e instrumentos de recolección de datos.....	27
3.6 Procesamiento y plan de análisis de datos.....	28
3.7 Aspectos éticos	28
CAPÍTULO IV. RECURSOS Y CRONOGRAMA.....	30
4.1 Recursos	30
4.2 Cronograma	30
4.3 Presupuesto	31
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	32

ANEXOS	38
1. MATRIZ DE CONSISTENCIA	38
2. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	38
3. INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	43

JURADO EVALUADOR DEL PROYECTO DE INVESTIGACION

Presidente: Ausberto Chunga Chunga, Patólogo Clínico

Secretario: Magda Yuliana Cruzado Villanueva, Patólogo Clínico

Vocal: Rosanna Mirella Barbieri Grieve, Patólogo Clínico

I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción de la realidad problemática

A finales de 2019, se descubrió un nuevo coronavirus (inicialmente llamado 2019-nCov) responsable del brote de una serie inusual de neumonía viral de origen desconocido en Wuhan, China, el cual fue posteriormente nombrado SARS-CoV-2 (1). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el 14% de los casos con covid-19 son graves (severos) (2).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en lo que va del 2021 a nivel mundial, se han notificado un total de 3 104 743 fallecimientos. Siendo, Estados Unidos, el país más afectado (31 708 445 casos), seguido de la India (17 313 163), de Brasil (14 308 215 casos), y de Francia (5 413 036 casos) (3). En las Américas, se reportaron 74 millones de casos de Covid-19 y 1,9 millones fallecieron, según la Organización Panamericana de la Salud (OPS), (4).

La mortalidad por COVID-19, se considera una gran problemática de salud pública. Una estratificación de riesgos establecida sobre la base de consideraciones clínicas, radiológicas y de laboratorio parece esencial para categorizar mejor a los pacientes que pueden requerir ingreso hospitalario o en UCI (5). Inicialmente, se utilizan numerosos biomarcadores de laboratorio para la predicción o el diagnóstico de la infección por COVID-19; sin embargo, aún deben evaluarse su precisión para evaluar la gravedad y el pronóstico de la infección, así como los niveles en los que son resultados alarmantes (6).

Rodríguez et al (7), demostraron que los marcadores (proteína C reactiva, dímero D) aumentaron de los no supervivientes con covid-19 confirmado ($p < 0,001$). Un estudio realizado por Xu et al (8), evidenció que en la muerte intrahospitalaria los marcadores que se asociaron significativamente fueron el recuento de leucocitos, dímero D y el recuento de linfocitos ($p < 0,001$). La Unidad de Evidencia y Deliberación para la Toma de Decisiones-UNED, concluyó que uno de los

predictores que se asociaron a un mayor riesgo de presentar covid-19 grave y muerte fueron la proteína C reactiva y el dímero D (9).

Según el Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (CDC), en el Perú se registran 195,795 de muertes confirmadas por covid-19 y en Lima Metropolitana se reportaron 80,199 de defunciones (10). Específicamente, en el Hospital María Auxiliadora (HMA), en el año 2020, el covid-19 ocupó el primer lugar de mortalidad hospitalaria (11).

Por otro lado, actualmente hay una escasez de herramientas de pronóstico para identificar qué pacientes tienen un mayor riesgo de muerte. Estudios previos han evaluado hallazgos de laboratorio, radiológicos y observacionales en pacientes con COVID-19, pero han tenido un éxito limitado para determinar qué pacientes tendrán un resultado desfavorable. Se refiere que los biomarcadores pueden ofrecer signos clínicos tempranos de aparición de una enfermedad grave.

Al respecto en el estudio de Flores (12), se evidenció que los pacientes con covid-19 confirmado grave, se caracterizaron por resultados de pruebas de laboratorio alteradas, donde resaltó el recuento de linfocitos (33%), recuento de neutrófilos (44%), proteína C reactiva (97,8%), Transaminasa Glutámico Oxalacética (TGO) y Transaminasa Glutámico-Pirúvica (TGP) (42%). Sin embargo, debido a su diseño metodológico los resultados no pueden extrapolarse a otras realidades institucionales, de la misma manera, se incluye muestras pequeñas un aspecto que podrían interferir en los resultados.

En ese sentido, se plantea la ejecución del siguiente proyecto con el propósito de determinar los biomarcadores predictivos de mortalidad en pacientes adultos con diagnóstico de Covid-19 severo.

1.2 Formulación del problema

¿Cuáles son los biomarcadores predictivos de mortalidad en pacientes con diagnóstico de Covid-19 atendidos en el Hospital María Auxiliadora entre el periodo de Mayo 2020- Mayo 2021?

1.3 Línea de investigación

Patología clínica

1.4 Objetivos: General y específicos

1.4.1 General

Determinar los biomarcadores predictivos de mortalidad en pacientes con diagnóstico de Covid-19 atendidos en el Hospital María Auxiliadora, entre el periodo Mayo 2020- Mayo 2021

1.4.2 Específicos

Determinar los marcadores bioquímicos predictivos de mortalidad en pacientes con diagnóstico de Covid-19 atendidos en el Hospital María Auxiliadora, entre el periodo de Mayo 2020- Mayo 2021.

Determinar los marcadores hematológicos predictivos de mortalidad en pacientes con diagnóstico de Covid-19 atendidos en el Hospital María Auxiliadora, entre el periodo Mayo 2020- Mayo 2021.

1.5 Justificación

A nivel teórico-práctico el estudio es importante porque el covid-19 ha provocado 195,795 defunciones en el Perú y 80,199 muertes en Lima. En este contexto es necesaria la identificación de los biomarcadores de los pacientes con diagnóstico de covid-19 grave que puedan predecir la mortalidad y de esta manera contribuir con la reducción de los casos de defunciones por esta nueva enfermedad.

Este estudio es relevante, debido a que el Hospital María Auxiliadora siendo un establecimiento de salud nivel III, sería de suma importancia que el profesional especialista en patología clínica pueda identificar qué biomarcadores serían predictivos de muerte en pacientes con covid-19 severo.

En los estudios de antecedentes mencionados, se detallan ciertos biomarcadores que podrían predecir la muerte en pacientes con covid-19 severo como el recuento de neutrófilos, recuento de linfocitos, recuento de monocitos, dímero D, Proteína C reactiva, nivel de hemoglobina, TGO, TGP, recuento de glóbulos blancos, proporción de plaquetas a linfocitos y entre otros marcadores que han sido estudiados en diferentes países que han mostrado similitud y diferencias en sus resultados.

Por ello se aspira realizar la presente investigación, para conocer los biomarcadores predictivos de mortalidad en pacientes adultos con covid-19 severo del Hospital María Auxiliadora, para así con los resultados tomar las medidas necesarias preventivas que puedan sumar a la reducción de este problema.

1.6 Delimitación

- Delimitación temática: se estudiarán como variable independiente: biomarcadores y como dependiente: mortalidad.
- Delimitación espacial: el lugar de estudio será el Hospital María Auxiliadora, que se encuentra ubicado en Av. Miguel Iglesias 968, San Juan de Miraflores. Es una institución prestadora de salud de Nivel III-1 y funciona como hospital de referencia para toda la población de Lima Sur y provincias.
- Delimitación poblacional: se estudiarán a pacientes con pacientes con Covid-19 severo o distrés respiratorio
- Delimitación temporal: el periodo en estudio será julio 2020 a mayo de 2021

1.7 Viabilidad

La ejecución del estudio resulta viable de realizar pues se cuentan con los recursos humanos necesarios para su ejecución. Además, se tienen los recursos económicos y materiales para su puesta en marcha. Se resalta que el estudio será autofinanciado, en ese sentido no se solicitará financiamiento a las entidades involucradas; Universidad Ricardo Palma y Hospital María Auxiliadora.

De la misma manera, se tramitarán los permisos institucionales necesarios para efectuar la recolección de información. Así mismo, se prevé contar con la aprobación institución del protocolo de investigación.

II. MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes de investigación

Internacionales:

Sena M et al (13), en el año 2021, en Turquía, realizaron un estudio sobre “Laboratory findings in predicting intensive care need and death of COVID-19 patients”, cuyo objetivo fue examinar los hallazgos de laboratorio para predecir la necesidad de cuidados intensivos y muerte de pacientes con Covid-19. Su metodología de estudio fue analítica, se aplicó la recolección de datos en una población de 222 pacientes en los periodos del 15 marzo-15 de junio del 2020. Los resultados fueron que los parámetros encontrados con valores altos en pacientes de UCI con covid-19 confirmado eran volumen medio de plaquetas (MPV), AUC (especificidad /sensibilidad de las variables que predice la gravedad del Covid-19) de neutrófilos (73%/75%) proporción de neutrófilos a monocitos (NMR), proporción de neutrófilos a linfocitos (NLR) y el dímero D. La NMR y la procalcitonina fueron significativos para predecir la mortalidad de la población estudio (<0,001). Los autores concluyeron que y la NMR y la procalcitonina fueron los parámetros predictivos de mortalidad en pacientes con diagnóstico de Covid-19 confirmado.

Aly M et al (14), en el año 2021, en Egipto, realizaron un estudio sobre “Can Hematological Ratios Predict Outcome of COVID-19 Patients? A Multicentric Study”, cuyo objetivo fue investigar si las proporciones hematológicas predicen el resultado de los pacientes con covid-19. Su metodología de estudio fue retrospectiva, se aplicó la recolección de datos, en una población de 496 pacientes (no severos, severos, y críticos). Los resultados fueron que el grupo de pacientes con covid-19 severo tuvieron niveles altos en los siguientes índices hematológicos: TLC (recuento total de leucocitos), ANC (recuento absoluto de neutrófilos), AMC (recuento absoluto de monocitos), NLR (relación de neutrófilos a linfocitos), d-NLR (relación de NLR derivada) y PLR (relación de plaquetas a linfocitos) significativamente (p <0,001). El 15,2% falleció.

Kalabin A et al (15), en el año 2021, en Estados Unidos, realizaron un estudio sobre “Role of neutrophil-to-lymphocyte, lymphocyte-to-monocyte and platelet-to-lymphocyte ratios as predictors of disease severity in COVID-19 patients”, cuyo objetivo fue investigar la importancia pronóstica de las proporciones de neutrófilos a linfocitos (NLR), linfocitos a monocitos (LMR) y plaquetas a linfocitos (PLR) en pacientes con COVID-19. Su metodología de estudio retrospectivo, se aplicó la recolección de registros médicos electrónicos, en una población de 184 pacientes con covid-19 hospitalizados. Los resultados fueron que los marcadores de inflamación proteína C reactiva (PCR) era significativos en los pacientes que fallecieron por covid-19.

Bairwa M et al (16), en el año 2021, en China, realizaron un estudio sobre “Hematological profile and biochemical markers of COVID-19 non-survivors: A retrospective analysis”, cuyo objetivo fue investigar sobre el perfil hematológico y marcadores bioquímico de los no supervivientes de covid-19. Su metodología de estudio fue retrospectiva unicéntrico, se aplicó la recolección de datos, en una población de 249 pacientes hospitalizados con covid-19 en los periodos de 14 abril-15 agosto 2020. Los resultados fueron que la mortalidad de los pacientes con covid-19 se asoció significativamente con el aumento de potasio sérico ($P < 0,05$), procalcitonina ($P < 0,05$), recuento de neutrófilos ($P < 0,05$), proteína C reactiva ($P < 0,05$), aspartato transaminasa ($P < 0,05$), recuento de glóbulos blancos ($P < 0,05$), tiempo de protrombina activada ($P < 0,05$) y tiempo de protrombina ($P < 0,05$). Los autores concluyeron que la mortalidad de los pacientes con covid-19 se asoció significativamente con el aumento de potasio sérico, procalcitonina, recuento de neutrófilos, proteína C reactiva, aspartato transaminasa, recuento de glóbulos blancos, tiempo de protrombina activada y tiempo de protrombina.

Asghar M et al (17), en el año 2020, en Pakistán, realizaron un estudio sobre “Hematological parameters predicting severity and mortality in COVID-19 patients

of Pakistan: a retrospective comparative analysis”, cuyo objetivo fue investigar los parámetros hematológicos para predecir el pronóstico y la mortalidad en pacientes con Covid-19. Su metodología de estudio fue observacional y retrospectivo, se aplicó la recolección de datos, en una población de 191 con Covid-19 positivo. Los resultados fueron que los pacientes fallecidos presentaron leucocitosis ($P = 0,008$), neutrofilia, linfopenia, disminución de LCR (proporción de linfocitos a proteína C-reactiva) y LMR (proporción de linfocitos a monocitos), aumento de NLR (proporción de neutrófilos a linfocitos), PCR (proteína C reactiva) y PLR (proporción de plaquetas a linfocitos) significativamente ($P < 0,001$). Los autores concluyeron que los pacientes con covid-19, tenían marcadores inflamatorios e índices hematológicos alterados, tales como leucocitosis, neutrofilia, linfopenia, disminución de LCR y LMR y aumento de NLR, PCR y PLR.

Pascual et al. (18), realizaron en el 2020 un estudio titulado “Potenciales biomarcadores predictores de mortalidad en pacientes COVID-19 en el Servicio de Urgencias”. Fue un estudio de tipo observacional descriptivo y transversal, que incluyó a 163 pacientes. Los resultados de los pacientes con mortalidad a los 30 días fueron: edad media de 75 años, sexo femenino (53.1%), hipertensión arterial (36.4%), radiografía de tórax con infiltrados (36.4%), PCR COVID-19 positiva (70.8%), neutrófilos totales medio de 9.24, hematocrito medio de 40.4, y LDH medio de 205. Finalmente, se concluye que los biomarcadores de función renal, los parámetros del recuento leucocitario, el ratio neutrófilos totales/linfocitos y procalcitonina son factores de riesgo tempranos de mortalidad. Siendo glucosa, creatinina y leucocitos totales los mejores predictores de mortalidad.

González et al. (19), realizaron en el 2020 un estudio titulado “Predictores de mal pronóstico en pacientes con la COVID-19”. Fue un estudio de tipo retrospectivo, compuesto por 245 pacientes. Los pacientes con complicaciones por COVID-19 fueron: edad entre 60-79 años (40.4%), hipertensión arterial (63.2%), cardiopatía

isquémica (15.8%), hematocrito bajo (46.4%), neutrófilos altos (54.4%), creatinina alta (39.6%), GGT alta (45.2%), y LDH alta (46.4%). En conclusión, la presencia de hematocrito y linfocitos bajo; neutrófilos, glucemia, creatinina, ASAT, GGT y LDH altos al ingreso ponen en alerta sobre posibles complicaciones.

Nacionales

Vences et al. (20), realizaron en Lima de 2020 un estudio titulado “Factores asociados a mortalidad en pacientes hospitalizados con covid-19: cohorte prospectiva en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Lima, Perú”. Fue un estudio de tipo cohorte prospectivo, con 813 pacientes. Los resultados de los pacientes que fallecieron fueron: edad media de 67 ± 13.4 años, sexo masculino (72.4%), máscara de reservorio (61.5%), parénquima comprometido entre 50-75% (49.3%), saturación de oxígeno entre 85-90% (39.8%), PCR medio de 20.7mg/dL, dimero D $>1 \mu\text{g/ml}$ (65.8%), albúmina media de 3.7g/dL, y ferritina $>750 \text{ng/ml}$ (73.5%). Se concluye que la mortalidad estuvo asociada a la edad, marcadores inflamatorios y compromiso respiratorio.

2.2 Bases teóricas

Covid-19

Enfermedad infecciosa causada por el virus SARS-CoV-2. Que surgió a fines de 2019 de los mercados de animales vivos en Wuhan, China. Los murciélagos son las especies de reservorio y se cree que un huésped intermedio animal transmitió el virus a los humanos (21,22).

Etiología

Los coronavirus constituyen una familia de virus ARN, monocatenario y de cadena positiva, envueltos. Su nombre se debe a su morfología en «corona» observada en la microscopia electrónica, donde las proyecciones de la membrana del virus (23). Pertenecen a la familia Coronaviridae, subfamilia Orthocoronaviridae, dentro del orden de los Nidovirales. Este es un virus envuelto, con un diámetro de aproximadamente 60-140 nm, cuya forma puede ser esférica, elíptica o pleomórfica. Su genoma viral tiene aproximadamente de 27-32 kb y codifica proteínas estructurales y no estructurales (23).

Fisiopatología

Su fisiopatología se compone de la siguiente manera (24):

- Fase asintomática: El SARS-CoV-2 ingresa por medio de aerosoles respiratorios y se une a las células epiteliales nasales en el tracto respiratorio superior, siendo su principal receptor del huésped para la entrada del virus en las células el ACE-2. Posteriormente, el virus sufre una replicación y propagación local, junto con la infección de células ciliadas en las vías respiratorias conductoras (24).
- Invasión e infección del tracto respiratorio superior: Se produce una migración del virus desde el epitelio nasal al tracto respiratorio superior a través de las vías respiratorias conductoras. Además, hay una mayor respuesta inmune durante esta fase que implica la liberación del ligando 10 de quimiocina del motivo CXC (CXCL-10) e interferones (IFN- β e IFN- λ) de las células infectadas por el virus (24).

- Implicación del tracto respiratorio inferior y progresión hasta el Síndrome De Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA): El virus invade y entra en las células epiteliales alveolares de tipo 2 a través del receptor ACE-2 del huésped y empieza la replicación para producir más nucleocápsidas virales (24).

Los neumocitos cargados de virus ahora liberan muchas citocinas y marcadores inflamatorios diferentes, como interleucinas (IL-1, IL-6, IL-8, IL-120 e IL-12), factor de necrosis tumoral α (TNF- α), IFN - λ e IFN- β , CXCL-10, proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1) y proteína inflamatoria de macrófagos-1 α (MIP-1 α). Dicha "tormenta de citocinas" actúa como un quimioatrayente para los neutrófilos, las células T auxiliares CD4 y las células T citotóxicas CD8, que luego comienzan a secuestrarse en el tejido pulmonar. Estas células son responsables de combatir el virus, pero al hacerlo son responsables de la posterior inflamación y lesión pulmonar (24).

Por tanto, a causa de la lesión persistente generada por las células inflamatorias secuestradas y la replicación viral se produce una pérdida de neumocitos tipo 1 y 2, finaliza con el síndrome de dificultad respiratoria aguda (24).

Clasificación

El COVID-19 se clasifica de la siguiente manera (25):

- Caso leve: Se refiere al caso de infección respiratoria aguda que posee mínimo dos de la siguiente sintomatología: Tos, malestar general, dolor de garganta, fiebre, y congestión nasal. Así mismo, puede haber otros síntomas como: alteraciones en el gusto, en el olfato, y exantema (25).
- Caso moderado: Comprende a aquella persona con infección respiratoria aguda que tiene alguno de los siguientes criterios: Disnea, FR >22xmin, saturación de oxígeno <95%, alteración del nivel de conciencia (desorientación y confusión), hipotensión arterial o shock, signos clínicos y/o radiológicos de neumonía, y recuento linfocitario <1000 células/ μ L (25).

- Caso severo: Se refiere a la persona con infección respiratoria aguda con más de dos de los siguientes criterios: FR >22xmin o PaCO₂<32mmHg, alteración del nivel de conciencia, presión arterial <100mmHg o PAM<65mmHg, PaO₂<60mmHg o PaFi<300, signos clínicos de fatiga muscular (aleteo nasal, uso de músculos accesorios, y desbalance tóraco-abdominal), y lactato sérico >2mosm/L (25).

Manifestaciones clínicas

Al establecerse el diagnóstico de covid-19 confirmado, ya sea por prueba antígeno o molecular, los signos y síntomas que suelen presentar los pacientes son: fiebre, cefalea, tos, falta de apetito, ageusia, anosmia, catarro, dolor de garganta, mialgias, náuseas, vómitos y dificultad respiratoria (26).

Por otro lado, las manifestaciones gastrointestinales, como náuseas, vómito, malestar abdominal y diarrea, se presentan tempranamente en el 10-20%. Además, la anorexia se manifiesta en uno de cada cuatro casos. Y, las alteraciones de los sentidos del gusto (ageusia) y del olfato (anosmia) resultan ser frecuentes (27).

Diagnóstico

Para la confirmación de Covid-19, según el manejo de la norma vigente dado por el Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades: En los casos sospechosos con siete días o menos, se realiza una prueba molecular o rápida. En los casos sospechosos con más de siete días se les realizan las pruebas serológicas (que no determinan la confirmación de casos agudos) (26).

De la misma manera se ejecutan lo siguiente:

- **Historia y examen físico:** Es necesario indagar sobre la sintomatología previamente mencionada (28).

A su vez, se debe evaluar los signos físicos, como el aumento de la temperatura corporal, aumento de la frecuencia respiratoria, disminución de la saturación de oxígeno, la auscultación de los pulmones puede ser normal o mostrar crepitaciones y signos de insuficiencia cardíaca, arritmias cardíacas, miocarditis, síndrome coronario agudo, shock y muerte (28).

- **Análisis de laboratorio:** Comprende al hemograma completo: linfopenia, eosinopenia y proporción de neutrófilos / linfocitos.

Tiempo de enfermedad:

Es importante conocer el tiempo transcurrido de la enfermedad desde sus primeros síntomas. Comúnmente los síntomas que se presentan en los primeros cinco días son malestar general, fiebre y signos de infección respiratoria alta. Al sexto día, sobre todo los pacientes con factores de riesgo podrían presentar hipoxemia, compromiso pulmonar y necesitar oxígeno, si hasta el noveno día no presentar signos de neumonía por lo general ya no lo presentarían en adelante. En la tercera semana los pacientes podrían desarrollar un síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA), falla multiorgánica o shock, fase de respuesta hiperinflamatoria (26)

Mortalidad

Se refiere al deceso de una persona ocasionado por una enfermedad o afección específica (29), en este caso por el COVID-19.

Se estima que, según la OMS, en lo va del 2021, se han producido un total de 3 104 743 fallecimientos a nivel mundial (3).

Biomarcadores predictivos

Existen múltiples marcadores según resultados de estudios mencionados anteriormente, a continuación, se mencionarán los más resaltantes:

Recuento de neutrófilos y hemoglobina

Un estudio realizado por Bairwa y colaboradores (16), evidenciaron que en su población estudio de pacientes con covid-19 confirmado tuvo como resultado del análisis de células sanguíneas que uno de sus marcadores tales como recuentos de neutrófilos y la hemoglobina fueron significativamente más altos en el grupo de defunciones ($p < 0,05$).

Recuento de leucocitos (TLC) y monocitos (AMC)

un estudio realizado por Aly y colaboradores (14), demostraron que en pacientes con covid-19 severo tuvieron niveles altos en índices hematológicos como el AMC y TLC.

Proteína C reactiva

Kalabin y colaboradores (15), comprobaron que la proteína C reactiva (PCR) fue significativo en pacientes que fallecieron por covid-19. Así mismo un estudio realizado en China, se evidenció que la PCR se asoció significativamente con la muerte de los pacientes con covid-19 (16).

Recuento de glóbulos blancos

Bairwa y colaboradores (16), evidenciaron que el recuento de glóbulos blancos fue uno de los marcadores que aumentaron y se asociaron significativamente con la defunción de pacientes con covid-19.

Tiempo de protrombina

Este marcador también se asoció significativamente con la muerte de pacientes con covid-19, según los resultados que obtuvieron Bairwa y colaboradores (16).

TGO Y TGP

Un estudio realizado por Flores (12), evidenció que la Transaminasa Glutámico Oxalacética (TGO) y la Transaminasa Glutámico-Pirúvica (TGP) (42%) los resultados eran elevados en los pacientes con covid-19 grave.

En el estudio de Frager et al. (30) ambos valores se encuentran elevados, se consignaron las siguientes frecuencias: TGP 16.8% y TGO 53% de los pacientes con COVID - 19. No se ha demostrado que los niveles iniciales de TGP se correlacionen con la mortalidad hospitalaria, aunque se ha demostrado que los niveles máximos de TGO se correlacionan con la mortalidad relacionada con COVID - 19 (31). En el estudio de Frager et al. (30) se observó una mortalidad del 45% y el 50% para el límite más alto de TGP y TGO, respectivamente. Esta observación se realizó para todos los pacientes de la cohorte. Estas elevaciones del perfil bioquímico hepático pueden estar relacionadas con el grado de respuesta inflamatoria precipitada por COVID-19 y pueden considerarse una hepatitis aguda por COVID-19.

Bilirrubina

De acuerdo con el estudio de Liu et al (32) durante el brote de COVID-19, un pequeño grupo de pacientes experimentó un aumento de los niveles de bilirrubina, independientemente de la presencia de enfermedades hepáticas preexistentes. Los pacientes con bilirrubina elevada tendían a tener un peor pronóstico y una enfermedad más grave. Encontraron que el 5,8% de los pacientes del grupo con bilirrubina total elevada fallecieron, en comparación con el 0,6% de los pacientes del grupo con bilirrubina total normal. En los análisis de regresión de Cox, aquellos con niveles elevados de bilirrubina total tenían un mayor riesgo de mortalidad (sin ajustar y ajustada) (32).

Un nivel elevado de bilirrubina se considera un marcador vital de la función hepática alterada, lo que indica daño hepático. Chai et al. (33) demostraron que la expresión de los receptores ACE2 en las células epiteliales de los conductos

biliares era relativamente alta e incluso equivalente a la de las células alveolares de tipo II. Sin embargo, los hepatocitos pueden expresar receptores ACE2 en sólo una vigésima parte de la concentración encontrada en las células epiteliales de los conductos biliares. Estos hallazgos sugieren que el daño de las células epiteliales en el conducto biliar puede representar otro mecanismo de lesión del tejido hepático, además de la infección directa de los hepatocitos por el SARS-CoV-2 (32).

Deshidrogenasa láctica (DHL)

La deshidrogenasa láctica, es una enzima involucrada en la producción de energía y que se encuentra en casi todas las células del cuerpo. Las pruebas que miden la concentración de DHL en la sangre se usan comúnmente para monitorear el daño tisular asociado con una amplia gama de trastornos, incluida la enfermedad hepática y la enfermedad pulmonar intersticial (34). El aumento de DHL refleja la destrucción de tejido / células y se considera un signo común de daño de tejido / célula, lo que sugiere una infección viral o daño pulmonar, como la neumonía inducida por SARS-CoV-2. También sabemos que la DHL sérica se ha identificado como un biomarcador importante de la actividad y gravedad de la fibrosis pulmonar idiopática (34,35). Más específicamente, en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial grave, el aumento de DHL es significativo y es uno de los marcadores pronósticos más importantes de lesión pulmonar.

Yan et al. (36) analizaron 75 características clínicas, incluidas las concentraciones de marcadores en la sangre de 485 personas infectadas en Wuhan, y desarrollaron un modelo de predicción de mortalidad. Su modelo identificó tres indicadores que juntos clasificaron la mortalidad de pacientes individuales con más de 10 días de anticipación con más del 90% de precisión (HDL, linfocitos y hs-CRP). Uno de estos marcadores por sí solo, el nivel de deshidrogenasa láctica (DHL) en la sangre, fue muy indicativo de mortalidad por COVID-19.

Proteínas totales

La albúmina y la globulina son dos componentes importantes de las proteínas totales y se ha demostrado que participan en la inflamación sistémica (37). Una albúmina sérica baja refleja un estado nutricional deficiente, disfunción hepática y renal, y se ha demostrado que es un predictor independiente de mortalidad en pacientes críticamente enfermos. Resultados similares se encontraron con respecto al MERS (38).

La disminución de la albúmina al ingreso ha sido un factor de riesgo independiente asociado con una mejora durante el seguimiento en pacientes con COVID-19 (37). Por otro lado, un nivel elevado de globulina puede reflejar una respuesta inflamatoria crónica. Por lo tanto, el efecto aditivo de la albúmina y la globulina no solo sería un factor pronóstico de posibles complicaciones de COVID-19 durante el curso de la enfermedad, sino también un índice de riesgo inicial de los individuos positivos al SARS-CoV-2 (39).

Urea

La urea es un producto final del metabolismo de las proteínas y se ha observado que está asociado con la mortalidad en diversas enfermedades. Representa un marcador sustituto para predecir la insuficiencia orgánica persistente después de 48 h de ingreso hospitalario, además de su papel en la estimación de la función renal. Un estudio multicéntrico informó que los niveles de urea pueden predecir de forma independiente la mortalidad en pacientes críticamente enfermos ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) (40).

De acuerdo con el estudio de Cheng et al. (41) que analizó las características clínicas de 305 pacientes con COVID-19, los casos con COVID-19 que no sobrevivieron sus niveles de urea y dímero D fueron significativamente más altos ($p < 0,0001$). El operador de selección y contracción mínima absoluta (LASSO) y los análisis de regresión de Cox multivariantes identificaron los niveles de urea y dímero D como factores de riesgo independientes de mal pronóstico. El análisis

de Kaplan-Meier mostró que los niveles elevados de urea y dímero D se asociaron con un aumento de la mortalidad (log-rank, $p < 0,0001$).

Creatinina

Cheng et al. (42) informó que la tasa de muerte intrahospitalaria en su estudio fue del 16,1%, de los cuales hasta el 33,7% presentaron niveles de creatinina sérica basales elevados. Otro estudio de China examinó 1.099 pacientes y encontró que la mortalidad o las tasas de ingreso a la UCI en pacientes con un nivel de creatinina más alto eran más altas (9,6%, $n = 52$) que aquellos con niveles de creatinina normales (1%, $n = 700$) (43).

Dímero D

Según Zhou et al. (44), niveles superiores a 1,0 $\mu\text{g} / \text{ml}$ de D-dímero al ingreso hospitalario estaría significativamente correlacionado con el fallecimiento de pacientes hospitalizados por COVID-19, con un p -valor menor a 0.001. Otro estudio en Wuhan, China, que incluía 343 en pacientes con COVID-19 confirmado, mostraron que los niveles de D-dímero elevados más de 2 $\mu\text{g} / \text{ml}$ en una fase temprana de la hospitalización correlacionaron significativamente con un alto riesgo de muerte (45). Además, según otro estudio de China que incluyó 1099 pacientes confirmados con COVID-19, los niveles medios de dímero D y proteína C reactiva eran más altos entre los casos graves en comparación con los casos no graves, lo que demuestra que los niveles elevados de dímero D y proteína C reactiva se asociaron significativamente con la gravedad de COVID-19 (46,43).

2.3 Definiciones conceptuales

Marcadores bioquímicos: Se refiere a cualquier compuesto bioquímico, como: un antígeno, anticuerpo, enzima anormal u hormona que esté suficientemente alterado en una enfermedad para servir como ayuda diagnóstica o predecir la susceptibilidad a la enfermedad (47).

Mortalidad: Comprende la cualidad o el estado de mortal (destinado a morir) (48).

COVID-19: El nuevo Síndrome Respiratorio Agudo Severo Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) fue identificado como la causa de la enfermedad denominada Enfermedad del Coronavirus 2019 (COVID-19) (49).

. 2.4 Hipótesis

Hipótesis general

Existen biomarcadores predictivos de mortalidad en pacientes con diagnóstico de Covid-19 atendidos en el Hospital María Auxiliadora, 2020-2021.

Hipótesis específicas

Existen marcadores bioquímicos predictivos de mortalidad en pacientes con diagnóstico de Covid-19 atendidos en el Hospital María Auxiliadora, 2020-2021.

Existen marcadores hematológicos predictivos de mortalidad en pacientes con diagnóstico de Covid-19 atendidos en el Hospital María Auxiliadora, 2020-2021.

III. METODOLOGÍA

3.1 Tipo de estudio

La tipología del presente estudio será no experimental pues se realizará sin manipular deliberadamente variables. De enfoque cuantitativo ya que tiene por finalidad la cuantificación de la información recolectada.

3.2 Diseño de investigación

- Observacional, porque el investigador no manipulará las variables, observando los fenómenos en su entorno natural.
- Analítica, ya que el propósito será conocer si existe alguna relación entre las variables de estudio; específicamente se pretende conocer los biomarcadores predictivos de mortalidad en pacientes con diagnóstico de COVID-19. De caso-control, dado que la población a estudiar será dividida en 2 grupos: Grupo casos, conformado por pacientes con Covid-19 severo/distrés respiratorio que requirieron ingreso hospitalario y SI presentaron mortalidad y el Grupo Control, que incluirá pacientes con Covid-19 severo/distrés respiratorio que requirieron ingreso hospitalario y NO presentaron mortalidad.
- Retrospectiva, ya que el diseño del estudio será posterior a los hechos que se estudiarán.
- Transversal, ya que los datos de cada sujeto a estudiar representarán un momento del tiempo.

3.3 Población y muestra

3.3.1 Población

Todos los pacientes con diagnóstico de “Covid-19 severo” o “distrés respiratorio por Covid-19”, los cuales acudieron por el Servicio de Emergencia al Hospital María Auxiliadora en el periodo mayo 2020 a mayo de 2021

3.3.2 Muestra

Para calcular el tamaño de la muestra se usó la fórmula correspondiente a casos y controles, en la que se consideró un nivel de confianza del 95%, y potencia de prueba del 80%. Según el estudio de López et. al (50), de los pacientes adultos con COVID-19 y con diagnóstico de hipoalbuminemia, el 94.4% fallecieron y el 80.8% sobrevivieron. Asimismo, la relación entre grupos será de 1 a 1. A continuación, se detalla la fórmula en mención:

$$n = \frac{[Z_{1-\alpha/2} \sqrt{(c+1) \times p \times (1-p)} + Z_{1-\beta} \sqrt{c \times p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}]^2}{c \times (p_1 - p_2)^2}$$

$$OR = \frac{p_1(1-p_2)}{p_2(1-p_1)}$$

Donde

$Z_{1-\alpha/2} = 1.96$: Nivel de confianza 95%.

$Z_{1-\beta} = 0.84$: Poder de la prueba 80%.

$p = (P_1+P_2)/2$: Prevalencia promedio

$OR = 4.006$: Riesgo del evento en los casos

$p_1 = 0.944$: Prevalencia de hipoalbuminemia en pacientes adultos con diagnóstico de infección por COVID-19 fallecidos.

$p_2 = 0.808$: Prevalencia de hipoalbuminemia en pacientes adultos con diagnóstico de infección por COVID-19 sobrevivientes.

$c = 1$: N° controles por cada caso

$n_1 = 91$: Tamaño de la muestra para los casos.

$n_2 = 91$: Tamaño de la muestra para los controles.

Por lo tanto, la muestra la conformarán 182 pacientes con diagnóstico positivo de COVID-19, de los cuales 91 presentaron mortalidad (grupo caso) y 91 no la presentaron (grupo control).

Tipo y técnica de muestreo

El tipo de muestreo será el probabilístico y la técnica de muestreo a usar será el aleatorio simple para ambos grupos (caso y control).

3.3.3 Selección de la muestra

Criterios de inclusión

Grupo caso

- Pacientes de ambos sexos
- Pacientes mayores de 18 años
- Pacientes atendidos en el Hospital María Auxiliadora,
- Pacientes atendidos durante el periodo mayo 2020 a mayo de 2021
- Pacientes con Covid-19 severo/distrés respiratorio que requirieron ingreso hospitalario
- *Pacientes que si presentaron mortalidad*
- Pacientes con historia clínica completa y legible

Grupo control

- Pacientes de ambos sexos
- Pacientes mayores de 18 años
- Pacientes atendidos en el Hospital María Auxiliadora,
- Pacientes atendidos durante el periodo mayo 2020 a mayo de 2021
- Pacientes con Covid-19 severo/distrés respiratorio que requirieron ingreso hospitalario
- *Pacientes que no presentaron mortalidad*

- Pacientes con historia clínica completa y legible

Criterios de exclusión

- Pacientes referidos a otras instituciones hospitalarias
- Pacientes con historias clínicas incompletas o extraviadas

3.4 Operacionalización de variables

3.4.1 Variables

Variable dependiente

Mortalidad

Variable independiente

Marcadores hematológicos

Marcadores bioquímicos

3.5 Técnicas e instrumentos de recolección de datos

La técnica de recolección de datos será el análisis documental, pues se recurrirá fuentes secundarias de información, en este trabajo de investigación se considerarán las historias clínicas.

El instrumento será una ficha de recolección de datos, la cual estará estructurada de la siguiente forma:

- A. Datos generales: se incluirán variables como edad, sexo, residencia, presencia de comorbilidades, obesidad.
- B. Marcadores bioquímicos: como posibles marcadores se considerarán los niveles de bilirrubina total, bilirrubina directa y bilirrubina indirecta, valores TGO, TGP, DHL, proteínas totales, albumina, urea, creatinina y glucosa. Los valores de referencia se tomaron de investigaciones que consideraron estos parámetros como factores de riesgo para mortalidad por COVID, entre ellas tenemos el estudio de López et al. (50), Hueda et al. (51), Gutiérrez et al. (52).

- C. Marcadores hematológicos: se considerarán nivel de hemoglobina, leucocitos, linfocitos, plaquetas, tiempo de coagulación, dimero D, ferritina y niveles de procalcitonina.
- D. Mortalidad: deceso, motivos del fallecimiento.

3.6 Procesamiento y plan de análisis de datos

Se creará una base de datos en SPSS 25, luego se procederá a consistencia la misma, de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión, para posteriormente realizase el siguiente análisis estadístico:

Análisis descriptivo: Se realizarán cálculos de frecuencias absolutas y relativas para aquellas variables cualitativas, mientras que para las cuantitativas se realizarán cálculos de medidas de tendencia central y dispersión.

Análisis inferencial: Para determinar los marcadores bioquímicos asociados a mortalidad en pacientes con COVID-19 severo se utilizará la prueba Chi cuadrado y luego para identificar si dichos factores son o no de riesgo se realizará el cálculo de la Odds Ratio (OR), considerando un nivel de significancia del 5%, es decir, los p valores menores a 0.05 serán considerado significativos.

Los resultados se presentarán en tablas simples y dobles, además de gráficos (barras, circular). Se utilizará el programa Microsoft Excel 2019.

3.7 Aspectos éticos

De ser necesario se solicitará la autorización del comité de ética universitario, sin embargo, se resalta que las implicaciones éticas son mínimas, pues no se tendrá contacto directo con el paciente, solo se llevará a cabo la revisión de historias clínicas. En ese sentido la ejecución del estudio no generará daño a ningún paciente.

Se resalta que no se solicitarán datos de filiación como nombres, apellidos o número de documento de identidad, las fichas serán codificadas como

identificación. Además, la información recabada solo será utilizada por personal directamente relacionado a la investigación.

IV. RECURSOS Y CRONOGRAMA

4.1 Recursos

Humanos

- Investigador(es) gastos personales
- Asesoría Análisis Estadístico
- Personal de Apoyo (viáticos)

Materiales

Bienes:

- Material de oficina
- Material de Impresión

Servicios:

- Digitación del Proyecto e Informe de Tesis
- Fotocopias, anillados y empastados
- Gastos imprevistos

4.2 Cronograma

ETAPAS	2021					
	MAY	JUN	JUL	AGO	SET	OCT
Elaboración del proyecto	X					
Presentación del proyecto		X				
Revisión bibliográfica		X				
Trabajo de campo y captación de información			X	X		
Procesamiento de datos					X	
Análisis e interpretación de datos						X
Elaboración del informe						X
Presentación del informe						X

4.3 Presupuesto

DESCRIPCIÓN	UNIDAD	CANTIDAD	COSTO (S/)	
			UNITARIO	TOTAL
PERSONAL				
Asesor estadístico	Horas	90		S/.1000
BIENES				
Papel bond A-4	3	3 MILLARES	S/.10	S/.30
Lapiceros	24	2 DOCENAS	S/.1	S/.24
Corrector	6	1/2 DOCENA	S/.2	S/.12
Resaltador	5	5 UNIDADES	S/.2	S/.10
Perforador	3	3 UNIDADES	S/.10	S/.30
Engrapador	3	3 UNIDADES	S/.8	S/.24
Grapas	2	2 CAJAS	S/.15	S/.30
CD – USB	12	1 DOCENA	S/.3	S/.36
Espiralado	4	4 UNIDADES	S/.10	S/.40
Internet	-	20 HORAS	S/.4	S/.80
Fotocopias	750	500	S/.0.10	S/.75
Movilidad	-	½ TANQUE		S/.150
COSTO TOTAL				S/.1541

5.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kordzadeh E, Khalili H, Karimzadeh I. Pathogenesis, clinical manifestations and complications of COVID-19. *Future Microbiology*. 2020; 15(13): 1287–1305.
2. Organización Mundial de la Salud. Respuesta a la emergencia por COVID-19 en Perú. [Online]. 2021 [consultado 27 julio 2021]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/respuesta-emergencia-por-covid-19-peru>.
3. Organización Mundial de la Salud. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. [Online].; 2021. [consultado 27 julio 2021]. Disponible en: <https://covid19.who.int/>.
4. Organización Panamericana de la Salud. Aumentan los casos de COVID-19 en muchos países de las Américas. [Online]. 2021 [consultado 27 julio 2021]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/14-7-2021-aumentan-casos-covid-19-muchos-paises-amicas>.
5. Hashem M, Khedr E, Daef E, Mohamed-Hussein A, Mostafa E, Hassany S, et al. Prognostic biomarkers in COVID-19 infection: value of anemia, neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and D-dimer. *The Egyptian Journal of Bronchology*. 2021; 15(21).
6. Knight S, Ho A, Pius R, Buchan I, Carson G, Drake T. Risk stratification of patients admitted to hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: development and validation of the 4C Mortality Score. *BMJ*. 2020.
7. Rodríguez G, Yanez M, Trelles D, Won C, Chaudry S, Khan A, et al. Clinical Characteristics and Risk Factors for Death of Hospitalized Patients With COVID-19 in a Community Hospital: A Retrospective Cohort Study. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2021; 5(1): 1-10.
8. Xu P, Tian R, Luo S, Zu Z, Fan B, Wang X, et al. Risk factors for adverse clinical outcomes with COVID-19 in China: a multicenter, retrospective, observational study. *Theranostics*. 2020; 10(14): 6372–6383.

9. Unidad de Evidencia y Deliberación para la Toma de Decisiones. Clinical factors for the prognosis of severe illness and death in patients with COVID-19. [Online].; 2020 [consultado 27 julio 2021]. Disponible en: https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/public/uploads/COVID-19/udea-uned_sintesisrapida_covid-19_pronostico_22abril2020.pdf.
10. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. Situación Actual Covid-19. Perú. [Online]. 2020-2021 [consultado 27 julio 2021]. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/portal/docs/tools/coronavirus/coronavirus230721.pdf>.
11. Ministerio de Salud del Perú. Boletín Estadístico: HMA en cifras-Año 2020. [Online].; 2020 [consultado 27 julio 2021]. Disponible en: <http://www.hma.gob.pe/pdf/estadistica/2020-HospMarAuxiCifras2020.pdf>.
12. Flores A. Perfil laboratorial de los pacientes con infección por COVID-19 crítico a su ingreso en un hospital de EsSalud Arequipa. [Tesis de grado]. Arequipa: Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa; 2021.
13. Sena M, Ozkaya G, Serin E, Akkus A, Yilmaz P, Sayan I. Laboratory findings in predicting intensive care need and death of COVID-19 patients. *Int J Med Biochem.* 2021; 4(2): 77-84.
14. Aly M, Meshref T, Abdelhameid M, Ahmed S, Shaltout A, Abdel A, et al. Can Hematological Ratios Predict Outcome of COVID-19 Patients? A Multicentric Study. *J Blood Med.* 2021; 29(12):505-515.
15. Kalabin A, Kumar V, Valdivieso S, Donaldson B. Role of neutrophil-to-lymphocyte, lymphocyte-to-monocyte and platelet-to-lymphocyte ratios as predictors of disease severity in COVID-19 patients. *Infez Med.* 2021; 29(1): 46-53.
16. Bairwa M, Kumar R, Beniwal K, Kalita D, Bahurupi Y. Hematological profile and biochemical markers of COVID-19 non-survivors: A retrospective analysis. *Clinical Epidemiology and Global Health.* 2021; 11(1).
17. Asghar M, Ahmed N, Haider S, Ahmed A, Hassan M, Jawed R, et al. Hematological parameters predicting severity and mortality in COVID-19 patients

- of Pakistan: a retrospective comparative analysis. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2020; 10(6): 514-520.
18. Pascual N, Monge I, Granero I, Figuerola A, Ramasco F, Wernitz A, et al. Potenciales biomarcadores predictores de mortalidad en pacientes COVID-19 en el Servicio de Urgencias. *Rev Esp Quimioter*. 2020; 33(4): 267–273.
 19. González R, Acosta F, Oliva E, Rodríguez S, Cabeza I. Predictores de mal pronóstico en pacientes con la COVID-19. *Revista Cubana de Medicina Militar*. 2020; 49(4): 1-16.
 20. Vences M, Pareja J, Otero P, Veramendi L, Vega M, Mogollón J, et al. Factores asociados a mortalidad en pacientes hospitalizados con covid-19: cohorte prospectiva en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Lima, Perú. *Scielo Preprints*. 2020; 1-23.
 21. Boni M, Lemey P, Jiang X, Tsan T. Evolutionary origins of the SARS-CoV-2 sarbecovirus lineage responsible for the COVID-19 pandemic. *Nature Microbiology*. 2020; 1(1): 1408–1417.
 22. Organización Mundial de la Salud. Información básica sobre la COVID-19. [Online].; 2020 [consultado 27 julio 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19>.
 23. Alvarado I, Bandera J, Carreto L, Pavón G, Alejandre A. Etiología y fisiopatología del SARS-CoV-2. *Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica*. 2020; 33(S1): 5-9.
 24. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its pathophysiology, clinical presentation and treatment. *BMJ Journal*. 2020;1-9.
 25. Ministerio de Salud. Documento técnico - Prevención, diagnóstico y tratamiento de personas afectadas por COVID-19 en el Perú. [Online]. 2020. [consultado 27 julio 2021]. Disponible en: <https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/582550/ANEXO - RM 193-2020-MINSA.PDF>.

26. Ministerio de Salud. Manejo Ambulatorio de Personas Afectadas por la Covid-19 en el Perú. [Online].; 2020 [consultado 27 julio 2021]. Disponible en: <https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/2007441/Documento%20T%C3%A9cnico%3A%20Manejo%20Ambulatorio%20de%20Personas%20Afectadas%20por%20la%20COVID-19%20en%20el%20Per%C3%BA.pdf>.
27. Díaz F, Toro A. SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia. *Medicina & Laboratorio*. 2020; 24(3): 183-205.
28. Azer S. COVID-19: pathophysiology, diagnosis, complications and investigational therapeutics. *New Microbes and New Infections*. 2020; 37(100738): 1-8.
29. Schulman J. What's the Difference Between Morbidity and Mortality? Healthline. [Online].; 2020. [consultado 27 julio 2021]. Disponible en: <https://www.healthline.com/health/morbidity-vs-mortality>.
30. Frager S, Szymanski J, Massoumi H, Kinkhabwala M, Wolkoff A. Hepatic Predictors of Mortality in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: Role of Initial Aspartate Aminotransferase/Alanine Aminotransferase and Preexisting Cirrhosis. *Hepatology Communications*. 2020; 5(3): 424-433. DOI: 10.1002/hep4.1648.
31. Lei F, Liu Y, Zhou F, Qin J, Zhang P, Zhu L, et al. Longitudinal Association Between Markers of Liver Injury and Mortality in COVID-19 in China. *Hepatology*. 2020; 72(2):389-398. DOI: 10.1002/hep.31301.
32. Liu Z, Li J, Long W, Zeng W, Gao R, Zeng G, et al. Indicators of Disease Severity in Coronavirus Disease Patients: A Retrospective Cohort Study. *Front. Med*. 2020. DOI: 10.3389/fmed.2020.598870.
33. Chai X, Hu L, Zhang Y, Han W, Lu Z, Ke A, et al. Specific ACE2 Expression in Cholangiocytes May Cause Liver Damage After 2019-nCoV Infection. *bioRxiv*. 2020; 1–13. DOI: 10.1101/2020.02.03.931766.
34. Bartzikas K, Kostikas K. Lactate dehydrogenase, COVID-19 and mortality. *Medicina Clínica*. 2021; 156(1). DOI: 10.1016/j.medcli.2020.07.043.

35. Kishaba T, Tamaki H, Shimaoka Y, Fukuyama H, Yamashiro S. Staging of acute exacerbation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung*. 2014; 192: 141-149.
36. Yan L, Zhang H, Goncalves J, Xiao Y, Wang M, Guo Y, et al. An interpretable mortality prediction model for COVID-19 patients. *nature machine intelligence*. 2020; 2: 283–288. DOI: 10.1038/s42256-020-0180-7.
37. Feketea G, Vlacha V. The Diagnostic Significance of Usual Biochemical Parameters in Coronavirus Disease 19 (COVID-19): Albumin to Globulin Ratio and CRP to Albumin Ratio. *Front. Med*. 2020. DOI: 10.3389/fmed.2020.566591.
38. Ko J, Park G, Lee J, Lee J, Cho S, Ha Y, et al. Predictive factors for pneumonia development and progression to respiratory failure in MERS-CoV infected patients. *J Infect*. 2016; 73(5).
39. Zhang J, Wang X, Jia X, Li J, Hu K, Chen G, et al. Risk factors for disease severity, unimprovement, and mortality in COVID-19 patients in Wuhan, China. *Clin Microbiol Infect*. 2020; 26(6): 767-772. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.04.012.
40. Wernly B, Lichtenauer M, Vellinga N, Boerma C, Ince C, Kelm M, et al. Blood urea nitrogen (BUN) independently predicts mortality in critically ill patients admitted to ICU: A multicenter study. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2018; 69(1): 123-131. DOI: 10.3233/CH-189111.
41. Chenga A, Hu L, Wang Y, Huang L, Zhao L, Zhang C, et al. Diagnostic performance of initial blood urea nitrogen combined with D-dimer levels for predicting in-hospital mortality in COVID-19 patients. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020; 56(3).
42. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int*. 2020; 97(5): 829-838. DOI: 10.1016/j.kint.2020.03.005.
43. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *The New England journal of medicine*. 2020; 282(18): 1708-1720.

44. Zhou F, Du R, Fan G, Liu Y, Xiang J, Wang Y, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395(10229): 1054-1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
45. Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *Journal of Trombosis and Haemostasis*. 2020; 18(6): 1324-1329.
46. Wang L, He W, Yu X, Hu D, Bao M, Liu H, et al. Coronavirus disease 2019 in elderly patients: Characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. *Journal of Infection*. 2020; 80(6): 639-645.
47. Biomarkers Journal. *Biochemical Markers*. [Online]. [consultado 27 julio 2021]. Disponible en: <https://www.imedpub.com/scholarly/biochemical-markers--journals-articles-ppts-list.php>.
48. Instituto Nacional del Cáncer. Mortalidad. [Online]. [consultado 27 julio 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/mortalidad>.
49. Hamouche W, Bissier M, Brojakowska A, Eskandari A, Fish K, Goukassian D, et al. Pathophysiology and pharmacological management of pulmonary and cardiovascular features of COVID-19. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2021; 153: 72-85.
50. Lòpez A, Aguilar G, Muñoz A, Goicochea E. Hipoalbuminemia como predictor de mortalidad de sepsis por COVID-19. *Hospital II Chocope*, 2020. *Rev. Fac. Med. Hum. Enero*. 2021; 21(1): 12-18.
51. Hueda M, Copaja C, Bardales F, Flores R, Barreto L, Benites V. Características y factores de riesgo para mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 en un hospital publico en Tacna. *Scielo*. 2021.
52. Gutiérrez J, Almonacid C, Hernández E, Mendieta H. Valor pronóstico de los marcadores bioquímicos en pacientes con COVID-19. *NOVA*. 2020; 18(35):51-58.

ANEXOS

1. MATRIZ DE CONSISTENCIA

PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	VARIABLES	DISEÑO METODOLÓGICO	POBLACIÓN Y MUESTRA	TECNICA E INSTRUMENTOS	PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS
<p>Problema general ¿Cuáles son los biomarcadores predictivos de mortalidad en pacientes con diagnóstico de Covid-19 atendidos en el Hospital María Auxiliadora, Mayo 2020- Mayo 2021?</p>	<p>Objetivo general: Determinar los biomarcadores predictivos de mortalidad en pacientes con diagnóstico de Covid-19 atendidos en el Hospital María Auxiliadora, Mayo 2020- Mayo 2021</p> <p>Objetivos específicos: Determinar los biomarcadores bioquímicos predictivos de mortalidad en pacientes con diagnóstico de Covid-19 atendidos en el Hospital María Auxiliadora, Mayo 2020- Mayo 2021.</p> <p>Determinar los biomarcadores hematológicos predictivos de</p>	<p>General Existen biomarcadores predictivos de mortalidad en pacientes con diagnóstico de Covid-19 atendidos en el Hospital María Auxiliadora, Mayo 2020- Mayo 2021.</p> <p>Específicas Existen biomarcadores bioquímicos predictivos de mortalidad en pacientes con diagnóstico de Covid-19 atendidos en el Hospital María Auxiliadora, Mayo 2020- Mayo 2021.</p> <p>Existen biomarcadores</p>	<p>Variable dependiente Mortalidad</p> <p>Variable independiente Biomarcadores hematológicos Biomarcadores bioquímicos</p>	<p>Diseño Observacional, analítico de casos y controles, retrospectivo, transversal</p>	<p>Población: Todos los pacientes con diagnóstico de "Covid-19 severo" o "distrés respiratorio por Covid-19", los cuales acudieron por el Servicio de Emergencia al Hospital María Auxiliadora en el periodo mayo 2020 a mayo de 2021</p> <p>Muestra 182 pacientes</p>	<p>Instrumento Análisis documental</p> <p>Técnica de recolección Ficha de recolección</p>	<p>Procesamiento de información Frecuencia absoluta, frecuencia relativa, promedio, desviación estándar. Chi cuadrado y Odds Ratio (OR).</p>

	mortalidad en pacientes con diagnóstico de Covid-19 atendidos en el Hospital María Auxiliadora, Mayo 2020- Mayo 2021.	hematológicos predictivos de mortalidad en pacientes con diagnóstico de Covid-19 atendidos en el Hospital María Auxiliadora, Mayo 2020- Mayo 2021.					
--	---	--	--	--	--	--	--

2. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE		DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE RELACION Y NATURALEZA	CATEGORÍA O UNIDAD	
VARIABLE DEPENDIENTE	Mortalidad	Fallecimiento resultante de la presencia de una enfermedad en un individuo, tal y aparece en un reporte de un solo caso o un número limitado de pacientes	Deceso resultante de la infección por COVID -19, consignado en la historia clínica.	Nominal Dicotómica	Dependiente Cualitativa	Si No	
	VARIABLE INDEPENDIENTE	Marcadores bioquímicos	Bilirrubina total >7mg/dl	Valoración del pigmento biliar que es un producto de degradación de los glóbulos rojos.	Marcador que determina el nivel de bilirrubina total como mayor a 7 mg/dl.	Nominal Dicotómica	Independiente Cualitativa
Bilirrubina directa >0.3mg/dl			Examen que evalúa el nivel de bilirrubina conjugada por el hígado.	Marcador que determina el nivel de bilirrubina directa como mayor a 0.3 mg/dl.	Nominal Dicotómica	Independiente Cualitativa	Si No
Bilirrubina indirecta >1.9mg/dl			Prueba que valora el nivel de bilirrubina no conjugada.	Marcadora que determina el nivel de bilirrubina indirecta como mayor a 1.9mg/dl.	Nominal Dicotómica	Independiente Cualitativa	Si No
TGO >40 U/L			Prueba que valora la enzima Transaminasa Glutámico-Oxaloacética. Enzima de la clase de las transferasas que cataliza la conversión de L-aspartato y 2-cetoglutarato en oxaloacetato y L-glutamato	Marcador que determina el nivel de TGO como >40 U/L	Nominal Dicotómica	Independiente Cualitativa	Si No
TGP>40 U/L			Examen que valora la enzima Transaminasa Glutámico-Piruvica. Enzima que cataliza la conversión de L-alanina y 2-oxoglutarato en piruvato y L-glutamato.	Valor TGP mayor a 40 U/L, en el paciente en estudio	Nominal Dicotómica	Independiente Cualitativa	Si No
DHL >720 U/L			Examen que valora la enzima deshidrogenasa láctica (DHL) se	Marcador que determina el nivel de DHL como >720 U/L	Nominal Dicotómica	Independiente Cualitativa	Si No

			mide con mayor frecuencia para verificar daño tisular				
		Proteínas totales <60 gr/l	Examen que mide la cantidad total de dos clases de proteínas encontradas en la porción líquida de la sangre: albúmina y globulina	Valoración del nivel de proteínas totales como <60 gr/l en el paciente en estudio.	Nominal Dicotómica	Independiente Cualitativa	Si No
		Albumina <3.5 g/dL	Prueba que mide la cantidad de albúmina en la sangre	Marcador que determina el nivel de albumina como <3.5 g/dl.	Nominal Dicotómica	Independiente Cualitativa	Si No
		Urea >31 mg/dl	El examen de nitrógeno ureico o urea permite determinar el nivel de urea en la orina para evaluar la descomposición de proteínas	Valoración del nivel de urea como >31 mg/dl en paciente en estudio.	Nominal Dicotómica	Independiente Cualitativa	Si No
		Creatinina sérica > 1,1 mg/dl	Prueba mide los niveles de creatinina en la sangre para ver funcionamiento de los riñones	Marcador que determina el nivel de creatinina sérica como > 1,1 mg/dl.	Nominal Dicotómica	Independiente Cualitativa	Si No
		Glucosa > 126 mg/dL	Examen de azúcar en sangre mide la cantidad de un azúcar llamado glucosa en una muestra de sangre	Marcador que determina el nivel de glucosa como > 126 mg/dL	Nominal Dicotómica	Independiente Cualitativa	Si No
		Proteína C reactiva >21mg/l	Prueba que cuantifica la proteína plasmática circulante, que aumenta sus niveles en respuesta a la inflamación	Biomarcador que cuantifica el nivel de proteína C reactiva como > 21mg/l	Nominal Dicotómica	Independiente Cualitativa	Si No
	Marcadores hematológicos	Hemoglobina < 11gr/dl	Examen de laboratorio que cuantifica la concentración de hemoglobina en sangre	Concentración de hemoglobina en sangre menor a 11gr/dl	Nominal Dicotómica	Independiente Cualitativa	Si No
		Leucocitosis	Numero de leucocitos en sangre por debajo de los niveles normales	Aumento en la cifra de glóbulos blanco por encima de 10 000 leucocitos/mm ³ .	Nominal Dicotómica	Independiente Cualitativa	Si No
		Linfopenia	Recuento de linfocitos en una muestra de sangre debajo de los niveles normales	Recuento absoluto de linfocitos menor a 1000 / m ³	Nominal Dicotómica	Independiente Cualitativa	Si No
		Plaquetopenia	Recuento de plaquetas en una muestra de sangre debajo de los niveles normales	Recuento de plaquetas menor a 150.000/mm ³ .	Nominal Dicotómica	Independiente Cualitativa	Si No
		Dimero D ≥1 µg/mL	Prueba que busca el dímero D en la sangre, un fragmento de proteína que se produce cuando	Marcador que determina el nivel de dimero D como ≥1 µg/mL	Nominal Dicotómica	Independiente Cualitativa	Si No

			un coágulo de sangre se disuelve en el cuerpo				
		Ferritina >440 ng/ml	Examen que cuantifica la cantidad de ferritina en una muestra de sangre	Biomarcador que determina el nivel de ferritina como superior a 440 ng/ml, considerándose este parámetro elevado	Nominal Dicotómica	Independiente Cualitativa	Si No
		Procalcitonina elevada	Prueba que mide el nivel de procalcitonina en la sangre	Procalcitonina superior a 0.5 ng/ml en el paciente en estudio	Nominal Dicotómica	Independiente Cualitativa	Si No

3. INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Biomarcadores predictivos de mortalidad en pacientes con diagnóstico de covid-19. Hospital María Auxiliadora, Mayo 2020- Mayo 2021

Fecha: ___/___/___

ID: _____

A. Datos generales

Edad: _____

Género: Masculino () Femenino ()

Residencia: Urbana () Rural () Distrito de procedencia: _____

Peso: _____ kg Talla: cm IMC: _____ kg/m²

Obesidad (≥ 30 kg/m²): Si () No ()

Comorbilidades: Hipertensión arterial ()

Diabetes mellitus ()

EPOC ()

Asma ()

Enfermedad cardiovascular ()

Enfermedad cerebrovascular ()

Síndrome de dificultad respiratoria aguda ()

Otro: _____

B. Marcadores bioquímicos

Bilirrubina total: _____ mg/dl

Bilirrubina total >7 mg/dl: Si () No ()

Bilirrubina directa: _____ mg/dl

Bilirrubina directa >0.3 mg/dl: Si () No ()

Bilirrubina indirecta: _____ mg/dl

Bilirrubina indirecta >1.9 mg/dl: Si () No ()

TGO: _____ U/L

TGO >40 U/L: Si () No ()

TGP: _____ U/L

TGP >40 U/L: Si () No ()

LDH: _____ U/L

LDH >720 U/L: Si () No ()

Proteínas totales: _____ g/l

Proteínas totales <60 gr/l: Si () No ()

Albúmina: _____g/l
Albúmina <3.5 g/dL: Si () No ()

Urea: _____ mg/dl
Urea >31 mg/dl: Si () No ()

Creatinina: _____ mg/dl
Creatinina sérica > 1,1 mg/dl: Si () No ()

Glucosa: _____ mg/dl
Glucosa > 126 mg/dL: Si () No ()

Proteína C reactiva: _____ mg/l
Proteína C reactiva >21mg/l: Si () No ()

C. Marcadores hematológicos

Nivel de hemoglobina: _____gr/dl
Hemoglobina < 11gr/dl: Si () No ()

Recuento de leucocitos: _____/mm³
Leucocitosis: Si () No ()

Recuento de linfocitos: _____/mm³
Linfopenia: Si () No ()

Recuento de plaquetas: _____/mm³
Plaquetopenia: Si () No ()

Dímero D: _____ µg/mL
Dímero D ≥1 µg/mL: Si () No ()

Nivel de ferritina: _____ng/ml
Ferritina >440 ng/ml: Si () No ()

Nivel de procalcitonina: _____ng/ml
Procalcitonina elevada: Si () No ()

D. Saturación de oxígeno

Ingreso					Alta de UCI

E. Mortalidad

Deceso: Si () No ()

Estancia hospitalaria: _____ días

BIOMARCADORES PREDICTIVOS DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE COVID-19 HOSPITAL MARÍA AUXILIADORA. MAYO 2020 – MAYO 2021

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

1	repositorio.upagu.edu.pe Fuente de Internet	5%
2	Submitted to Universidad Científica del Sur Trabajo del estudiante	3%
3	Submitted to Universidad de San Martín de Porres Trabajo del estudiante	3%
4	1library.co Fuente de Internet	1%
5	core.ac.uk Fuente de Internet	1%
6	repositorio.unibe.edu.do Fuente de Internet	1%
7	repositorio.unsa.edu.pe Fuente de Internet	1%
8	seciss.facmed.unam.mx Fuente de Internet	1%

9	www.studocu.com Fuente de Internet	1 %
10	repositorio.uncp.edu.pe Fuente de Internet	1 %
11	repositorio.usmp.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
12	www.elsevier.es Fuente de Internet	<1 %
13	pubmed.ncbi.nlm.nih.gov Fuente de Internet	<1 %

Excluir citas

Activo

Excluir coincidencias < 20 words

Excluir bibliografía

Activo