



# **UNIVERSIDAD RICARDO PALMA**

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**

**ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA**

**UTILIDAD PREDICTIVA DE LA PROTEINA C REACTIVA EN LA  
SEVERIDAD DE INFECCIÓN POR SARS-COV2 EN PACIENTES  
HOSPITALIZADOS EN EL CENTRO MÉDICO NAVAL DURANTE EL  
PERIODO ENERO-SETIEMBRE DEL AÑO 2021**

**MODALIDAD DE OBTENCIÓN: SUSTENTACIÓN DE TESIS**

**VIRTUAL**

Para optar el título profesional de Médico Cirujano

**AUTOR**

**Joseph Alburqueque Melgarejo**

**<https://orcid.org/0000-0002-8846-8884>**

**ASESOR**

**Dra Veronica Eliana Rubin De Celis Massa**

**<https://orcid.org/0000-0002-8726-1830>**

**Lima, Perú**

**2022**

## **Metadatos Complementarios**

### **Datos de autor**

Alburqueque Melgarejo, Joseph

DNI: 76750190

### **Datos de asesor**

Rubin De Celis Massa, Verónica Eliana

DNI: 06298761

ORCID: 0000-0002-8726-1830

### **Datos del jurado**

PRESIDENTE: De La Cruz Vargas, Jhony

DNI: 06435134

ORCID: 0000-0002-5592-0504

MIEMBRO: Palomino Portilla, Eugenio Américo

DNI: 22308486

ORCID: 0000-0003-0525-2402

MIEMBRO: Quiñones Laveriano, Dante Manuel

DNI: 46174499

ORCID: 0000-0002-1129-1427

### **Datos de la investigación**

Campo del conocimiento OCDE: 3.02.27

Código del Programa: 912016

## **DEDICATORIA**

*A mis padres por darme esta maravillosa oportunidad, y esta fortaleza para seguir adelante en el día a día. A todas las personas que me inspiraron y tuvieron una influencia positiva sobre mi persona.*

*También quiero agradecer a mi mentor, amigo y maestro, el Dr. Juan Carlos Roque Quezada, por tantos años de amistad y enseñanza.*

## **AGRADECIMIENTOS**

A todas las personas que contribuyeron de manera positiva y ayudaron a hacer posible esta investigación. A mis padres. A mi asesora Dra. Verónica Rubin de Celis por apoyarme y al Dr. Jhony A. De La Cruz Vargas, Director de la Tesis, por haberme apoyado en la realización de este trabajo.

## Contenido

<b>RESUMEN DEL PROYECTO</b> .....	7
<b>CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	9
1.1 Descripción de la realidad problemática .....	9
1.2 Formulación del problema .....	10
1.3 Línea de Investigación .....	10
1.4 Objetivos .....	11
1.5 Justificación del Estudio .....	11
1.6 Delimitación .....	12
1.7 Viabilidad .....	12
<b>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO</b> .....	13
2.1 Antecedentes de la Investigación .....	13
2.1.1 Antecedentes Internacionales .....	13
2.1.2 Antecedentes Nacionales .....	20
2.2 Bases teóricas .....	21
SARS-COV2 .....	21
Situación actual .....	21
Características del SARS-CoV-2 .....	22
Variantes .....	23
Origen de la pandemia .....	24
Fisiopatología de la infección por SARS-CoV-2 .....	26
Manifestaciones clínicas de la infección por SARS-CoV-2 .....	29
Severidad por infección por sars-cov-2 .....	31
Reactantes de fase aguda .....	32
Proteína C-reactiva .....	33
2.3 Hipótesis de investigación .....	35
2.3.1. Hipótesis General .....	35
2.3.2. Hipótesis Específicas .....	35
<b>CAPÍTULO III: METODOLOGÍA</b> .....	36
3.1 Diseño de estudio .....	36
3.2 Población .....	36
3.3 Muestra .....	36
3.4 Variables del estudio .....	37
3.5 Técnicas e instrumento de recolección de datos .....	39
3.6 Procesamiento de datos y plan de análisis .....	39
3.7 Aspectos éticos de la investigación .....	40

3.8 Limitaciones de la investigación.....	41
<b>CAPÍTULO IV: RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....</b>	<b>42</b>
4.1 Resultados.....	42
4.2 Discusión.....	49
<b>CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....</b>	<b>55</b>
5.1. CONCLUSIONES.....	55
5.2. RECOMENDACIONES.....	56
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>56</b>
<b>ANEXO N°1. ACTA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS.....</b>	<b>64</b>
<b>ANEXO N°2. CARTA DE COMPROMISO DEL ASESOR DE TESIS.....</b>	<b>65</b>
<b>ANEXO N°3: CARTA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS, FIRMADO POR LA SECRETARÍA ACADÉMICA.....</b>	<b>66</b>
<b>ANEXO N°4 CARTA DE ACEPTACIÓN DE EJECUCIÓN DE LA TESIS POR LA SEDE HOSPITALARIA CON APROBACION POR EL COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACIÓN.....</b>	<b>67</b>
<b>ANEXO N°5 ACTA DE APROBACIÓN DEL BORRADOR DE TESIS.....</b>	<b>68</b>
<b>ANEXO N°6 REPORTE DE ORIGINALIDAD DEL TURNITIN.....</b>	<b>69</b>
<b>ANEXO N°7 CERTIFICADO DE ASISTENCIA AL CURSO TALLER.....</b>	<b>70</b>
<b>ANEXO N°8 MATRIZ DE CONSISTENCIA.....</b>	<b>71</b>
<b>ANEXO N°9. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....</b>	<b>72</b>
<b>ANEXO N°10. FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS O INSTRUMENTOS UTILIZADOS.....</b>	<b>76</b>
<b>ANEXO N°11. BASES DE DATOS (SPSS).....</b>	<b>77</b>
<b>LISTA DE TABLAS.....</b>	<b>78</b>
<b>LISTA DE GRAFICOS.....</b>	<b>78</b>

## RESUMEN DEL PROYECTO

**Introducción:** La pandemia por SARS-CoV-2 representa un problema de salud pública en la actualidad. En los últimos años se ha estudiado diversos biomarcadores de fácil de obtención y bajo costo para poder determinar los casos severos que requieran un manejo más invasivo. **Objetivo:** Determinar la capacidad de la proteína C-reactiva para predecir severidad de infección por SARS-CoV-2 en pacientes hospitalizados en el Centro Médico Naval durante el periodo enero-setiembre en el año 2021. **Metodología:** Se empleó un diseño de tipo cuantitativo, observacional, analítico, retrospectivo, transversal y de tipo prueba diagnóstica. Se calculó un tamaño muestral de 503 pacientes que fueron divididos en dos grupos de acuerdo a su severidad. **Resultados:** Se encontró una asociación entre la proteína C-reactiva y la severidad de infección por SARS-CoV-2 en un modelo ajustado (OR ajustado = 4,853; IC 95%: 2,987 - 7,886;  $p = 0,000$ ). Se determinó un punto de corte óptimo de 10,92 mg/L para los niveles de proteína C reactiva para el diagnóstico de enfermedad severa por COVID-19. Asimismo, se calculó un área bajo la curva (AUC) de 0,762 y se obtuvieron valores de sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo, negativo y precisión diagnóstica los cuales fueron 78,88%; 66,4%; 41,42%; 87,01%; y 67,27%; respectivamente. **Conclusión:** El presente estudio mostró la utilidad diagnóstica de la proteína C reactiva para determinar la severidad de enfermedad por COVID-19.

**Palabras clave: (DeCS):** COVID-19, SARS-CoV-2, Proteína C-Reactiva, Coronavirus

## **ABSTRACT**

**Introduction:** The SARS-CoV-2 pandemic represents a public health problem today. In recent years, various biomarkers that are easy to obtain and low cost have been studied in order to determine severe cases that require more invasive management. **Objective:** To determine the ability of C-reactive protein to predict the severity of SARS-CoV-2 infection in patients hospitalized at the Naval Medical Center during the period January-September in 2021. **Methods:** The study design was quantitative, observational, analytical, retrospective, cross-sectional and diagnostic test type. A sample size of 503 patients was calculated and divided into two groups according to their severity. **Results:** An association was found between C-reactive protein and the severity of SARS-CoV-2 infection in an adjusted model (adjusted OR = 4.853; 95% CI: 2.987 - 7.886; p = 0.000). An optimal cut-off point of 10.92 mg/L was determined for C-reactive protein levels for the diagnosis of severe COVID-19 disease. Likewise, an area under the curve (AUC) of 0.762 was calculated and values of sensitivity, specificity, positive and negative predictive values and diagnostic precision were obtained, which were 78.88%; 66.4%; 41.42%; 87.01%; and 67.27%; respectively. **Conclusion:** The present study showed the diagnostic utility of C-reactive protein to determine the severity of COVID-19 disease.

**Keywords: (DeCS): COVID-19, SARS-CoV-2, C-Reactive Protein, Coronavirus**

# **CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

## **1.1 Descripción de la realidad problemática**

La pandemia por SARS-CoV-2 representa un problema de salud pública en la actualidad, según la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha afectado aproximadamente a más de 231 millones de personas y ha dejado más de 4.7 millones de muertes en el mundo, teniendo su mayor número de casos en la región de las Américas. Esto ha causado una catástrofe económica a nivel mundial, la cual ha sido más severa en los países que cuentan con un sistema de salud deficiente como en el caso de Perú. A nivel nacional, la pandemia ha tenido consecuencias devastadoras como el colapso del sistema sanitario, una crisis económica, un periodo de inestabilidad política, y un gran número de muertes de pacientes que requerían atención especializada en salas de Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). De acuerdo con la sala situacional COVID-19 hasta la fecha se han reportado 646,195 casos y 199,423 muertos. Se cree que esta situación se debe al alto contagio del virus y a los diversos mecanismos de transmisión del virus entre humanos, como la transmisión entre portadores asintomáticos o pre sintomáticos, además de las diversas formas de transmisión que se han detectado como la transmisión a través de fomites o a la supervivencia del virus a través en el aire, o la transmisión vertical (1,4).

A pesar de las diversas investigaciones que se han realizado sobre el origen del virus y de las potenciales estrategias terapéuticas y de prevención, a la fecha se siguen desencadenando olas de infección en varios países del mundo. Además, el virus presenta una alta tasa de letalidad, y suele presentarse con formas clínicas más severas de enfermedad en pacientes con comorbilidades como diabetes mellitus, hipertensión, obesidad, enfermedad cardiovascular, inmunosuprimidos, así como en pacientes de edad avanzada. El principal mecanismo mediante el cual el virus causa manifestaciones severas en los pacientes es a través de la tormenta de citoquinas, la cual se caracteriza por niveles elevados de citoquinas pro inflamatorias y una respuesta inmune descontrolada que termina en falla multiorgánica (1,2).

Se han hecho múltiples esfuerzos por determinar un marcador útil para la predicción de la severidad de infección, dentro de esto se ha postulado a los reactantes de fase aguda como la albúmina, ferritina, proteína C-reactiva, y algunos índices hematológicos como el conteo de plaquetas, índice neutrófilo-linfocito, conteo de linfocitos, entre otros (5).

En los últimos años se ha estudiado la utilidad pronóstica de los reactantes de fase aguda en diversas patologías, en la predicción de enfermedad cardiovascular, en la diferenciación de causas infecciosas de las no infecciosas y como guía en el manejo antibiótico de algunas infecciones. En respuesta al status quo y al estudio de la cascada inflamatoria producida por la COVID-19 se han propuesto a los reactantes de fase aguda como factores pronósticos en la severidad de enfermedad, muchos de los cuales han demostrado resultados prometedores (5, 7).

La proteína C-reactiva es una proteína sintetizada por el hígado en situaciones de inflamación sistémica en respuesta a citoquinas pro inflamatorias secretadas por células de la inmunidad innata como en el contexto de la infección por SARS-CoV-2. De acuerdo con varios estudios ha demostrado encontrarse elevada en pacientes con enfermedad severa y crítica (5, 8). Por esta razón, se pretende estudiar la utilidad de la proteína C-reactiva como un marcador pronóstico en la severidad de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes hospitalizados.

## **1.2 Formulación del problema**

¿Es la proteína C-reactiva un marcador pronóstico para predecir la severidad de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes hospitalizados en el Centro Médico Naval durante el periodo enero-setiembre en el año 2021?

## **1.3 Línea de Investigación**

El presente trabajo pertenece a la línea de investigación: “Enfermedades metaxénicas y zoonóticas” de las prioridades nacionales de investigación en Salud 2019-2023 del Instituto Nacional de Salud (INS) y a la línea de “Investigación Clínica e Investigación en Salud Pública” del Instituto de Investigación de Ciencias Biomédicas (INICIB) de la Universidad Ricardo Palma (URP).

## **1.4 Objetivos**

### **1.4.1 General**

Determinar la capacidad de la proteína C-reactiva para predecir severidad de infección por SARS-CoV-2 en pacientes hospitalizados en el centro médico naval durante el periodo enero-setiembre en el año 2021

### **1.4.2 Específico**

- Determinar un punto de corte óptimo para los valores de proteína C-reactiva en pacientes con infección severa por SARS-CoV-2 hospitalizados en el Centro Médico Naval durante el periodo enero-setiembre en el año 2021
- Evaluar la utilidad pronóstica de otros biomarcadores para determinar la severidad por infección por SARS-CoV-2 en pacientes hospitalizados en el centro médico naval durante el periodo enero-setiembre en el año 2021
- Determinar las características operativas de la proteína C-reactiva para el pronóstico en pacientes con infección severa por SARS-CoV-2 hospitalizados en el Centro Médico Naval durante el periodo enero-setiembre en el año 2021

## **1.5 Justificación del Estudio**

El impacto de la pandemia por SARS-CoV-2 en el Perú ha tenido una magnitud enorme, pues ha afectado a varios sectores de la población y ha puesto al descubierto un sistema de salud débil y que carece de preparación suficiente para hacer frente a una pandemia. Esto ha sido particularmente evidente en los casos severos de COVID-19, en pacientes que requerían apoyo oxigenatorio en salas de UCI, debido a que no se contaba con las herramientas necesarias ni con el personal especializado para su manejo. Por lo que es importante determinar la severidad de la infección ya que esto tiene repercusión en el tipo de manejo y en mortalidad de los pacientes. Muchos marcadores se han estudiado para predecir la severidad de infección por SARS-CoV-2, dentro de los cuales los más destacables se encuentra la hipoalbuminemia, plaquetopenia,

elevación de proteína C-reactiva, ferritina, entre otras. Sin embargo, a la fecha no se han realizado muchos estudios en el país.

El presente estudio pretende analizar la capacidad pronóstica de la proteína C-reactiva para predecir la severidad de la infección por COVID-19 en pacientes hospitalizados durante el periodo enero-setiembre en el año 2021, el cual tiene como finalidad una detección temprana de los casos severos que podrían requerir apoyo oxigenatorio con ventilación mecánica, así como indicar los pacientes con alta probabilidad de muerte por esta enfermedad.

### **1.6 Delimitación**

El estudio está delimitado en una población de pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 en el Centro Médico Naval durante los meses enero-setiembre del año 2021 en Lima, Perú. El estudio se delimitará a estudiar la utilidad diagnóstica de la proteína C-reactiva como un índice pronóstico de la severidad por infección por COVID-19.

### **1.7 Viabilidad**

El presente trabajo de investigación se llevó a cabo debido a que se cuenta con la aprobación del Comité de ética del Centro Médico Naval Cirujano Mayor Santiago Távara y con el acceso a información de las historias clínicas de pacientes que estuvieron hospitalizados en el Centro Médico Naval durante los meses enero-setiembre del año 2021, en Lima - Perú.

## **CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO**

### **2.1 Antecedentes de la Investigación**

#### **2.1.1 Antecedentes Internacionales**

Sadeghi-Haddad-Zavareh M. et al. (2021) en su artículo “Proteína C-reactiva como un indicador pronóstico en pacientes con COVID-19” realizaron un estudio transversal de tipo prueba diagnóstica, cuyo objetivo fue evaluar la capacidad de la proteína C reactiva (PCR) para predecir el pronóstico de la infección por COVID-19 realizado en una población de 429 pacientes entre marzo y abril del año 2020. El estudio encontró niveles elevados de PCR estaban asociados con severidad (OR: 3.826; 95% CI: 1.166–12.560; P=0.027) y que los pacientes con valores de PCR mayores a 64.75 mg/dl tenían mayor probabilidad de desarrollar enfermedad severa. Los autores determinaron un punto de corte óptimo de 64.75 y un área bajo la curva (AUC) de 0.706, sensibilidad: 71.32%, especificidad: 60%, VPP: 78.11, VPN: 50.55, LR+: 0.48, LR-: 1.76. Concluyeron que la PCR podría ser usado como un factor independiente para predecir severidad en pacientes con COVID-19 (9).

Ahnach M. et al. (2020) en su artículo “Proteína C-reactiva como un predictor temprano de severidad por COVID-19” realizaron un estudio retrospectivo de tipo prueba diagnóstica, investigaron la capacidad de la proteína C-reactiva (PCR) para predecir de manera temprana la severidad de la enfermedad, en comparación con otros biomarcadores, el cual fue realizado en una población de 145 pacientes con el diagnóstico de COVID-19 durante los meses de febrero y abril del año 2020, de los cuales 44 tuvieron enfermedad severa y 14 fallecieron, el resto fueron clasificados en el grupo de enfermedad no severa. Encontraron una asociación independiente entre la PCR y la severidad por COVID-19 (OR = 1.11, 95% IC (1.01-1.22) y OR = 1.13, 95% IC (1.04-1.23)). Los investigadores determinaron un área bajo la curva (AUC) para la PCR de 0.872, la cual demostró ser superior a otras variables. Adicionalmente, encontraron un punto de corte de

10 mg/L para el valor de PCR, con una sensibilidad 86.36%, especificidad 70.3%, VPP: 55.88% y VPN: 92.21%. Concluyeron que los niveles de PCR podrían ser útiles para detección temprana de severidad en la infección por COVID-19 y podrían servir como orientación en la atención primaria (10).

Wang et al. (2020) en su artículo “Los niveles de proteína C-reactiva podrían predecir el riesgo de exacerbación por COVID-19” realizaron un estudio transversal de tipo prueba diagnóstica, exploraron los marcadores predictivos de la severidad de enfermedad, el cual fue realizado en una población de 209 pacientes con el diagnóstico confirmado de COVID-19, los cuales fueron divididos en 2 grupos de acuerdo a su estado de severidad, 16 en el grupo de enfermedad severa y 193 en el grupo de enfermedad no severa. Los investigadores encontraron una asociación entre los niveles elevados de proteína C-reactiva (PCR) y empeoramiento de la enfermedad (43.8 [12.3–101.9] mg/L vs 12.1 [0.1–91.4] mg/L;  $P = .000$ ). Y determinaron un área bajo la curva (AUC) de 0.844 (IC 95%, 0.761-0.926,  $p < 0.001$ ) y un punto de corte para el valor de PCR de 26.9 mg/L con una sensibilidad de 81.3% y especificidad de 79.3%. Concluyeron que la proteína C-reactiva podría ser un marcador útil para predecir la probabilidad de agravamiento en pacientes adultos con COVID-19 (8).

Shang et al. (2020) en su artículo “El valor de los parámetros clínicos en la predicción de la severidad por COVID-19” realizaron un estudio transversal de tipo prueba diagnóstica, que se ejecutó en una población de 443 pacientes hospitalizados con COVID19, los cuales fueron divididos en 2 grupos de acuerdo a su severidad, 304 en el grupo no severo y 139 en el grupo severo. Encontraron una diferencia estadísticamente significativa en ambos grupos para la variable proteína C-reactiva (PCR): 43.15 (9.78-97.27) para el grupo severo vs 10.05 (2.92-27.11) para el grupo no severo,  $p < 0.001$ . Además, se encontró una asociación entre los niveles de PCR y severidad con un análisis de regresión logística multivariado (OR: 1.017, 95%IC 1.004-1.030,  $p = 0.12$ ). Se determinó un área bajo la curva (AUC) para niveles de PCR de 0.734, con una sensibilidad: 0.548, especificidad: 0.826, índice de Youden: 0.374,  $p < 0.001$  y punto de corte óptimo para niveles de PCR mayores o iguales a 38.55 mg/L. Concluyeron que el NLR (radio neutrófilo: linfocito), niveles de PCR y recuento de plaquetas

pueden ser útiles para evaluar la severidad de COVID-19, sin embargo se determinó que el mejor predictor para severidad fue el índice neutrófilo: linfocito (NLR) (11).

Deng et al. (2020) en su artículo “Características clínicas de casos fatales y recuperados de enfermedad por coronavirus 2019 en Wuhan, China: un estudio retrospectivo” realizaron un estudio transversal analítico en una población de 225 pacientes con el diagnóstico de COVID 19 los cuales fueron divididos en 2 grupos de acuerdo a su pronóstico, donde 109 pacientes murieron y 116 se recuperaron, cuyo objetivo fue analizar las características clínicas de los pacientes en ambos grupos de estudio. Se encontraron niveles elevados de proteína C-reactiva (PCR) en el grupo de pacientes que murieron en comparación con el grupo de pacientes que se recuperaron (109.25 [35.00, 170.28] vs. 3.22 [1.04, 21.80] mg/L,  $Z=10.206$ ,  $P<0.001$ ), sin embargo, el estudio no mostró mejoría en los niveles de PCR luego del tratamiento (109.25 [35.00, 170.28] vs. 81.60 [27.23, 179.08] mg/L,  $Z=1.219$ ,  $P=0.233$ ). Concluyeron que los pacientes con niveles elevados de PCR tenían mayor probabilidad de muerte (12).

Stringer et al. (2021) en su artículo “El rol de la proteína C-reactiva como un marcador pronóstico en COVID-19” en su estudio observacional de tipo cohorte, el cual fue realizado en 2 cohortes de 1564 y 271 pacientes de Inglaterra e Italia, cuyo objetivo fue evaluar la capacidad de la proteína C-reactiva como un marcador pronóstico en pacientes con diagnóstico de COVID-19. Encontraron un punto de corte para la PCR mayor o igual a 40mg/L para predecir mortalidad con una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de 0.84; 0.33; 0.32; y 0.85 para la cohorte 1 y 0.82, 0.43, 0.29 y 0.90 para la cohorte 2, respectivamente. Concluyeron que valores de PCR mayores o iguales a 40mg/L en el ingreso podrían considerarse como un indicador confiable para severidad de enfermedad y riesgo de mortalidad (13).

Liu F. et al. (2020) en su artículo “Valor pronóstico de la interleucina-6, proteína C-reactiva y procalcitonina en pacientes con COVID-19” realizaron un estudio retrospectivo de cohorte en un grupo de 140 pacientes con diagnóstico de COVID-19, la cual fue dividido en 2 grupos de acuerdo a su severidad en un grupo de enfermedad leve de 107 pacientes y un grupo de enfermedad severa de 33 pacientes. Determinaron un punto de cohorte óptimo para los niveles de

proteína C-reactiva de 41.8 mg/L, con un área bajo la curva (AUC) de 0.858, sensibilidad: 88.89%, especificidad: 72.73%, valor predictivo positivo: 66.67%, valor predictivo negativo: 91.35%, razón de verosimilitud positiva 3.25 y razón de verosimilitud negativa: 0.15. El modelo de regresión Cox demostró una tasa de supervivencia disminuida en los pacientes con niveles de PCR superiores a 41.8 mg/L, Log-rank test  $p < 0.0001$ , HR: 7.766 (95% IC, 3.699-16.30). Concluyeron que los niveles séricos de IL-6 y PCR se correlacionan con la severidad de enfermedad por COVID-19 y pueden usarse como factores independientes para predecir el riesgo de enfermedad (14).

Sharifpour et al. (2020) en su artículo "Proteína C-reactiva como un indicador pronóstico en pacientes hospitalizados con COVID-19" realizaron un estudio de cohorte retrospectiva en una población de 268 pacientes admitidos a la unidad de cuidados intensivos con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 confirmado con prueba molecular con al menos 2 valores de PCR durante los primeros 7 días de admisión. Determinaron un punto de corte máximo para PCR superior a 250 mg/L durante los primeros 7 días estaba asociado con alta probabilidad de muerte [OR 2.68 (1.5–4.8,  $p = 0.001$ )], con una sensibilidad 67%, especificidad 34%, valor predictivo positivo 34% y valor predictivo negativo 84% para mortalidad. Los niveles de PCR fueron altos en los pacientes que murieron en comparación con los pacientes que sobrevivieron [206 mg/L (157–288 mg/L) vs 114 mg/L (72–160 mg/L),  $p < 0.001$ ]. Concluyeron que los valores de PCR se correlacionan con severidad por infección por COVID-19 y que es un predictor de mortalidad independiente (15).

Wang H. et al. (2020) en su artículo "Estudio retrospectivo de características clínicas de COVID-19 en pacientes hospitalizados y su asociación con severidad por enfermedad" realizaron un estudio transversal analítico de tipo retrospectivo, en una población de 61 pacientes con diagnóstico de COVID-19, los cuales fueron divididos en 2 grupos de acuerdo a su severidad. Se encontró niveles de proteína C-reactiva (PCR) elevados en el grupo con enfermedad severa comparado con el grupo de enfermedad no severa (40.9 (9.7–70.58) vs 2.08 (0.54–22.66),  $p < 0.001$ ). El análisis de regresión logística multivariado para PCR mostró que los niveles elevados representaban un factor de riesgo independiente para severidad por COVID-19. ([OR], 0.028; 95% [IC]: 0.002–0.526;  $P = 0.017$ ). Concluyeron que la proteína C-reactiva, tiempo de protrombina prolongado y

radio entre volumen plaquetario medio y linfocito (MPVLR) elevado son factores independientes para determinar severidad por COVID-19 (16).

Sahu B. et al. (2020) en su artículo "Proteína C-reactiva: Un biomarcador prometedor para mal pronóstico en infección por COVID-19" realizaron un estudio de tipo meta-análisis, donde analizaron 16 estudios, y determinaron la asociación entre la concentración de proteína C-reactiva y el pronóstico de la infección por COVID-19. El análisis de regresión de Egger y el gráfico de embudo mostraron ausencia de sesgo en la publicación de estos estudios (intercept = 0.04, P = 0.98, 95%CI = -5.48 to 5.58). Se encontró una heterogeneidad significativa por lo cual se empleó un modelo aleatorio para el análisis. Se demostró una asociación entre las concentraciones de PCR y letalidad por infección por COVID-19 (diferencia de medias standard = 1.371, P = 0.000). Concluyeron que las concentraciones de PCR permanecieron elevadas en pacientes que fallecieron por COVID-19 y que este podría ser un biomarcador prometedor para el pronóstico de infección por COVID-19 (17).

Li J. et al. (2020) en su artículo "Meta-análisis que investiga la relación entre las características clínicas, resultados y severidad de neumonía por síndrome respiratorio agudo severo 2 (SARS-CoV-2)" realizaron un estudio de tipo meta-análisis, el cual analizó 12 estudios de cohorte, investigaron la relación entre las características clínicas, pronóstico y la severidad de la neumonía por SARS-CoV-2. Encontraron una asociación estadísticamente significativa entre los niveles elevados de PCR y la severidad por infección por SARS-CoV-2 (OR = 4.02, 95% CI: 2.80-5.79, P ≤ .001, I<sup>2</sup> = 11.1%). El estudio fue el primer meta-análisis en estudiar las diferencias entre las características clínicas y pronóstico en pacientes con diagnóstico de COVID-19 en diferentes estadios de severidad (18).

Karakoyun, I. et al. (2020) en su artículo "Utilidad diagnóstica del ratio proteína C-reactiva – albúmina como un signo de alarma temprano en pacientes hospitalizados por enfermedad severa por COVID-19" realizaron un estudio transversal analítico de tipo prueba diagnóstica en una población de 197 pacientes, los cuales fueron divididos en 2 grupos de acuerdo a su severidad, cuyo objetivo fue evaluar la capacidad diagnóstica del ratio proteína C-reactiva y albúmina en la diferenciación de enfermedad severa por COVID-19. Encontraron una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos para la variable

proteína C-reactiva (9.5 (2.75–63.0) en el grupo no severo vs 58.3 (16.3–99.7) en el grupo severo;  $p < 0.001$ ). Determinaron un punto de corte de 19.9 para el valor de PCR y un área bajo la curva (AUC) de 0.697 (95% IC: 0.624–0.771, 73.8% sensibilidad, 64.6% especificidad,  $P < 0.001$ ). Concluyeron que el ratio proteína C-reactiva y albúmina podría ser útil para evaluar la severidad por COVID-19 en pacientes hospitalizados (19).

Zeng F. et al. (2020) en su artículo “Asociación entre marcadores inflamatorios con la severidad por COVID-19: Un meta-análisis” realizaron un estudio de tipo meta-análisis, donde realizaron una búsqueda sistemática de un total de 16 estudios, y evaluaron la asociación de marcadores inflamatorios y severidad por COVID-19. Demostraron que los pacientes en el grupo de no severidad tenían niveles menores de proteína C-reactiva en comparación con los pacientes del grupo severidad (WMD =  $-41.78$  mg/l, 95% CI =  $-52.43, -31.13$ ],  $P < 0.001$ ). Concluyeron que los marcadores inflamatorios (proteína C-reactiva, procalcitonina, IL-6 y velocidad de sedimentación globular) tienen una correlación positiva con la severidad por COVID-19, por lo que podrían tener utilidad para evaluar el pronóstico de estos pacientes (20).

Mahat RK. et al. (2020) en su artículo “La dinámica de los marcadores inflamatorios en pacientes con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19): Una revisión sistemática y meta-análisis” realizaron una revisión sistemática y meta-análisis, sometida a criterios de inclusión específicos del estudio, de la cual se obtuvo un total de 83 estudios, que evaluó la asociación entre parámetros inflamatorios con la severidad y mortalidad en pacientes con COVID-19. Demostraron niveles elevados de proteína C-reactiva en el grupo severidad, en comparación con el grupo no severidad [SMD = 1.14, 95% CI: 0.97–1.32;  $p < 0.00001$ ]. Encontraron niveles elevados de marcadores inflamatorios (proteína C-reactiva, velocidad de sedimentación globular, procalcitonina, IL-6, IL-10, IL-2R, ferritina, amiloide sérico A, y radio neutrófilo-linfocito) en el grupo severidad en comparación con el grupo no severidad de pacientes con diagnóstico de COVID-19 (5).

Sayit A.T. et al. (2021) en su artículo “Relación entre reactantes de fase aguda y pronóstico en pacientes con o sin neumonía por COVID-19” realizaron un estudio de tipo transversal analítico, donde investigaron la relación entre los reactantes de fase aguda y dímero D en pacientes con neumonía por COVID-19 y en

pacientes sin neumonía por COVID-19. Demostraron niveles significativamente elevados de proteína C-reactiva en el grupo con neumonía por COVID-19 comparado con el grupo sin neumonía por COVID-19 (69.9 +/- 92.1 vs 12.5 +/- 26.4;  $p < 0.001$ ). Concluyeron que los marcadores inflamatorios como proteína C-reactiva, LDH, velocidad de sedimentación globular, ferritina y dímero D se encontraban asociados con neumonía severa por COVID-19 (21).

Wei YY. et al. (2020) en su artículo “Factores de riesgo para COVID-19 severo: Evidencia de 167 pacientes hospitalizados en Anhui, China” realizaron un estudio de tipo transversal analítico, donde identificaron los factores de riesgo para infección severa por COVID-19 en pacientes hospitalizados. Los resultados del estudio mostraron niveles de proteína C-reactiva superiores en el grupo de enfermedad severa en comparación con el grupo con enfermedad no severa (30.35(8.75,74.05) vs 9.00(2.35,24.45),  $p < 0.001$ ). Concluyeron que los niveles elevados de proteína C-reactiva e IL-6 se encontraban asociados con severidad de la enfermedad y con mal pronóstico (22).

Vaquero-Roncero LM et al. (2020) en su artículo “Proteína C reactiva y escala SOFA: una simple escala como factor predictivo temprano de la necesidad de cuidados críticos en los pacientes con neumonía causada por COVID-19 en España” realizaron un estudio observacional, retrospectivo de tipo prueba diagnóstica, e identificaron los marcadores con capacidad de predecir la necesidad de ingreso a UCI en pacientes con el diagnóstico de neumonía por COVID-19. Mostraron una diferencia estadísticamente significativa en los niveles de proteína C-reactiva entre el grupo no crítico y el grupo crítico de pacientes (8.03 (4.01-14.9) vs 13.49 (8.91-28.98)). El estudio concluyó que los pacientes con el diagnóstico de COVID-19 con un score SOFA  $\geq 2$  y niveles de proteína C-reactiva  $\geq 9.1$  mg/ml se asocian a mayor probabilidad de requerir hospitalización en UCI (23).

Herold T. et al. (2020) en su artículo “Niveles elevados de IL-6 y proteína C-reactiva predicen la necesidad de ventilación mecánica en COVID-19” realizaron un estudio de tipo cohorte, cuyo objetivo fue identificar las variables predictivas de alta probabilidad de insuficiencia respiratoria en pacientes hospitalizados con el diagnóstico de COVID-19. Los resultados del estudio mostraron un punto de corte máximo para niveles de proteína C-reactiva de 97 mg/L con un AUC de

0.86 (0.74-0.98),  $p=0.00027$  en la presentación a partir del cual existía una correlación con la aparición de insuficiencia respiratoria. Concluyeron que los niveles de IL-6 y proteína C-reactiva con predictores fuertes de necesidad de soporte ventilatorio en pacientes hospitalizados con COVID-19 (24).

Wang L. et al. (2020) en su artículo “Niveles de proteína C-reactiva en el estadio temprano de COVID-19” realizaron un estudio de tipo retrospectivo donde evaluaron la utilidad de la proteína C-reactiva en determinar la presentación severa de COVID-19. Mostraron que los niveles de proteína C-reactiva presentaban una correlación positiva con el diámetro de las lesiones pulmonares y la presentación severa de infección por COVID-19 en pacientes hospitalizados (coeficiente de correlación = 0.873, 0.734,  $P < 0.001$ ). Concluyeron que los niveles de PCR se correlacionan positivamente con las lesiones pulmonares y que estos podrían servir como índices pronósticos para indicar severidad por enfermedad (25).

### **2.1.2 Antecedentes Nacionales**

Lozano et al. (2020) en su artículo “Factores asociados a la hospitalización de pacientes con COVID-19 en la Unidad de Cuidados Intensivos de una clínica en 2020” realizaron un estudio de tipo transversal analítico, donde identificaron los factores asociados a hospitalización en la unidad de cuidados intensivos en pacientes con el diagnóstico de COVID-19. Mostraron una asociación estadísticamente significativa entre los niveles de proteína C-reactiva y la hospitalización en UCI en pacientes con COVID-19 en comparación con los pacientes que no estaban hospitalizados en UCI (24,60 [13,70-34,00] vs 16,10 [8,20-23,80],  $p<0.01$ ). Concluyeron que los niveles de dímero D, LDH y proteína C-reactiva se encuentran asociados con el ingreso a UCI en pacientes hospitalizados por COVID-19 y que podrían servir como marcadores pronósticos (26).

Acosta G, et al. (2020) en su artículo “Caracterización de pacientes con COVID-19 grave atendidos en un hospital de referencia nacional del Perú” realizaron un estudio de tipo observacional, retrospectivo donde descubrieron las manifestaciones clínicas en pacientes con diagnóstico de COVID-19 en el hospital Edgardo Rebagliati Martins en Lima. En su estudio demostraron niveles elevados de proteína C-reactiva (entre 7 y 34 mg/dL) en pacientes con

enfermedad severa por COVID-19 (70.6%). Concluyeron que los pacientes hospitalizados con enfermedad severa por COVID-19 presentaban la condición de ser adulto mayor, presencia de hipertensión arterial, obesidad, síntomas como tos, fiebre, disnea y hallazgos de laboratorio como elevación de proteína C-reactiva y linfopenia; del mismo modo la manifestación radiológica más frecuentemente observada fue la presencia de un infiltrado intersticial bilateral (27).

Mejía et al. (2020) en su artículo “Características clínicas y factores asociados a mortalidad en pacientes adultos hospitalizados por COVID-19 en un hospital público de Lima, Perú” realizaron un estudio de tipo cohorte retrospectivo, donde evaluaron los factores pronósticos de mortalidad en pacientes hospitalizados con el diagnóstico de COVID-19. Demostraron niveles de proteína C-reactiva >80 mg/dl en el grupo que falleció en comparación con el grupo de sobrevivientes (70 (54.26) vs 95 (78.51),  $p < 0.001$ ). Concluyeron que la saturación de oxígeno en la admisión y la edad mayor a 60 años se asociaban de manera independiente a la mortalidad por COVID-19 (28).

## **2.2 Bases teóricas**

### **SARS-COV2**

#### **Situación actual**

El 31 de diciembre del 2019 se detectó un nuevo brote de neumonía atípica de origen desconocido en personas que compartían el antecedente epidemiológico de haber estado en un mercado mayorista de mariscos en Huanan, en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China. En dicho mercado se vendían varias especies de animales vivos, como pescados, serpientes, murciélagos, pangolines, aves de corral, entre otros animales de vida silvestre. Inicialmente se postuló que este mercado pueda haber sido el foco inicial para una transmisión zoonótica hacia los humanos, sin embargo, debido a la detección de casos que no tenían el vínculo epidemiológico con el mercado de Huanan, se levantó la posibilidad de transmisión de humano a humano. Además, debido a que brote coincidió con el Año Nuevo Lunar, los viajes desde y hacia la ciudad favorecieron la transmisión en China (1,2,29, 30, 31).

Poco tiempo después mediante técnicas de secuenciación genómica se detectó la presencia de un nuevo tipo de coronavirus con potencial de infección en los

humanos, el cual inicialmente denominado nuevo coronavirus 2019 (2019-nCov). El 11 de febrero de 2020 el Grupo de Estudio Coronaviridae (CSG) del Comité Internacional de Taxonomía de Virus (ICTV) nombró a este nuevo coronavirus como SARS-CoV-2 debido a que compartía características filogenéticas con el virus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV) del humano y de murciélago. Por su parte, la OMS nombró a la enfermedad causada por este virus como COVID-19 (31,32).

En aproximadamente un mes el virus se esparció a más de 5 países, y el 11 de marzo del 2020 la OMS lo declaró como una pandemia global. Debido a esto, se desarrollaron prácticas sanitarias para el control y la prevención de la transmisibilidad de la infección, dentro de las cuales se encuentran el lavado de manos constante, uso de desinfectantes a base de alcohol, uso de mascarillas, el distanciamiento social, el bloqueo en todo el país, medición de la temperatura en establecimientos públicos y la cuarentena (33).

A la fecha, la infección por SARS-COV-2 ha afectado a más de 210 países y ha causado más de 3.8 millones muertes a nivel mundial, incluso se la ha comparado con la pandemia de influenza de 1918 debido a la magnitud de esta (33,34). La pandemia por SARS-CoV2 ha traído consecuencias devastadoras como el colapso de los sistemas sanitarios y una crisis en la economía mundial (2,34).

### **Características del SARS-CoV-2**

Los coronavirus son virus con genoma RNA monocatenario, que pertenecen a la familia Coronaviridae y a la subfamiliar Coronavirinae del orden de los Nidovirales. Estos llevan el nombre de “Corona” por el significado de la raíz griega, debido a que en su estructura presenta una forma similar a una corona, conformada por las proteínas espiga o spike (S) en su envoltura. Filogenéticamente se clasifica en alfa, beta, gamma y delta coronavirus. De estos, los alfa y betacoronavirus tienen la capacidad de causar infección en humanos y mamíferos (2,31,33).

Dentro de los betacoronavirus se encuentran el virus del SARS-CoV-1 y el MERS-CoV, responsables de brotes epidémicos en las últimas dos décadas. El SARS-CoV fue detectado inicialmente en Guangdong, China en febrero de 2003

y se extendió hasta 29 países durante los años 2002 y 2003 y presentaba una tasa de letalidad de 9.6%. En contraposición el MERS-CoV 2 fue identificado inicialmente en Jeddah, Arabia Saudita en 2012, desde donde se diseminó hasta aproximadamente 27 países en abril del 2012, el cual presentaba una tasa de fatalidad de 34.4%. Ambos coronavirus tenían un origen en murciélagos, e ingresaron a los humanos a través de huéspedes intermedios, como la civeta en el caso del SARS y el camello dromedario en el caso del MERS. (33) El SARS-CoV-2 pertenece a la familia Coronaviridae, al orden de los Nidovirales y se encuentra dentro de los betacoronavirus y es responsable de la pandemia por COVID-19 (33).

### **Variantes**

En su proceso de adaptación a los nuevos huéspedes humanos, el SARS-CoV-2 se ha visto en la capacidad de desarrollar mutaciones genéticas, lo que ha dado origen a nuevas variantes con características diferentes de las cepas iniciales. Esta es una característica de varios tipos de virus con genoma RNA, un ejemplo clásico es el que ocurrió con el virus de la influenza. Los virus cambian su genoma constantemente por 2 mecanismos: la deriva antigénica y el desplazamiento antigénico. El genoma del SARS-CoV-2 es particularmente susceptible a la deriva antigénica, que hace referencia a la acumulación de mutaciones en el tiempo. Esto podría desencadenar un escape de la respuesta inmune del huésped y por ende una disminución en la efectividad de las vacunas y los anticuerpos generados por la inmunidad natural (2,33,35).

Las variantes se definen como genomas de un mismo virus que difieren de otros en secuencias genéticas debido a la presencia de una o más mutaciones. Por otro lado, se le da la denominación de cepa cuando se presenta una diferencia fenotípica entre las variantes del virus. Se postula que la aparición de variantes del SARS-CoV-2 pueda explicarse por selección natural, como parte de mutaciones en el genoma viral como respuesta a la exposición ante el sistema inmune. A pesar de que el virus tiene una baja tasa de mutaciones debido a la presencia de la proteína no estructural 14, la cual tiene actividad de corrección de pruebas, algunas mutaciones pueden ocurrir debido a la alta tasa de incidencia del SARS-CoV-2 en la población humana (36).

Las variantes del SARS-CoV-2 se presentan fundamentalmente por mutaciones en secuencias del gen que codifica la proteína spike, lo que resulta en alteraciones en la conformación de la proteína S que aumentan la afinidad del virus a su receptor, y por tanto la entrada del virus a la célula, su ciclo de replicación y evasión de la respuesta inmune del huésped. El resultado de esto es un incremento en la transmisión entre humanos y en la tasa de letalidad de la infección (33,35,36).

Las variantes se han clasificado en variantes de preocupación, variantes de interés y variantes de escape. Entre las variantes de preocupación, a la fecha se han descrito la alfa, beta, gamma y delta. Dentro de las variantes de interés, la OMS ha descrito 7 tipos: épsilon, zeta, eta, theta, kappa, y lambda. Estas nuevas variantes han sido detectadas en varios países alrededor del globo, como Reino Unido, Sudáfrica y Brasil (2,36,37). La aparición de variantes de escape, las cuales tienen la característica de escapar a las respuestas neutralizadoras del huésped, representa una amenaza para la población, pues tienen el potencial de ser resistentes a todas las terapias y vacunas existentes hasta el momento. Esto ha redireccionado las investigaciones hacia nuevos blancos terapéuticos, además de la proteína S, para la producción de fármacos y vacunas dirigidas contra otras proteínas virales para mejorar la cobertura contra la infección (35,37,38).

### **Origen de la pandemia**

Muchos estudios filogenéticos han demostrado que el genoma del SARS-CoV-2 comparten más del 96% de similaridad con un tipo de coronavirus de murciélago, por lo que se postula que este pueda haberse originado a partir de la evolución y/o mutación de un coronavirus de murciélago. Además, no es sorpresa para el conocimiento biológico que los murciélagos son reservorios de varios tipos de virus, como el virus del Ebola, hepatitis C, poliovirus y varios tipos de coronavirus (1,33,39).

Se ha postulado la participación de un huésped intermedio en la transmisión del virus desde el murciélago hacia los humanos, dentro de estos el más aceptado es el pangolín de la especie *Manis javanica* (pangolines malayos), pues se han detectado especies de coronavirus similares en varias especies de estos animales. La transmisión de coronavirus de murciélagos a huéspedes

intermedios permite múltiples rondas de replicación y la potencialidad de mutaciones antes de la transmisión humana (33,39).

Existe 3 teorías que pueden explicar el origen viral: selección natural en el huésped animal antes de la transmisión zoonótica, selección natural en humanos luego de la transmisión zoonótica, y selección natural durante el pasaje del virus a modelos animales o cultivos celulares (39,40).

Existe mucha evidencia que soporta el origen zoonótico del SARS-CoV-2. El brote coronavirus es comparable con otros brotes asociados a mercados de animales de coronavirus. Al igual que otros coronavirus tiene un posible origen en animales. Se cree que la emergencia del virus se diseminó de animales infectados a humanos por contacto animales infectados o consumo de estos. El coronavirus más similar es el RaTG13 del murciélago *Rhinolophus affinis* (33,39,40).

Es muy poco probable que el SARS-CoV-2 se haya originado por un incidente de laboratorio del Instituto de Virología de Wuhan, pues el único caso documentado es la pandemia de influenza AH1N1 de 1977 el cual se originó por un ensayo de vacunación a gran escala. No existen datos o evidencia que sugiere que el virus pudo haber escapado de un laboratorio, no existe un progenitor cercano al virus, ni se han documentado trabajos o experimentos con el virus en ningún laboratorio. Además, el secuenciamiento genómico de los virus se suele hacer con virus inactivados (39,40).

Existe evidencia de que la estructura genómica del virus ha evolucionado a través del tiempo, esto se evidencia con las mutaciones que ha ido adquiriendo la proteína spike en su dominio de unión a receptor, las cuales han ido incrementado su afinidad e incrementando su transmisibilidad, las cuales se presentan en las variantes del SARS-CoV-2. El virus ha ido optimizando su afinidad por el receptor ACE2 humano a lo largo del tiempo. Esto contradice las afirmaciones de que el virus haya sido creado mediante ingeniería genética (41).

El genoma del SARS-CoV-2 tiene 2 características resaltantes; por un lado una actividad optimizada en el dominio de unión a receptor de la proteína S y por otra parte, la presencia de un sitio de clivaje funcional polibásico por furinas y con un arreglo de glicanos localizado en la unión S1-S2 de las subunidades de la proteína S (39,40).

Se cree que la presencia de ese sitio de clivaje funcional polibásico por furinas en la unión S1-S2 podría estar relacionado con la capacidad del virus de infectar células humanas, i.e: con el potencial de virulencia, al igual que se ha demostrado con estudios experimentales en coronavirus similares al MERS, y como lo demostró con virus de la influenza aviar (39,40).

Se postula que la presencia de los glicanos de enlace O (O-glicosilación) al sitio de unión S1-S2 podría crear un “dominio similar a mucina” el cual pueda proteger a los epitopes o residuos clave en la proteína S del SARS-CoV-2, al igual que ocurre con el escudo de glicanos localizados en la proteína gp160 en el virus del HIV, y que esto podría tener un rol en la evasión de la respuesta inmune (40,41). Si bien el coronavirus de murciélago, el RaTG13 tiene una similaridad de 96% al genoma del SARS-CoV-2, este no tiene una afinidad eficiente en el dominio de unión a receptor de la proteína S al receptor ACE2 humano, a diferencia de los coronavirus aislados en pangolines malayos (*Manis javanica*), estos si muestran una unión eficiente en un RDB de la proteína S, optimizada en la unión al receptor ACE2 humano, lo que explica una probable adaptación como resultado de la selección natural. Por otro lado, las mutaciones, inserciones y deleciones que puedan ocurrir en la unión S1-S2, en el sitio de clivaje de furinas de los coronavirus, pueden ocurrir como resultado de un proceso evolutivo natural (39, 40, 41).

Finalmente para que estas mutaciones, en el RBD y en la unión S1-S2 de la proteína S, ocurran en un huésped animal, este ha de haber sido expuesto a una alta densidad poblacional para permitir que la selección natural se desarrolle eficientemente (39, 40, 41, 42).

### **Fisiopatología de la infección por SARS-CoV-2**

El SARS-CoV-2 ingresa a las células a través de la glicoproteína spike (S), la cual es una proteína trimérica, la cual está compuesta por 2 subunidades, una subunidad extracelular S1 y una transmembrana S2. La subunidad S1 media la adherencia a través del dominio de unión a receptor (RBB) la cual se une a la proteína ACE2. Luego de la unión, la proteína S es escindida en la región S1/S2 por la proteasa de serina transmembrana TMPRSS2, proceso que se conoce como cebado de la proteína S, lo cual facilita la fusión entre la membrana viral y

la membrana celular, y la internalización del virus. En otras palabras, la entrada a la célula requiere la co-expresión de ACE2 y TMPRSS2 en la superficie celular. La proteína spike tienen un rol en la replicación viral y en la inmunogenicidad, ya que las respuestas humorales y celulares están dirigidas principalmente hacia esta proteína, razón por la que es el blanco farmacológico para la producción de muchas de las vacunas disponibles en la actualidad (35,43).

Sin embargo, existe una vía alternativa mediante la cual el virus puede ingresar en la célula a través de la vía endosómica, en la cual el complejo ACE2-virus es translocado a vesículas endosómicas, dentro de las cuales se realiza el cebado de la proteína S por proteasas de cisteína, luego de lo cual el virus se libera al citoplasma. Una vez en el citoplasma de la célula infectada, el virus utiliza la maquinaria molecular de la célula para la síntesis de proteínas virales y de RNA viral, posteriormente realiza el ensamblaje de viriones a través del ER y el aparato de Golgi, los cuales son liberados por exocitosis. Dentro de las principales proteínas virales que se sintetizan están cuatro proteínas estructurales (S, E, M y N); la RNA polimerasa dependiente de RNA viral; y proteínas no estructurales, que se forman a partir de la escisión de poliproteínas transcritas a partir de ORF-1a y ORF-1b (35,43,44).

El receptor ACE2 se expresa en varios tejidos, pero predominantemente lo hace en las células alveolares o neumocitos tipo II, esto explica el tropismo del SARS-CoV-2 dirigido principalmente hacia estas células. Sin embargo, el virus también presenta tropismo hacia otros tejidos como tejido renal, miocárdico, nervioso, faríngeo, y gastrointestinal, y esto se debe en parte a que estos tejidos pueden expresar también el receptor ACE2 y a que este se encuentra presente en el endotelio arterial y venoso de varios tejidos. El SARS-CoV-2 puede causar daño tisular por diversos mecanismos dentro de los cuales se incluye citotoxicidad directa, daño endotelial y tromboinflamación, desregulación del sistema inmune y desregulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) (43).

El daño endotelial causado por SARS-CoV-2 se caracteriza por niveles elevados del factor de von Willebrand y por endotelialitis, que hace referencia a la presencia de neutrófilos y macrófagos activados a nivel de varios lechos capilares en varios tejidos, lo que a su vez puede activar la producción de trombina, inhibición de la fibrinólisis y activación del complemento, produciendo una tromboinflamación, que conlleva al depósito de microtrombos y daño

microvascular. La activación de células inflamatorias como neutrófilos, macrófagos y de plaquetas crea un ambiente de caracterizado por liberación intensa de citoquinas pro-inflamatorias, formación de NETs (Trampas Extracelulares de Neutrófilos) y formación de microtrombos y fibrina. Se ha demostrado que las NETs pueden activar las vías intrínseca y extrínseca de la cascada de coagulación. El efecto final resulta en un desequilibrio entre las vías procoagulantes y anticoagulantes (43,44).

La desregulación inmune causada por la infección por SARS-CoV-2 ocurre debido una liberación excesiva de citoquinas y a la sobre activación de células de la inmunidad innata en el contexto de una depleción linfocitaria. La infección por SARS-CoV-2 puede desencadenar una tormenta de citoquinas, la cual se define como una desregulación inmune caracterizada por síntomas constitucionales, inflamación sistémica y falla multiorgánica. Esto ocurre como resultado de una hiperactivación inmune de células de la inmunidad innata como macrófagos y células dendríticas; y de células de la inmunidad adaptativa como linfocitos T CD4+ y CD8+, lo que conlleva a la sobreproducción de citoquinas de manera sostenida y a niveles elevados de estas. Dentro de las cuales se incluye la interleucina 19, interleucina-1beta, TNF, INF-alfa, interleucina-6, IL-17, entre otras. La elevación persistente de las citoquinas produce efectos inflamatorios sistémicos de manera aguda y disfunción orgánica, que puede conllevar a falla multiorgánica y muerte (44, 45, 46).

Esto se expresa en alteraciones en las diversas líneas celulares como linfopenia, leucocitosis, neutrofilia, trombocitopenia, elevación de marcadores inflamatorios como velocidad de sedimentación globular, proteína C-reactiva, ferritina, IL-6 y fibrinógeno, prolongación de tiempo de protrombina y de tromboplastina parcial. Clínicamente, estas alteraciones se evidencian en complicaciones tromboticas arteriales, venosas, relacionadas con catéter y el síndrome de liberación de citoquinas. El patrón de elevación de marcadores inflamatorios es comparable al síndrome de linfocitosis hemofagocítica secundario (35,43,44).

La desregulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona se evidencia porque el ACE2 es un contrarregulador del sistema, ya que convierte a los péptidos inactivos, a la angiotensina I en angiotensina 1-9 y angiotensina II en angiotensina 1-7, el cual tiene un efecto vasodilatador, anti-proliferativo y antifibrótico (43).

A nivel cardiovascular, el virus tiene el potencial de causar diversas alteraciones como miocarditis, síndrome coronario agudo, lesión cardíaca aguda, diversos tipos de arritmias, cardiomiopatía de Takotsubo, shock cardiogénico, core pulmonale agudo, tromboembolismo pulmonar, entre otras. Esto se debe a la alta expresión del receptor ACE2 en células que conforman el tejido cardíaco como cardiomiocitos, células endoteliales y células de músculo liso (43,44).

La infección por SARS-CoV-2 puede causar daño cardíaco por múltiples mecanismos, entre los cuales figuran la lesión endotelial y la citotoxicidad cardíaca directa, en un contexto de inflamación sistémica debido a la tormenta de citoquinas y a la tromboinflamación. Por otro lado, también pueden ocurrir lesiones cardíacas secundarias a alteraciones hemodinámicas causadas por otros procesos patológicos como el incremento de las presiones venosas pulmonares, y la sobrecarga del ventrículo derecho en el contexto del ARDS o tromboembolismo pulmonar. La ruptura de placas ateroscleróticas en las arterias coronarias puede ocurrir como resultado de un estado hipercoagulable que favorece la formación de microtrombos en el contexto de inflamación sistémica (43,44).

Los pacientes con enfermedad cardiovascular pre-existente tienen niveles elevados de ACE2, lo cual podría predisponer a una infección severa por COVID-19. Finalmente, se plantea que ciertas drogas usadas en el tratamiento de COVID-19 pueden producir cardiotoxicidad entre las que se encuentran la hidroxicloroquina, azitromicina, lopinavir-ritonavir y remdesivir (43,44).

### **Manifestaciones clínicas de la infección por SARS-CoV-2**

La infección por SARS-CoV-2 puede tener una variedad de presentaciones, las cuales pueden oscilar desde un estado asintomático hasta un síndrome de distrés respiratorio del adulto (ARDS) y al requerimiento de ventilación mecánica, shock séptico y falla multiorgánica. La clínica sintomática más frecuente se caracteriza por fiebre, tos, disnea, mialgias y cefalea. De modo menos frecuente puede presentarse con faringodineia, disgeusia, anosmia, anorexia, náuseas, mialgias y diarrea (1,2).

A nivel pulmonar puede causar un síndrome de distrés respiratorio del adulto (ARDS) caracterizado por insuficiencia respiratoria de inicio reciente acompañado de infiltrados pulmonares bilaterales en más del 50%, y un

PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub><300 mmHg, en ausencia de otras patologías pulmonares o cardiacas que expliquen la presencia del edema pulmonar (2).

A nivel cardiovascular puede causar lesión miocárdica que puede evidenciarse por la presencia de síndrome coronario agudo, miocarditis, arritmias, cardiomiopatías, shock cardiogénico, entre otras (1,2,43).

A nivel renal sobretodo en pacientes con enfermedad severa por COVID-19 se ha observado un riesgo incrementado de desarrollar lesión renal aguda que puede explicarse por citotoxicidad directa por el virus, lesión inducida por fármacos, lesión vascular, entre otras. También puede causar proteinuria, hematuria y anormalidades hidroelectrolíticas como hiperkalemia, hiponatremia, y acidosis metabólica (1,2).

A nivel hematológico puede observarse leucocitosis, leucopenia, linfopenia, trombocitopenia, elevación de lactato deshidrogenasa (LDH), dímero-D, fibrinógeno, prolongación del tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina parcial. La enfermedad por COVID-19 puede causar un estado de hipercoagulabilidad que favorece eventos tromboembólicos como embolismo pulmonar, trombosis venosa profunda, infarto al miocardio, accidentes cerebrovasculares de tipo isquémicos y trombosis arteriales (1,2,43).

A nivel gastrointestinal puede causar náuseas, vómitos, diarrea, anorexia, dolor abdominal, y raramente puede presentar otras complicaciones como isquemia mesentérica, trombosis venosa portal o sangrado intestinal. También puede causar alteraciones en la función hepática como elevación aguda de las transaminasas hepáticas (AST y ALT), hiperbilirrubinemia e hipoalbuminemia (1,2,43).

A nivel endocrinológico se han descrito que la infección por SARS-CoV-2 puede incrementar el riesgo de desarrollar complicaciones agudas en pacientes con diabetes mellitus subyacente, estas incluyen cetosis euglicémica, cetoacidosis diabética y anomalías en los niveles de glucosa(1,2,43).

A nivel neurológico puede causar alteraciones en el sentido del gusto y olfato, que se manifiesta con ageusia y anosmia. Otras alteraciones descritas incluyen cefalea, accidentes cerebrovasculares, alteraciones de la consciencia, convulsiones, encefalopatía, encefalitis, encefalopatía necrotizante hemorrágica aguda, síndrome de Guillain-Barré, entre otras. Del mismo modo también se han descrito manifestaciones oculares como la conjuntivitis (43).

A nivel dermatológico se han descrito lesiones acrales similares a pseudo sabañones, exantemas maculopapulares, vesiculares, urticariformes y vasculares similares a livedo o purpura, también se han descrito lesiones similares a eritema multiforme especialmente en niños (1,2,43).

Puede causar anomalías en el laboratorio como elevación de reactantes de fase aguda como la proteína C-reactiva, procalcitonina, velocidad de sedimentación globular, índice neutrófilo linfocito, índice plaqueta linfocito, lo que refleja el estado de inflamación sistémica causado por la tormenta de citoquinas. También puede causar alteraciones en la función hepática, cardíaca y renal (1,2,43).

### **Severidad por infección por sars-cov-2**

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud en su guía de manejo clínico del año 2021 la enfermedad por COVID-19 se puede clasificar de acuerdo a su severidad basada en manifestaciones clínicas, radiográficas y de laboratorio(1,2,47)

- Enfermedad Crítica por COVID-19: se define por la presencia de síndrome de distrés respiratorio (ARDS), sepsis, shock séptico, y otras condiciones que requieren terapia de soporte vital como ventilación mecánica o uso de vasopresores. A nivel imagenológico se pueden observar infiltrados pulmonares bilaterales consistentes con edema pulmonar.
- Enfermedad Severa por COVID-19: se define por la presencia de neumonía severa, la cual se caracteriza por Saturación de O<sub>2</sub><90%, frecuencia respiratoria>30 respiraciones/minuto en adultos y niños mayores de 5 años, y signos de distrés respiratorio severo como uso de musculatura accesoria e incapacidad para decir oraciones completas.
- Enfermedad no severa por COVID-19: se define por la ausencia de cualquier criterio que se incluya dentro de las definiciones de enfermedad severa y crítica por COVID-19.
- Enfermedad moderada por COVID-19: se define por la presencia de neumonía con signos clínicos como tos, fiebre, disnea y taquipnea, en ausencia de signos de neumonía severa. A nivel imagenológico se puede evidenciar complicaciones pulmonares.

- Enfermedad leve por COVID-19: Pacientes sintomáticos que cumplan la definición de caso de COVID-19 en ausencia de neumonía viral o hipoxia. Los síntomas incluyen fiebre, tos, fatiga, disnea, anorexia, mialgias, faringodinea, congestión nasal, cefalea, diarrea, náuseas, vómitos, anosmia, ageusia, entre otros. Las manifestaciones neurológicas pueden incluir agitación, debilidad, convulsiones, mareos, signos de un accidente cerebrovascular, alteraciones en el habla, visión, alteraciones sensitivas y alteraciones en el equilibrio.

Los factores de riesgo asociados a enfermedad severa por COVID-19 incluyen edad avanzada (mayores de 60 años), y la presencia de comorbilidades como diabetes mellitus, hipertensión, obesidad, cardiopatías, enfermedades pulmonares, enfermedad cerebrovascular, deterioro cognitivo, enfermedad renal crónica, inmunosupresión, neoplasias y el consumo de tabaco. También se incluye a las gestantes, la edad materna incrementada, diabetes gestacional y preeclampsia (47).

### **Reactantes de fase aguda**

Los reactantes de fase aguda (RFA) son un grupo heterogéneo de proteínas plasmáticas que se incrementan o disminuyen en respuesta estímulos inflamatorios como infección, trauma, trastornos autoinmunes y neoplasias. La respuesta es proporcional a la severidad de estímulo inflamatorio y esta mediada por citoquinas proinflamatorias como IL-6, IL-1, TNF-alfa, e INF-gamma, las cuales son secretadas por macrófagos, monocitos y células inflamatorias (6,48,49).

Los RFA son sintetizados principalmente en el hígado, aunque también pueden sintetizarse en otras células como macrófagos, células endoteliales, fibroblastos, adipocitos, entre otros. Estos se clasifican en positivos o negativos de acuerdo a si su concentración se incrementa o disminuye en respuesta a la inflamación. Los reactantes de fase aguda positivos incluyen a la proteína C-reactiva, ferritina, fibrinógeno, procalcitonina, hepcidina y amiloidea sérico A, mientras que los reactantes de fase aguda negativos incluyen a la albúmina, prealbúmina, proteína fijadora de retinol, transferrina y antitrombina (48,49).

La función de los reactantes de fase aguda es mantener la homeostasis a través de varios procesos como la activación de la coagulación, transporte de metabolitos, nutrientes y hormonas y defensa ante infecciones. Sin embargo, la elevación de estos puede causar manifestaciones clínicas como fiebre, anorexia, somnolencia, letargia, anemia de enfermedad crónica, amiloidosis y caquexia (48).

Los RFA son marcadores inflamatorios inespecíficos y tienen utilidad en varias patologías inflamatorias. La velocidad de sedimentación globular se eleva en condiciones de infección, inflamación, embarazo, enfermedades autoinmunes, mieloma múltiple y disminuye en condiciones como hipogamaglobulinemia, hipofibrinogenemia, entre otras. La procalcitonina sirve para guiar la respuesta al tratamiento antibiótico en pacientes con neumonía, también tiene utilidad para hacer la diferenciación entre una infección viral y bacteriana. Por su parte, la proteína C-reactiva tiene utilidad en la evaluación del riesgo cardiovascular y es un marcador muy sensible en la detección de estados inflamatorios (6,48,49).

### **Proteína C-reactiva**

La proteína C-Reactiva (PCR) fue descrita por primera vez por Tillett y Francis en 1930 en el suero de pacientes con neumonía por pneumococco, y se le denominó así debido a que esta reaccionaba contra el polisacárido C que conformaba la cápsula del *Streptococcus pneumoniae*, la principal bacteria causante de la neumonía bacteriana (48–50). La PCR es una proteína plasmática perteneciente al grupo de las pentraxinas, la cual se sintetiza en el hígado y cuyo nivel sérico se eleva en respuesta a estados inflamatorios agudos. Se produce en respuesta al incremento de citoquinas proinflamatorias, principalmente interleucina-6, por parte de neutrófilos y monocitos en el contexto de infección o inflamación como parte de la inmunidad innata (51,52).

La PCR tiene funciones proinflamatorias y anti-inflamatorias. Esta tiene diversas funciones como la eliminación de patógenos extraños y células apoptóticas, uniéndose a estructuras presentes en estas, como en el caso de la unión a polisacáridos bacterianos en un proceso dependiente de calcio, lo que activa el sistema de complemento por la vía clásica y activan las células fagocíticas, como los neutrófilos y monocitos, a través de la unión al receptor Fc gamma, lo que desencadena la producción de IgG, coordinando la respuesta efectora entre el

sistema inmune innato y adaptativo. Del mismo modo, la PCR puede disociarse en sitios de inflamación local y pasa de tener una estructura pentamérica a tener una estructura monomérica, la cual tiene actividad quimiotáctica en áreas de inflamación (48,50,52).

La PCR tiene un buen perfil como marcador inflamatorio puesto que sus niveles séricos hacen un pico rápidamente en situaciones de inflamación aguda, lo que refleja la naturaleza del estado inflamatorio subyacente, en contraste con los estados inflamatorios crónicos como las infecciones crónicas o las enfermedades autoinmunes donde esta puede permanecer elevada de manera persistente. Existen métodos que tienen alta sensibilidad para detectar niveles bajos de PCR (0-3 – 1.0 mg/dL) a través de la medición de la PCR ultrasensible y su uso está reservado para la determinación del riesgo en enfermedad cardiovascular y algunas infecciones leves como gingivitis, periodontitis, entre otras (50,51).

Esta prueba es sencilla de realizar, fácil de obtener, y de bajo costo, por lo que en los últimos años se ha aplicado su uso para evaluar la severidad y determinar el pronóstico de varias patologías tanto infecciosas como no infecciosas, dentro de las cuales destacan el síndrome coronario agudo, algunos tumores sólidos como el pancreático, pulmonar, hepatocelular y los cánceres urológicos; otras condiciones como el riesgo de resangrado en pacientes con hemorragia digestiva alta no variceal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica e infecciones dentro de las que se incluyen neumonía, meningitis, hepatitis C, dengue y malaria; riesgo de mortalidad hospitalaria, entre otros (51, 52, 53, 54).

Tras la pandemia que acontece al mundo, muchos estudios han demostrado la utilidad de la proteína C-reactiva para predecir la severidad de infección por SARS-CoV-2, así como otros marcadores (55,56). A la fecha la proteína C-reactiva parece una herramienta prometedora y de fácil acceso en los países subdesarrollados como en el caso de Perú, lo que podría tener gran impacto en la toma de decisiones a futuro en pacientes hospitalizados con enfermedad por COVID-19.

## **2.3 Hipótesis de investigación**

### **2.3.1. Hipótesis General**

La proteína C-reactiva tiene capacidad para predecir severidad de infección por SARS-CoV-2 en pacientes hospitalizados en el Centro Médico Naval durante el periodo enero-setiembre del 2021.

### **2.3.2. Hipótesis Específicas**

- Existe un punto de corte óptimo para los valores de proteína C-reactiva en pacientes con infección severa por SARS-CoV-2 hospitalizados en el Centro Médico Naval durante el periodo enero-setiembre en el año 2021
- Otros biomarcadores tienen utilidad pronóstica para determinar la severidad por infección por SARS-CoV-2 en pacientes hospitalizados en el Centro Médico Naval durante el periodo enero-setiembre en el año 2021
- La proteína C-reactiva presenta características operativas para el pronóstico en pacientes con infección severa por SARS-CoV-2 hospitalizados en el Centro Médico Naval durante el periodo enero-setiembre en el año 2021

## **CAPÍTULO III: METODOLOGÍA**

### **3.1 Diseño de estudio**

El presente estudio realizado es de tipo cuantitativo porque utilizará variables y obtendrá resultados objetivos que permitan ser generalizados para hacer inferencias; observacional porque no se realizará ninguna intervención sobre las variables de estudio, solo se observará el comportamiento de estas en los diferentes grupos de estudio, analítico porque se buscará establecer relación entre las variables de estudio; retrospectivo porque el estudio fue elaborado posterior a la recolección de datos durante el año 2021; transversal porque solo se realizará una sola medición de cada una de las variables; y de tipo prueba diagnóstica porque se procederá a reportar las características operativas como sensibilidad, especificidad para el mejor punto de corte de la variable proteína C-reactiva para predecir la severidad de infección por SARS-CoV-2.

### **3.2 Población**

La población de estudio estuvo conformada por pacientes adultos con el diagnóstico de COVID-19, obtenido por prueba molecular RT-PCR, que hayan sido hospitalizados en el Centro Médico Naval durante el periodo enero-setiembre del año 2021.

### **3.3 Muestra**

#### **3.3.1 Tamaño muestral**

Se realizó un cálculo de tamaño muestral para un estudio de tipo prueba diagnóstica empleando el software estadístico Epidat versión 4.2, para lo cual se tomaron las características operativas sensibilidad y especificidad de 86.36% y 70.3%, respectivamente; las cuales fueron tomadas del estudio de Ahnach M. et al. (10) estableciendo un nivel de confianza de 95% y una precisión absoluta del 5%, con lo cual se obtuvo un tamaño muestral de 503 pacientes, los cuales fueron divididos en 2 grupos de acuerdo a la severidad, el grupo de enfermedad severa por COVID-19 está conformado por 182 pacientes y el grupo de enfermedad no severa por COVID-19 está conformado por 321 pacientes.

### **3.3.2 Tipo de muestreo**

Se realizó un muestro probabilístico, de tipo aleatorio simple, unietápico y sin reposición, para lo cual se utilizó el paquete estadístico Epidat versión 4.2. La muestra total obtenida de 503 pacientes fue dividida en dos estratos, de acuerdo a la severidad de infección por SARS-CoV-2, un grupo de severidad y un grupo de no severidad.

### **3.3.3 Criterios de selección de la muestra**

#### **3.3.3.1 Criterios de inclusión**

- Pacientes adultos con el diagnóstico de COVID-19 que tengan edades mayores a 18 años.
- Pacientes con diagnóstico de COVID-19 confirmado con la prueba molecular (RT-PCR).
- Pacientes que cuenten con valores de proteína C-reactiva al ingreso
- Pacientes que cuenten con datos completos de las variables clínicas de interés para el estudio.

#### **3.3.3.2 Criterios de exclusión**

- Pacientes con historias clínicas incompletas o que carezcan de alguna de las variables de interés para el estudio.
- Pacientes con síndrome de distres respiratorio por otra causa diferente de COVID-19.

## **3.4 Variables del estudio**

### **Variables independientes**

- Proteína C-reactiva

### **Variable dependiente**

- Severidad por infección por COVID-19

### **Covariables**

- Variables demográficas
  - Sexo
  - Edad

- Variables epidemiológicas
  - Hipertensión arterial
  - Diabetes mellitus tipo 2
  - Enfermedad renal crónica
  - Cardiopatía isquémica
  - Hipotiroidismo
  - Enfermedad cerebrovascular
  - Tuberculosis
- Variables clínicas
  - Fiebre
  - Tos
  - Cefalea
  - Disnea
  - Faringodinea
  - Anosmia/ hiposmia
- Variables de laboratorio
  - Recuento de leucocitos
  - Recuento de plaquetas
  - Ferritina
  - Proteína C-reactiva
  - Fibrinógeno
  - Dímero D
  - Glucosa
  - Lactato deshidrogenasa
- Variables de pronóstico
  - Mortalidad

### 3.4.1 Definiciones conceptuales

**Severidad por COVID-19:** Incluye a los casos de enfermedad severa por COVID-19 y enfermedad crítica por COVID-19 según la clasificación de la OMS (47).

**Proteína C-reactiva:** proteína que forma parte de los reactantes de fase aguda que se eleva en suero en respuesta a situaciones de inflamación sistémica (50).

### 3.4.2 Operacionalización de variables

(Anexo 2)

## 3.5 Técnicas e instrumento de recolección de datos

Los datos del estudio fueron recolectados en una ficha que contiene todas las variables, las cuales fueron obtenidas de las historias clínicas de los pacientes con el diagnóstico de COVID-19 que estuvieron hospitalizados en el Centro Médico Naval durante el periodo enero-setiembre del año 2021.

Para el determinar la severidad de la infección por SARS-CoV-2 se utilizaron los criterios establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) los cuales se basan en variables clínicas y de laboratorio. Para determinar los niveles de proteína C-reactiva en suero se recolectaron los resultados obtenidos durante la admisión de los pacientes hospitalizados con el diagnóstico de COVID-19.

## 3.6 Procesamiento de datos y plan de análisis

Los datos obtenidos de cada una de las variables de estudio fueron ingresados a una base de datos en un documento de Excel, de donde posteriormente fueron trasladados al paquete estadístico SPSS versión 26, en donde se realizaron las pruebas estadísticas de acuerdo al diseño de estudio.

Se generaron estadísticos descriptivos para las variables sociodemográficas, edad, sexo, variables de comorbilidades, variables clínicas y variables de pronóstico para cada grupo de pacientes con y sin enfermedad severa por COVID-19.

Posteriormente se realizó la curva COR para obtener las características operacionales del punto de corte óptimo de la proteína C-reactiva para predecir

severidad por COVID-19, para lo que se empleará un modelo de regresión logística binario, y se reportará el área bajo la curva (AUC) con intervalos de confianza al 95%. Dicho punto de corte se tomó como referencia para predecir severidad, por lo que los pacientes con valores mayores o iguales serán considerados como positivos y pacientes con valores menores a dicho punto serán considerados como negativos.

Para la obtención de la sensibilidad, especificidad, precisión, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo se creó una tabla de contingencia de 2x2 utilizando el software estadístico de acceso libre MedCalc. Además, se calculó la razón de verosimilitud para la prueba diagnóstica y se realizó el normograma de Fagan para calcular la probabilidad post-prueba cuando la prueba era positiva y cuando esta era negativa.

### **3.7 Aspectos éticos de la investigación**

Se obtuvo el permiso por parte de la institución para poder tener acceso a las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de COVID-19 que estuvieron hospitalizados durante el periodo enero-setiembre del año 2021. Los datos del presente estudio fueron tomados de pacientes atendidos en el Centro Médico Naval Cirujano Mayor Santiago Távara (CMST).

Para obtener los permisos requeridos se presentó un documento a la Oficina de Investigación y Docencia del Centro Médico Naval, posteriormente, la carta de aprobación de la ejecución del proyecto fue incluida en la sección de anexos.

El presente manuscrito fue entregado al comité de ética del Centro Médico Naval para su evaluación, donde se dio garantía de que el presente estudio protege la confidencialidad, respeta los derechos y dignidad de los pacientes que participarán en el estudio. Los únicos datos que se tomaron para la realización del estudio fueron los que se encontraban en la ficha de recolección de datos (Anexo 3), no se tomaron datos personales de los pacientes seleccionados y se asignó un número para cada participante de modo que no se vulneró su privacidad.

La carta de aprobación se incluyó en la sección anexos (Anexo 7). El investigador no presentó ningún conflicto de interés que pudiera generar sesgos o alterar los resultados o la interpretación de estos. El protocolo de investigación fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Ricardo Palma, donde se

obtuvo una carta de aprobación (Anexo 6) con un código de aprobación **PG 129 – 021**.

### **3.8 Limitaciones de la investigación**

El presente estudio cuenta con limitaciones propias del diseño de estudio. Primero, se trata de un estudio unicéntrico, el cual se llevó a cabo en un establecimiento de salud, donde solo se evaluaron pacientes residentes en un área geográfica determinada, lo que podría afectar la validez externa del estudio, en el caso que se desee hacer una extrapolación de datos a otras poblaciones. Segundo, la recolección de datos se realizó de forma retrospectiva, lo que afecta la validez interna, principalmente en la generación de datos fiables por parte del investigador, ya que estos dependen del correcto llenado de las historias clínicas por parte del personal de salud. Tercero, al tratarse de un estudio transversal, solo se realizó la medición de las variables de estudio en un solo momento del estudio, por lo que no se puede establecer una relación de temporalidad entre las variables de estudio. Cuarto, la exacerbación de la enfermedad por COVID-19 es un proceso dinámico, que puede variar con el tiempo de hospitalización, por lo que sería recomendable la medición de las variables de interés más de una vez durante la estancia hospitalaria, para poder tener un reflejo más preciso de la realidad.

## CAPÍTULO IV: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 4.1 Resultados

Se evaluaron un total de 503 pacientes con COVID-19 en el estudio, de los cuales 182 (36,2%) fueron asignados en el grupo enfermedad severa mientras que los 321 restantes fueron asignados en el grupo enfermedad no severa (63,8%). Las características sociodemográficas, comorbilidades y características clínicas de los pacientes se encuentran resumidas en la **Tabla 1**.

**Tabla 1. Características sociodemográficas, comorbilidades y variables clínicas de los pacientes con COVID-19 hospitalizados durante el periodo enero – septiembre del año 2021 en el CEMENA**

	Todos los pacientes (n = 503)	Severidad =182)	(n No severidad (n=321)	p valor (*)
<b>Edad</b>				
≥ 60 años	160 (31,8%)	71 (39%)	89 (27,7%)	0,009
< 60 años	343 (68,2%)	111 (61%)	232 (72,3%)	
<b>Sexo</b>				
Masculino	386 (76,7%)	160 (87,9%)	226 (70,4%)	0,000
Femenino	117 (23,3%)	22 (12,1%)	95 (29,6%)	
<b>Comorbilidades</b>				
<i>Hipertensión arterial</i>	62 (12,3%)	44 (24,2%)	18 (5,6%)	0,000
<i>Diabetes Mellitus tipo 2</i>	77 (15,3%)	39 (21,4%)	38 (11,8%)	0,004
<i>Enfermedad Renal</i>				
<i>Crónica</i>	5 (1%)	1 (0,5%)	4 (1,2%)	0,658
<i>Cardiopatía Isquémica</i>	7 (1,4%)	5 (2,7%)	2 (0,6%)	0,105
<i>Hipotiroidismo</i>	19 (3,8%)	16 (8,8%)	3 (0,9%)	0,000
<i>Desorden</i>				
<i>Cerebrovascular</i>	6 (1,2%)	3 (1,6%)	3 (0,9%)	0,673
<i>Tuberculosis</i>	31 (6,2%)	15 (8,2%)	16 (5,0%)	0,144
<b>Características clínicas</b>				
<i>Fiebre</i>	397 (78,9%)	168 (92,3%)	229 (71,3%)	0,000

<i>Tos</i>	370 (73,6%)	141 (77,5%)	229 (71,3%)	0,134
<i>Cefalea</i>	49 (9,7%)	22 (12,1%)	27 (8,4%)	0,181
<i>Disnea</i>	308 (61,2%)	145 (79,7%)	163 (50,8%)	0,000
<i>Faringodinea</i>	90 (17,9%)	38 (20,9%)	52 (16,2%)	0,188
<i>Anosmia</i>	51 (10,1%)	24 (13,2%)	27 (8,4%)	0,088
<b>Grupo sanguíneo</b>				
<i>Grupo A</i>	77 (15,3%)	30 (16,5%)	47 (14,6%)	0,497
<i>Grupo B</i>	33 (6,6%)	9 (4,9%)	24 (7,5%)	
<i>Grupo O</i>	393 (78,1%)	143 (78,6%)	250 (77,9%)	
<i>Grupo ABO</i>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
<i>Factor Rh (+)</i>	477 (94,8%)	181 (99,5%)	296 (92,2%)	0,000
<b>Mortalidad</b>	39 (7,8%)	30 (16,5%)	9 (2,8%)	0,000

**Fuente: elaboración propia. (\*) p valor obtenido a partir de la prueba de Chi cuadrado de Pearson y prueba exacta de Fisher**

La mediana de la edad de los sujetos de estudio fue de 53 años, mientras que la moda fue de 44 años, las edades de los pacientes del estudio se encontraban dentro del rango de 20 y 84 años. La mayoría de los participantes del estudio fueron de sexo masculino (76,7%). La severidad de enfermedad fue mayor en el sexo masculino comparado con el femenino (87,9% vs 12,1%), con una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ( $p < 0,05$ ).

Aproximadamente el 41,2% de los pacientes presentó comorbilidades de algún tipo, dentro de las cuales se destacan diabetes mellitus tipo 2 (15,3%), hipertensión arterial (12,3%), enfermedad renal crónica (1%), cardiopatía isquémica (1,4%), hipotiroidismo (3,8%), desorden cerebrovascular (1,2%) y tuberculosis (6,2%). Las comorbilidades más frecuentes presentadas en el grupo que desarrolló enfermedad severa fueron hipertensión arterial (24,2%) y diabetes mellitus tipo 2 (21,4%). Dentro de las características clínicas reportadas se encuentran fiebre (78,9%), tos (73,6%), cefalea (9,7%), disnea (61,2%), faringodinea (17,9%) y anosmia (10,1%). De las cuales, la fiebre (92,3%), la disnea (79,7%) y la tos (77,5%) fueron los síntomas más frecuentemente reportados en el grupo de severidad.

El grupo sanguíneo más frecuentemente reportado fue el grupo O (78,1%) y el factor Rh positivo (94,8%), siendo el grupo más frecuente en el grupo que desarrolló enfermedad severa por COVID-19 el grupo O (78,6%) y el factor Rh positivo (99,5%). La mortalidad general fue de 7,8%, siendo esta mayor en los pacientes que desarrollaron enfermedad severa (16,5%)

Los hallazgos de laboratorio se encuentran resumidos en la **Tabla 2**. Debido a que las variables de laboratorio no presentaban una distribución normal, se calculó la mediana y el rango intercuartílico para estas variables, asimismo se aplicaron pruebas no paramétricas, de donde se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas para todas las variables entre los grupos severidad y no severidad. La mediana de la proteína C reactiva en el grupo severidad fue de 16,33 (RIQ = 16,30) mientras que en el grupo no severidad fue de 9,08 (RIQ = 8,80), ( $p = 0,000$ ).

**Tabla 2. Características de las variables de laboratorio de los pacientes con COVID-19 hospitalizados durante el periodo enero – septiembre del año 2021 en el CEMENA**

	Total (n = 503)	Severidad (n =182)	No severo (n=321)	p valor
<b><i>Recuento de leucocitos, mediana (RIQ) (<math>\times 10^3/uL</math>)</i></b>	7,28 (4,53)	8,42 (5,42)	6,80 (3,82)	0,000
<b><i>Recuento de plaquetas, mediana (RIQ) (conteo/uL)</i></b>	270 (169)	256 (158)	277 (157)	0,028
<b>Ferritina, mediana (RIQ) (ng/mL)</b>	833,5 (822)	1104 (585,5)	623,5 (581,1)	0,000
<b>Proteína C reactiva, mediana (RIQ) (mg/L)</b>	10,87 (9,96)	16,33 (16,30)	9,09 (8,80)	0,000
<b><i>Fibrinógeno, mediana (RIQ) (mg/dL)</i></b>	592 (227)	649,0 (289,9)	574,5 (192,3)	0,000
<b><i>Dímero D, mediana (RIQ) (mg/L)</i></b>	0,46 (0,35)	0,50 (0,46)	0,43 (0,30)	0,000

<b>Glucosa, mediana (RIQ)</b>				
<b>(mg/dL)</b>	107 (31)	115,0 (39)	100 (32)	0,001
<b>Lactato deshidrogenasa,</b>				
<b>mediana (RIQ) (UI/L)</b>	314 (214)	336,5 (205)	287 (213)	0,000

---

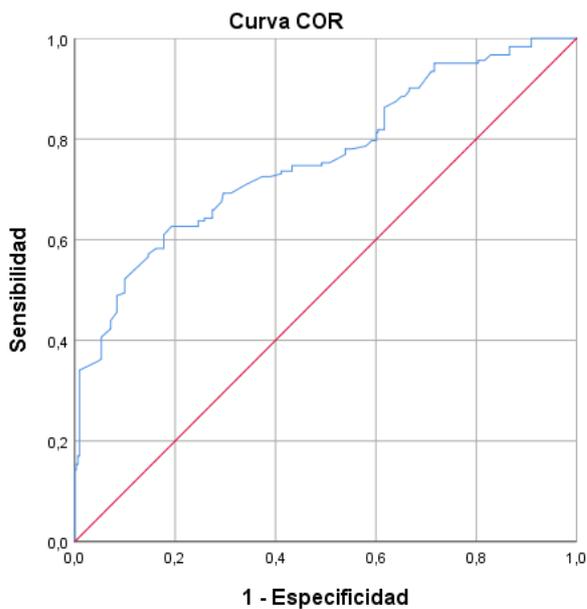
**Fuente: elaboración propia. (\*) p valor obtenido a partir de pruebas no paramétricas (U de Mann-Whitney y W de Wilcoxon)**

El análisis de la curva COR mostró un área bajo la curva (AUC) de 0,762 para los niveles de proteína C-reactiva para diagnóstico de enfermedad severa con intervalos de confianza al 95% de 0,716 – 0,807 y un p-valor = 0,000 (**Figura 1**). Se determinó un punto de corte óptimo para la variable proteína C-reactiva de 10,92 mg/L a partir del cual se realizó una tabla de contingencia (**Tabla 3**) donde se clasificó como positivos a aquellos que tengan valores iguales o mayores a 10,92 mg/L y negativos a aquellos que tengan valores menores a 10,92 mg/L; para comparar estos valores con la variable severidad por COVID-19 definida por la OMS. A través de esta tabla de contingencia se obtuvieron las características operativas con sus respectivos intervalos de confianza al 95%, los cuales fueron sensibilidad 70,88% (63,70% - 77,36%), especificidad 66,4% (60,58% - 71,21%), valor predictivo positivo 41,42% (37,16% - 45,81%), valor predictivo negativo 87,01% (84,05% - 89,49%) y precisión diagnóstica 67,27% (62,97% - 71,36%). Se obtuvo la probabilidad pre-prueba a partir de la prevalencia de enfermedad severa por COVID-19 en la población local la cual fue de 25,30%. Asimismo, se calculó la razón de verosimilitud positiva y negativa con sus respectivos intervalos de confianza, las cuales tenían los valores de 2,09 (1,75 – 2,50); y 0,44 (0,35 – 0,56), respectivamente. A partir de estos datos, se obtuvo la probabilidad post-prueba cuando la prueba era positiva o negativa con sus respectivos intervalos de confianza al 95%, para lo cual se empleó un normograma de Fagan, obteniéndose 41% (1,74 – 2,50) y 13% (0,33 – 0,58), respectivamente (**Figura 2**).

**Tabla 3. Tabla de contingencia de la variable proteína C reactiva y la variable severidad por enfermedad por COVID-19 en pacientes hospitalizados durante el periodo enero – septiembre del año 2021 en el CEMENA**

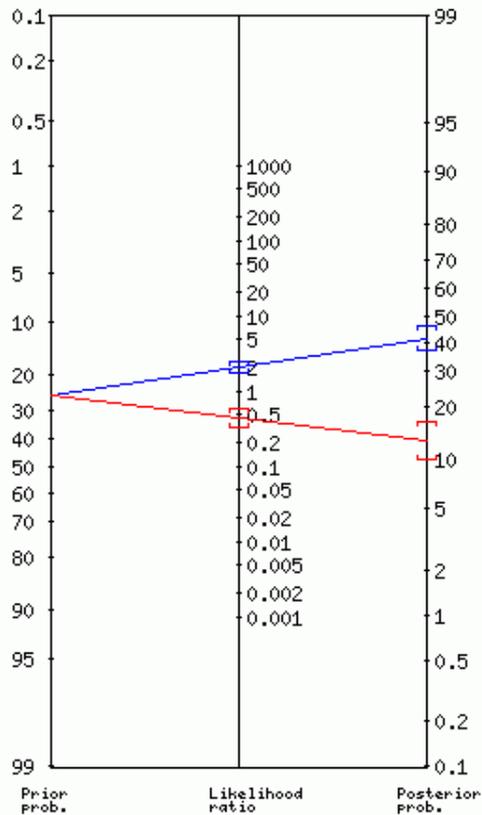
	Severidad ( n = 182)	No severidad ( n = 321)	Total n = 503
<b>Proteína C reactiva</b>			
≥ 10,92 mg/L	129	109	238
< 10,92 mg/L	53	212	265
	182	321	

**Fuente: elaboración propia**



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

**Figura 1. Curva COR para la variable proteína C reactiva como un predictor en el diagnóstico de enfermedad severa por COVID-19**



**Figura 2. Normograma de Fagan para la probabilidad post-prueba de la variable proteína C-reactiva. La línea azul indica la probabilidad post-prueba cuando la prueba es positiva. La línea roja indica la probabilidad post-prueba cuando la prueba es negativa.**

Se realizó un análisis bivariado a través de un modelo de regresión logística binaria donde se determinó que existía una asociación estadísticamente significativa entre las variables edad (OR crudo = 1,035; IC 95%: 1,020 – 1,049; p = 0,000), sexo (OR crudo = 3, 27; IC 95%: 0,197 – 0,543; p = 0,000), hipertensión arterial (OR crudo = 5,367; IC 95%: 2,993 - 9,626; p = 0,000), diabetes mellitus tipo 2 (OR crudo = 2,031; IC 95%: 1,244 – 3,315; p = 0,005), hipotiroidismo (OR crudo = 10,217; IC 95%: 2,935 - 35,565; p = 0,000), recuento de leucocitos (OR crudo = 1,093; IC 95%: 1,044 – 1,145; p = 0,000), ferritina (OR crudo = 1,001; IC 95%: 1,001 - 1,002; p = 0,000), proteína C reactiva (OR crudo = 4, 734; IC 95%: 3,191 - 7,023; p = 0,000), fibrinógeno (OR crudo = 1,003; IC 95%: 1,002 – 1,004; p = 0,000), dímero D (OR crudo = 2,613; IC 95%: 1,614 - 4,231; p = 0,000), glucosa (OR crudo = 1,006; IC 95%: 1,002 - 1,010; p = 0,003),

LDH (OR crudo = 1,001 IC95%: 1,000 - 1,002, p = 0,033) con la variable severidad de la enfermedad.

En el modelo ajustado se empleó un modelo de regresión logística múltiple donde se obtuvo una asociación estadísticamente significativa entre las variables sexo (OR ajustado = 0,329; IC 95%: 0,172 - 0,629; p = 0,001), hipertensión arterial (OR ajustado = 6,612; IC 95%: 3,072 – 14,230; p = 0,000), hipotiroidismo (OR ajustado = 4,899; IC 95%: 1,272 – 18,872; p = 0,021), ferritina (OR ajustado = 1,001; IC 95%: 1,001 - 1,002; p = 0,000) y proteína C reactiva (OR ajustado = 4,853; IC 95%: 2,987 - 7,886; p = 0,000) con la variable severidad de enfermedad, independientemente de las otras variables.

**Tabla 4. Análisis bivariado y multivariado del modelo de regresión logística para las variables asociadas con severidad por COVID-19 en los pacientes hospitalizados durante el periodo enero – septiembre del año 2021 en el CEMENA**

Variables	Bivariado		Multivariado	
	Odds ratio crudo (95% IC)	p valor	Odds ratio ajustado (95% IC)	p valor
<b>Edad</b>	1,035 (1,020 - 1,049)	0,000	0,997 (0,977 - 1,017)	0,773
<b>Sexo</b>	0,327 (0,197 - 0,543)	0,000	0,329 (0,172 - 0,629)	0,001
<b>Hipertensión arterial</b>	5,367 (2,993 - 9,626)	0,000	6,612 (3,072 - 14,230)	0,000
<b>Diabetes mellitus tipo 2</b>	2,031 (1,244 - 3,315)	0,005	1,338 (0,652 - 2,746)	0,428
<b>Hipotiroidismo</b>	10,217 (2,935 - 35,565)	0,000	4,899 (1,272 - 18,872)	0,021

<b>Recuento de leucocitos</b>	1,093 (1,044 - 1,145)	0,000	1,063 (1,000 - 1,130)	0,048
<b>Ferritina</b>	1,001 (1,001 - 1,002)	0,000	1,001 (1,001 - 1,002)	0,000
<b>Proteína C reactiva</b>	4,734 (3,191 - 7,023)	0,000	4,853 (2,987 - 7,886)	0,000
<b>Fibrinógeno</b>	1,003 (1,002 - 1,004)	0,000	1,000 (0,999 - 1,002)	0,644
<b>Dímero -D</b>	2,613 (1,614 - 4,231)	0,000	1,513 (0,794 - 2,883)	0,208
<b>Glucosa</b>	1,006 (1,002 - 1,010)	0,003	1,000 (0,995 - 1,005)	0,929
<b>LDH</b>	1,001 (1,000 - 1,002)	0,033	1,000 (0,999 - 1,001)	0,854

**Fuente: elaboración propia**

## 4.2 Discusión

El presente estudio demostró la asociación entre la proteína C-reactiva y la severidad de infección por SARS-CoV-2 en un modelo ajustado (OR ajustado = 4,853; IC 95%: 2,987 - 7,886;  $p = 0,000$ ), los hallazgos indicaron que los pacientes con niveles de proteína C-reactiva mayores o iguales de 10,92 mg/L tenían mayor probabilidad de desarrollar enfermedad severa. Se determinó un área bajo la curva (AUC) de 0,762. Además, se calcularon las características operativas para ese punto de corte con unos valores adecuados de sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo, negativo y precisión diagnóstica con sus respectivos intervalos de confianza al 95%, los cuales fueron 70,88% (63,70% - 77,36%), 66,4% (60,58% - 71,21%), 41,42% (37,16% - 45,81%), 87,01% (84,05% - 89,49%) y 67,27% (62,97% - 71,36%), respectivamente. Estos hallazgos fueron consistentes con los resultados obtenidos por Ahnach et al. que establecieron un punto de corte de 10 mg/L para la variable proteína C reactiva con una sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo de

86,36%, 70,3%, 55,88% y 92,21%, respectivamente (10). De modo similar, Chen et al obtuvo un punto de corte para la proteína C reactiva de 11,47 mg/L (IC 95%: 1,41 – 21,52,  $p = 0,029$ ) para la diferenciación entre enfermedad leve y enfermedad moderada por COVID-19 indicada a través de los grados de severidad en tomografía computarizada (57). Sin embargo, Chen et al. determinó un punto de corte de 23,40 mg/L (IC 95%: 3,36 – 43,45;  $p = 0,025$ ) para diferenciar enfermedad moderada de enfermedad severa, obteniéndose un AUC = 0,898 (IC 95%: 0,835 – 0,962;  $p = 0,001$ ). Un detalle crucial que podría explicar esta diferencia es la medición de la variable severidad realizada en el estudio de Chen et al, que evaluó la variable severidad a utilizando una escala tomográfica, a diferencia de nuestro estudio que no tomó en cuenta esa variable debido a que no todos los pacientes de la muestra recolectada contaban con una tomografía computarizada.

Un meta análisis realizado por Huang et al. que revisó 13 estudios demostró que los niveles elevados de proteína C reactiva estaban asociados con un riesgo incrementado de enfermedad severa por COVID-19 (RR: 1.41; IC 95%: 1.14 - 1.74;  $p = 0.002$ ;  $I^2$ : 93%). Asimismo, se encontraron diferentes puntos de corte entre los diferentes estudios que se incluyeron. Sin embargo, el análisis agrupado encontró un punto de corte óptimo mayor o igual a 10 mg/L para proteína C reactiva con una sensibilidad, especificidad, razón de verosimilitud positiva y razón de verosimilitud negativa de 51%, 88%, 4.1 y 0.5, respectivamente. La curva COR demostró un área bajo la curva (AUC) de 0.84 (0,80 – 0,87). Los resultados de este meta análisis son consistentes con los del presente estudio (58).

Tras analizar los diversos estudios, se encontró una amplia variabilidad en los puntos de corte reportados de proteína C reactiva para predecir severidad por infección de SARS-CoV-2. Sadeghi-Haddad-Zavareh M. et al. determinó que los pacientes con COVID-19 con valores mayores o iguales a 64,75 mg/L tenían mayor probabilidad de desarrollar enfermedad severa con un área bajo la curva (AUC) de 0.706 y características operativas adecuadas, tales como sensibilidad: 71.32%, especificidad: 60%, VPP: 78.11, VPN: 50.55, LR+: 0.48, LR-: 1.76, asimismo se determinó una asociación estadísticamente significativa (OR: 3.826; 95% CI: 1.166–12.560;  $P=0.027$ ) (59). De modo similar Wang et al. encontró un punto de corte para el valor de proteína C reactiva de 26,9 mg/L para el

diagnóstico de exacerbación de enfermedad por COVID-19, con una sensibilidad y especificidad de 81,3% y 79,3%, respectivamente (8). Asimismo, se encontró un área bajo la curva de 0,844 (IC 95%: 0,761 – 0,926; p valor < 0,001). Shang et al. encontró un punto de corte óptimo para niveles de PCR mayores o iguales a 38,55 mg/L a partir de los cuales se podía predecir el desarrollo de enfermedad severa por COVID-19, con un área bajo la curva (AUC) para niveles de 0.734, con una sensibilidad: 0.548, especificidad: 0.826 e índice de Youden: 0.374,  $p < 0.001$  (11).

Una revisión sistemática realizada por Yitbarek et al. donde se revisó un total de 20 estudios encontró diferentes puntos de corte de la variable proteína C reactiva para la diferenciación entre enfermedad severa por COVID-19 que oscilaban entre 1,46 y 115 mg/L (60). Estas diferencias podrían explicarse debido a diferencias en el instrumento de medición y el momento durante la hospitalización en el que se realizó la medición. De manera similar, los niveles de proteína C reactiva pueden ser afectados por varios factores dentro de los se encuentran la edad, el sexo, el peso, el consumo de tabaco, los niveles de lípidos, presión arterial, función hepática, la presencia de una infección concomitante, entre otras (52,58). Por otro lado, se ha reportado que los niveles de proteína C reactiva se elevan en infecciones virales, bacterianas y por parásitos, como en el caso de la infección por el virus del dengue, malaria e infecciones bacterianas (57,61–63).

El análisis multivariado demostró una asociación estadísticamente significativa entre la ferritina y la severidad por enfermedad (OR = 1,001; IC95%: 1,001 - 1,002; p valor = 0,000) en un modelo ajustado para las variables edad, sexo, hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, hipotiroidismo, recuento de leucocitos, ferritina, proteína C reactiva, fibrinógeno, dimero D, glucosa y lactato deshidrogenasa.

Estos resultados son similares a los reportados por Hou et al. donde a través de un modelo de regresión logística multivariado determinó una asociación entre los niveles de ferritina y la severidad de enfermedad por COVID-19. (OR =1,0006, IC 95%: 1,0001 – 1,0010; p = 0,206) (64). De modo similar, en el meta análisis de Cheng Linlin et al. donde se revisó un total de 18 estudios, se encontró que los niveles de ferritina se encontraban elevados significativamente en pacientes con enfermedad severa por COVID-19 en comparación con los que no

desarrollaron enfermedad severa (diferencia de medias ponderadas: 397,77; IC 95% 306,51 – 489,02;  $p < 0,001$ ,  $I^2 = 80,6\%$ ) (65). Otro meta análisis realizado por Huang et al. también apoyó este resultado, donde se evidenció que niveles elevados de ferritina se encontraban asociados de manera independiente con un mal pronóstico en pacientes con infección por SARS-CoV-2 determinado por las variables ARDS, enfermedad severa por COVID-19 y mortalidad (Diferencia de medias: 0,90, IC 95%: 0,64 – 1,15;  $p < 0.0001$ ;  $I^2: 76\%$ ) (58). Varios estudios han demostrado la utilidad de la ferritina en la predicción de la severidad, exacerbación de enfermedad y mortalidad en pacientes diagnóstico de COVID-19 (58,65,66).

La elevación de la ferritina en pacientes con enfermedad severa por COVID-19 ocurre como consecuencia de la tormenta de citoquinas provocada por la infección del virus, lo que produce que los hepatocitos, macrófagos y células de Kupffer liberen ferritina a la circulación. Además, los niveles muy elevados de ferritina deben ser monitorizados en pacientes con COVID-19 atendidos en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) debido a que la hiperferritinemia es un criterio diagnóstico para linfocitosis hemofagocítica secundaria a la infección por SARS-CoV-2, una condición caracterizada por una respuesta inmunológica desregulada que puede llevar a falla multiorgánica y es potencialmente mortal y que ha sido reportada en pacientes con enfermedad crítica por COVID-19, y cuya detección temprana es crucial en su pronóstico (66,67).

El modelo ajustado también encontró una asociación estadísticamente significativa entre la severidad de enfermedad y las variables hipertensión arterial (OR = 6,612; IC 95%: 3,072 - 14,230;  $p = 0,000$ ), hipotiroidismo (OR = 4,899; IC 95%: 1,272 - 18,872;  $p = 0,021$ ), y sexo (OR = 0,329; IC 95%: 0,172 - 0,629;  $p = 0,001$ ) independientemente de las otras variables incluidas en el modelo. Estos resultados son consistentes con los reportados en el estudio de Radwan NM et al. donde se evidenció una asociación estadísticamente significativa entre la severidad de enfermedad por COVID-19 y las variables sexo masculino (OR = 1.60, IC 95% = 1.05 - 2.43), hipertensión arterial (OR = 2.05, IC 95% = 1.56 - 2.70) y diabetes mellitus (OR=2.46, IC 95% = 1.53 - 3.96) (68). Sin embargo, en el presente estudio no se encontró asociación entre la severidad de enfermedad

y diabetes mellitus tipo 2 en el modelo ajustado (OR = 1,338; IC 95%: 0,652 - 2,746; p valor = 0,428).

De modo similar a lo encontrado en el presente estudio, el estudio de Xu J. et al mostró una asociación entre hipotiroidismo y la severidad de enfermedad por COVID-19 (OR = 4.78, 95 % CI: 1.59–14.36, P = 0.005). La explicación de este hallazgo subyace en que las hormonas tiroideas tienen un rol en la regulación de la inmunidad innata, la cual se relaciona con la respuesta ante las infecciones virales, de modo que una alteración en la función tiroidea podría conllevar a una desregulación de la respuesta inmune innata y producir una elevación de citoquinas proinflamatorias, así como elevar al recuento de neutrófilos, fenómenos que se relacionan con la enfermedad severa por COVID-19 (69,70). Además, las anomalías tiroideas pueden causar una desregulación del sistema renina angiotensina aldosterona e incrementar la expresión del receptor ACE2 (70).

Por otro lado, es necesario mencionar que existe una relación bidireccional entre estas dos variables pues se ha reportado una alta expresión del receptor ACE 2 en tejido tiroideo en comparación con otros tejidos, y varios estudios han demostrado que la infección por SARS-CoV-2 puede producir lesión en la tiroides como resultado de sobreactivación del sistema inmune del huésped con subsecuente destrucción de linfocitos (69,70).

Además, en el análisis multivariado no se encontró asociación entre la severidad de enfermedad y las variables recuento de leucocitos, fibrinógeno, dímero D, glucosa y lactato deshidrogenasa. La explicación de esto podría subyacer en un posible sesgo de confusión debido a la presencia de variables que puedan influir en los niveles de estas variables.

Estudios previos han establecido una asociación entre la hiperglicemia y la infección por SARS-CoV-2, esto debido a que las células beta de los islotes pancreáticos expresan el receptor ACE-2. Se ha demostrado que la infección por el virus causa lesión pancreática en respuesta a la tormenta de citoquinas, lo que conlleva a alteraciones en la secreción de insulina y subsecuente hiperglicemia. Además, la glicación del receptor ACE-2 expresado en el páncreas favorece la unión y la entrada del virus a las células beta del páncreas (71–73). Sin embargo, el presente estudio no encontró una asociación significativa en el análisis

multivariado, lo que podría deberse a la baja frecuencia de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (15,3%) en los sujetos de estudio.

Varios estudios han demostrado la capacidad predictiva del dímero D para determinar el pronóstico y mortalidad en pacientes con diagnóstico de COVID-19 (74,75). Esto apoya la premisa de que la infección por SARS-CoV-2 produce daño endotelial y promueve un estado protrombótico y proinflamatorio que favorece la formación de trombos en la microcirculación, que pueden conllevar a complicaciones como tromboembolismo venoso y coagulación intravascular diseminada, las cuales son condiciones potencialmente mortales (74–76).

Aunque en el análisis bivariado se encontró asociación entre el dímero D y la severidad de enfermedad por COVID-19 (OR crudo = 2,613; IC 95%: 1,614 - 4,231; p valor = 0,000), en el análisis multivariado no se evidenció una asociación significativa OR ajustado = 1,032; IC95%: 0,476 - 2,238; p valor = 0,937). En el estudio de Zhou et al ( ) el análisis bivariado mostró valores promedio similares entre el grupo de exacerbación de la enfermedad y el grupo no exacerbación de la enfermedad (0,29 vs 0,28); y no mostró una asociación significativa entre ambos grupos (p = 0,922). Asimismo, en el análisis multivariado tampoco se encontró una asociación entre la variable dímero D y la progresión de la enfermedad por COVID-19 (OR = 0,576; IC 95%: 0,000 – 155505,426; p valor = 0,916); estos hallazgos son similares a los encontrados en el presente estudio.

Una explicación de este hallazgo es que en la muestra obtenida eran pocos los pacientes que presentaban comorbilidades que pudieran conllevar a complicaciones como la presencia de trombosis venosa o eventos isquémicos agudos. Además, se desconocía si alguno de los pacientes de la muestra utilizaba algún anticoagulante o si se administraron anticoagulantes durante su hospitalización. Por otro lado, existen factores que pueden modificar los niveles de dímero D como la edad, el embarazo, el consumo de tabaco, y la presencia de comorbilidades como fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca congestiva, asma, artritis reumatoide, cáncer, hepatopatías y nefropatías, estas variables no fueron incluidas en el estudio (77). De modo similar, existe la posibilidad de que los pacientes del grupo enfermedad no severa tengan otras patologías que eleven el dímero D.

De manera similar a lo reportado en estudio previos los casos severos de COVID-19 ocurrieron en pacientes adultos del sexo masculino (87,9%) y con

presencia de comorbilidades (67,4%) como hipertensión arterial (24,2%) y diabetes mellitus (21,4%), lo cual fue consistente con lo encontrado en el estudio. No se reportaron otras comorbilidades que podrían ser importantes e influir en la severidad de la enfermedad como la presencia de asma, EPOC, bronquiectasias, infecciones bacterianas sobreagregadas durante la hospitalización, falla renal, cáncer. A diferencia de otros estudios, se encontró que la mayoría de los casos severos se presentó en pacientes con edades menores de 60 años. Si bien se han reportado que la edad avanzada es un factor de riesgo para la severidad de infección por SARS-CoV-2, este hallazgo refleja la capacidad del virus para causar enfermedad severa incluso en población de adultos jóvenes (78).

Finalmente, varios estudios de alta evidencia han demostrado que la infección severa por SARS-CoV-2 desencadena una tormenta de citoquinas que se caracteriza por una activación desregulada del sistema inmune que conlleva a una hiperactivación de células inflamatorias y a una elevación sostenida de citoquinas proinflamatorias que tienen la potencialidad de producir falla multiorgánica y muerte, siendo los órganos más afectados los pulmones (45,79). Debido a esto, se ha estudiado la utilidad de los biomarcadores en la determinación de enfermedad severa por COVID-19, siendo los más estudiados la proteína C-reactiva, la ferritina y el dímero D, y se han demostrado resultados prometedores. Los hallazgos del presente estudio podrían ser de extrema importancia sobre todo en países subdesarrollados donde las herramientas diagnósticas como tomografía computarizada son de difícil acceso en establecimientos de primer nivel. Además, una detección temprana de casos severos podría optimizar el manejo en pacientes que lo requieran y de esta manera mejorar el pronóstico (1,79).

## **CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

### **5.1. CONCLUSIONES**

- La proteína C-reactiva es un biomarcador que ha mostrado tener utilidad en el diagnóstico de severidad de enfermedad por COVID-19. Los hallazgos del presente estudio apoyan el uso a diario de los niveles de proteína C-reactiva para facilitar la estratificación de riesgo y el pronóstico en pacientes hospitalizados por infección por SARS-CoV-2.

- Se determinó la probabilidad post prueba cuando la prueba es positiva y cuando la prueba es negativa para los niveles de proteína C reactiva para el diagnóstico de enfermedad severa por COVID-19.
- Se evidenció una asociación estadísticamente significativa entre los niveles de ferritina y la severidad de infección por SARS-CoV-2.

## 5.2. RECOMENDACIONES

- Se recomienda realizar estudios a futuro empleando un tamaño muestral mayor al del presente estudio.
- Del mismo modo, hacen falta más estudios de tipo prueba diagnóstica realizados en la población peruana donde se compare la utilidad de la proteína C-reativa con otros biomarcadores inflamatorios.
- Además, sería de suma importancia la realización de más de una medición de los niveles de proteína C-reativa en pacientes con infección por SARS-CoV-2 para estudiar los cambios dinámicos en las diferentes fases de la enfermedad, así como su utilidad en la predicción de enfermedad severa.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Machhi J, Herskovitz J, Senan AM, Dutta D, Nath B, Oleynikov MD, et al. The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections. *J Neuroimmune Pharmacol.* 21 de julio de 2020;1-28.
2. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [citado 5 de noviembre de 2021]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
3. Weekly epidemiological update on COVID-19 - 28 September 2021 [Internet]. [citado 5 de noviembre de 2021]. Disponible en:

<https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---28-september-2021>

4. Covid 19 en el Perú - Ministerio del Salud [Internet]. [citado 5 de noviembre de 2021]. Disponible en: [https://covid19.minsa.gob.pe/sala\\_situacional.asp](https://covid19.minsa.gob.pe/sala_situacional.asp)
5. Mahat RK, Panda S, Rathore V, Swain S, Yadav L, Sah SP. The dynamics of inflammatory markers in coronavirus disease-2019 (COVID-19) patients: A systematic review and meta-analysis. *Clin Epidemiol Glob Health*. 2021;11:100727.
6. Markanday A. Acute Phase Reactants in Infections: Evidence-Based Review and a Guide for Clinicians. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 1 de septiembre de 2015 [citado 5 de noviembre de 2021];2(3). Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofv098>
7. Ahmed MS, Jadhav AB, Hassan A, Meng QH. Acute Phase Reactants as Novel Predictors of Cardiovascular Disease. *ISRN Inflamm*. 6 de mayo de 2012;2012:953461.
8. Wang G, Wu C, Zhang Q, Wu F, Yu B, Lv J, et al. C-Reactive Protein Level May Predict the Risk of COVID-19 Aggravation. *Open Forum Infect Dis*. 29 de abril de 2020;7(5):ofaa153.
9. C-Reactive Protein as a Prognostic Indicator in COVID-19 Patients [Internet]. [citado 5 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/ipid/2021/5557582/>
10. Ahnach M, Zbiri S, Nejjari S, Ousti F, Elkettani C. C-reactive protein as an early predictor of COVID-19 severity. *J Med Biochem*. 2 de octubre de 2020;39(4):500-7.
11. Shang W, Dong J, Ren Y, Tian M, Li W, Hu J, et al. The value of clinical parameters in predicting the severity of COVID-19. *J Med Virol*. 2 de junio de 2020;10.1002/jmv.26031.
12. Deng Y, Liu W, Liu K, Fang YY, Shang J, Zhou L, et al. Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 in Wuhan, China: a retrospective study. *Chin Med J (Engl)*. 5 de junio de 2020;133(11):1261-7.
13. Stringer D, Braude P, Myint PK, Evans L, Collins JT, Verduri A, et al. The role of C-reactive protein as a prognostic marker in COVID-19. *Int J Epidemiol*. 3 de marzo de 2021;50(2):420-9.
14. Liu F, Li L, Xu M, Wu J, Luo D, Zhu Y, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol*. junio de 2020;127:104370.
15. Sharifpour M, Rangaraju S, Liu M, Alabyad D, Nahab FB, Creel-Bulos CM, et al. C-Reactive protein as a prognostic indicator in hospitalized patients with COVID-19. *PLOS ONE*. 20 de noviembre de 2020;15(11):e0242400.

16. Wang H, Xing Y, Yao X, Li Y, Huang J, Tang J, et al. Retrospective Study of Clinical Features of COVID-19 in Inpatients and Their Association with Disease Severity. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* 21 de diciembre de 2020;26:e927674-1-e927674-9.
17. Sahu BR, Kampa RK, Padhi A, Panda AK. C-reactive protein: A promising biomarker for poor prognosis in COVID-19 infection. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* octubre de 2020;509:91-4.
18. Li J, He X, Yuan Yuan, Zhang W, Li X, Zhang Y, et al. Meta-analysis investigating the relationship between clinical features, outcomes, and severity of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) pneumonia. *Am J Infect Control.* enero de 2021;49(1):82-9.
19. Karakoyun I, Colak A, Turken M, Altin Z, Arslan FD, Iyilikci V, et al. Diagnostic utility of C-reactive protein to albumin ratio as an early warning sign in hospitalized severe COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol.* febrero de 2021;91:107285.
20. Zeng F, Huang Y, Guo Y, Yin M, Chen X, Xiao L, et al. Association of inflammatory markers with the severity of COVID-19: A meta-analysis. *Int J Infect Dis.* julio de 2020;96:467-74.
21. Sayit AT, Elmali M, Deveci A, Gedikli O. Relationship between acute phase reactants and prognosis in patients with or without COVID-19 pneumonia. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* 63:e51.
22. Wei YY, Wang RR, Zhang DW, Tu YH, Chen CS, Ji S, et al. Risk factors for severe COVID-19: Evidence from 167 hospitalized patients in Anhui, China. *J Infect.* julio de 2020;81(1):e89-92.
23. Vaquero-Roncero LM, Sánchez-Barrado E, Escobar-Macias D, Arribas-Pérez P, González de Castro R, González-Porras JR, et al. Proteína C reactiva y escala SOFA: una simple escala como factor predictivo temprano de la necesidad de cuidados críticos en los pacientes con neumonía causada por COVID-19 en España. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* noviembre de 2021;68(9):513-22.
24. Herold T, Jurinovic V, Arnreich C, Lipworth BJ, Hellmuth JC, von Bergwelt-Baildon M, et al. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *J Allergy Clin Immunol.* julio de 2020;146(1):128-136.e4.
25. Wang L. C-reactive protein levels in the early stage of COVID-19. *Med Mal Infect.* junio de 2020;50(4):332-4.
26. Lozano Y, Palacios EV, Lozano Y, Palacios EV. Factores asociados a la hospitalización de pacientes con COVID-19 en la Unidad de Cuidados Intensivos de una clínica en 2020. *Horiz Méd Lima [Internet].* enero de 2021 [citado 5 de noviembre de 2021];21(1). Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1727-558X2021000100008&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1727-558X2021000100008&lng=es&nrm=iso&tlng=es)

27. Acosta G, Escobar G, Bernaola G, Alfaro J, Taype W, Marcos C, et al. Caracterización de pacientes con COVID-19 grave atendidos en un hospital de referencia nacional del Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. abril de 2020;37(2):253-8.
28. Mejia F, Medina C, Cornejo E, Morello E, Vasquez S, Alave J, et al. Características clínicas y factores asociados a mortalidad en pacientes adultos hospitalizados por COVID-19 en un hospital público de Lima, Perú. 2020.
29. Rapid Risk Assessment: Cluster of pneumonia cases caused by a novel coronavirus, Wuhan, China, 2020 [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. 2020 [citado 7 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-risk-assessment-cluster-pneumonia-cases-caused-novel-coronavirus-wuhan>
30. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 20 de febrero de 2020;382(8):727-33.
31. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. marzo de 2021;19(3):141-54.
32. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. abril de 2020;5(4):536-44.
33. Epidemiology and pathobiology of SARS-CoV-2 (COVID-19) in comparison with SARS, MERS: An updated overview of current knowledge and future perspectives - ScienceDirect [Internet]. [citado 5 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213398420302645?via%3Dihub>
34. Wang C, Wang Z, Wang G, Lau JYN, Zhang K, Li W. COVID-19 in early 2021: current status and looking forward. *Signal Transduct Target Ther*. 8 de marzo de 2021;6(1):1-14.
35. Prévost J, Finzi A. The great escape? SARS-CoV-2 variants evading neutralizing responses. *Cell Host Microbe*. 10 de marzo de 2021;29(3):322-4.
36. Vasireddy D, Vanaparthi R, Mohan G, Malayala SV, Atluri P. Review of COVID-19 Variants and COVID-19 Vaccine Efficacy: What the Clinician Should Know? *J Clin Med Res*. junio de 2021;13(6):317-25.
37. Gómez CE, Perdiguero B, Esteban M. Emerging SARS-CoV-2 Variants and Impact in Global Vaccination Programs against SARS-CoV-2/COVID-19. *Vaccines*. marzo de 2021;9(3):243.
38. Fontanet A, Autran B, Lina B, Kieny MP, Karim SSA, Sridhar D. SARS-CoV-2 variants and ending the COVID-19 pandemic. *The Lancet*. 13 de marzo de 2021;397(10278):952-4.

39. Holmes EC, Goldstein SA, Rasmussen AL, Robertson DL, Crits-Christoph A, Wertheim JO, et al. The origins of SARS-CoV-2: A critical review. *Cell*. 16 de septiembre de 2021;184(19):4848-56.
40. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med*. abril de 2020;26(4):450-2.
41. Global aspects of viral glycosylation | *Glycobiology* | Oxford Academic [Internet]. [citado 5 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://academic.oup.com/glycob/article/28/7/443/4951691>
42. Morens DM, Breman JG, Calisher CH, Doherty PC, Hahn BH, Keusch GT, et al. The Origin of COVID-19 and Why It Matters. *Am J Trop Med Hyg*. septiembre de 2020;103(3):955-9.
43. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med*. julio de 2020;26(7):1017-32.
44. Nishiga M, Wang DW, Han Y, Lewis DB, Wu JC. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol*. septiembre de 2020;17(9):543-58.
45. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. *N Engl J Med*. 3 de diciembre de 2020;383(23):2255-73.
46. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 17 de diciembre de 2020;383(25):2451-60.
47. COVID-19 Clinical management: living guidance [Internet]. [citado 5 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>
48. Gulhar R, Ashraf MA, Jialal I. Physiology, Acute Phase Reactants. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [citado 5 de noviembre de 2021]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519570/>
49. Khalil RH, Al-Humadi N. Types of acute phase reactants and their importance in vaccination. *Biomed Rep*. abril de 2020;12(4):143-52.
50. Nehring SM, Goyal A, Bansal P, Patel BC. C Reactive Protein. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [citado 7 de noviembre de 2021]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441843/>
51. Kaur M. C-reactive protein: A prognostic indicator. *Int J Appl Basic Med Res*. 4 de enero de 2017;7(2):83.
52. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front Immunol*. 13 de abril de 2018;9:754.

53. McFadyen JD, Kiefer J, Braig D, Loseff-Silver J, Potempa LA, Eisenhardt SU, et al. Dissociation of C-Reactive Protein Localizes and Amplifies Inflammation: Evidence for a Direct Biological Role of C-Reactive Protein and Its Conformational Changes. *Front Immunol.* 12 de junio de 2018;9:1351.
54. Verma S, Szmitko PE, Ridker PM. C-reactive protein comes of age. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* enero de 2005;2(1):29-36.
55. Hariyanto TI, Japar KV, Kwenandar F, Damay V, Siregar JI, Lugito NPH, et al. Inflammatory and hematologic markers as predictors of severe outcomes in COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med.* marzo de 2021;41:110-9.
56. Fazal M. C-Reactive Protein a Promising Biomarker of COVID-19 Severity. *Korean J Clin Lab Sci.* 30 de septiembre de 2021;53(3):201-7.
57. Chen W, Zheng KI, Liu S, Yan Z, Xu C, Qiao Z. Plasma CRP level is positively associated with the severity of COVID-19. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 15 de mayo de 2020;19(1):18.
58. Huang I, Pranata R, Lim MA, Oehadian A, Alisjahbana B. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis.* 2 de julio de 2020;14:1753466620937175.
59. Sadeghi-Haddad-Zavareh M, Bayani M, Shokri M, Ebrahimpour S, Babazadeh A, Mehraeen R, et al. C-Reactive Protein as a Prognostic Indicator in COVID-19 Patients. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 29 de abril de 2021;2021:e5557582.
60. Yitbarek GY, Walle Ayehu G, Asnakew S, Ayele FY, Bariso Gare M, Mulu AT, et al. The role of C-reactive protein in predicting the severity of COVID-19 disease: A systematic review. *SAGE Open Med.* 11 de octubre de 2021;9:20503121211050756.
61. Escadafal C, Incardona S, Fernandez-Carballo BL, Dittrich S. The good and the bad: using C reactive protein to distinguish bacterial from non-bacterial infection among febrile patients in low-resource settings. *BMJ Glob Health.* 27 de mayo de 2020;5(5):e002396.
62. Vuong NL, Lam PK, Ming DKY, Duyen HTL, Nguyen NM, Tam DTH, et al. Combination of inflammatory and vascular markers in the febrile phase of dengue is associated with more severe outcomes. *eLife.* 10:e67460.
63. Hohenthal U, Hurme S, Helenius H, Heiro M, Meurman O, Nikoskelainen J, et al. Utility of C-reactive protein in assessing the disease severity and complications of community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* noviembre de 2009;15(11):1026-32.
64. Hou H, Zhang B, Huang H, Luo Y, Wu S, Tang G, et al. Using IL-2R/lymphocytes for predicting the clinical progression of patients with COVID-19. *Clin Exp Immunol.* 2020;201(1):76-84.

65. Cheng L, Li H, Li L, Liu C, Yan S, Chen H, et al. Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Lab Anal.* 2020;34(10):e23618.
66. Bolondi G, Russo E, Gamberini E, Circelli A, Meca MCC, Brogi E, et al. Iron metabolism and lymphocyte characterisation during Covid-19 infection in ICU patients: an observational cohort study. *World J Emerg Surg WJES.* 30 de junio de 2020;15(1):41.
67. Yang K, Xing M you, Jiang L yu, Cai Y ping, Yang L li, Xie N na, et al. Infection-associated Hemophagocytic Syndrome in Critically Ill Patients with COVID-19. *Curr Med Sci.* 2021;41(1):39-45.
68. Radwan NM, Mahmoud NE, Alfaifi AH, Alabdulkareem KI. Comorbidities and severity of coronavirus disease 2019 patients. *Saudi Med J.* noviembre de 2020;41(11):1165-74.
69. Xu J, Li Y, Xia Q, Shi Q. Association between Thyroid Disease and Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection: A Meta-Analysis. *Iran J Public Health.* agosto de 2021;50(8):1517-25.
70. Damara FA, Muchamad GR, Ikhsani R, Hendro, Syafiyah AH, Bashari MH. Thyroid disease and hypothyroidism are associated with poor COVID-19 outcomes: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr.* 2021;15(6):102312.
71. Al-kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Alblihed M, Guerreiro SG, Cruz-Martins N, Batiha GES. COVID-19 in Relation to Hyperglycemia and Diabetes Mellitus. *Front Cardiovasc Med.* 20 de mayo de 2021;8:644095.
72. Chen J, Wu C, Wang X, Yu J, Sun Z. The Impact of COVID-19 on Blood Glucose: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol.* 5 de octubre de 2020;11:574541.
73. Zhang W, Li C, Xu Y, He B, Hu M, Cao G, et al. Hyperglycemia and Correlated High Levels of Inflammation Have a Positive Relationship with the Severity of Coronavirus Disease 2019. *Mediators Inflamm.* 18 de marzo de 2021;2021:8812304.
74. Paliogiannis P, Mangoni AA, Dettori P, Nasrallah GK, Pintus G, Zinellu A. D-Dimer Concentrations and COVID-19 Severity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Public Health.* 4 de agosto de 2020;8:432.
75. Nasif WA, El-Moursy Ali AS, Hasan Mukhtar M, Alhuzali AMH, Yahya Alnashri YA, Ahmed Gadah ZI, et al. Elucidating the Correlation of D-Dimer Levels with COVID-19 Severity: A Scoping Review. *Anemia.* 8 de marzo de 2022;2022:9104209.
76. Zhou Y, Zhang Z, Tian J, Xiong S. Risk factors associated with disease progression in a cohort of patients infected with the 2019 novel coronavirus. *Ann Palliat Med.* marzo de 2020;9(2):42836-42436.

77. Bounds EJ, Kok SJ. D Dimer. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citado 4 de junio de 2022]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431064/>
78. Sharma J, Rajput R, Bhatia M, Arora P, Sood V. Clinical Predictors of COVID-19 Severity and Mortality: A Perspective. *Front Cell Infect Microbiol.* 25 de octubre de 2021;11:674277.
79. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant.* mayo de 2020;39(5):405-7.

## ANEXOS

### ANEXO N°1. ACTA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS



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

---

#### ACTA DE APROBACIÓN DE PROYECTO DE TESIS

Los miembros que firman la presente acta en relación al Proyecto de Tesis **“UTILIDAD PREDICTIVA DE LA PROTEINA C REACTIVA EN LA SEVERIDAD DE INFECCIÓN POR SARS-COV2 EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL CENTRO MÉDICO NAVAL DURANTE EL PERIODO ENERO-SETIEMBRE DEL AÑO 2021”** presentado por el Sr. Joseph Alburqueque Melgarejo identificado con DNI 76750190 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 VERÓNICA ELIANA RUBÍN**  
**DE CELIS MASSA**  
**ASESOR DE TESIS**

---

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

SURCO, 07 DE NOVIEMBRE DE 2021

## ANEXO N°2. CARTA DE COMPROMISO DEL ASESOR DE TESIS



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA  
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
Manuel Huamán Guerrero

---

Instituto de Investigaciones de Ciencias Biomédicas  
Oficina de Grados y Títulos  
Formamos seres para una cultura de paz

### Carta de Compromiso del Asesor de Tesis

Por la presente carta acepto el compromiso para desempeñarme como asesor de Tesis del estudiante de Medicina Humana, Sr. Joseph Alburquerque Melgarejo 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,

---

DRA VERONICA ELIANA RUBIN DE CELIS MASSA

Lima, 07 de noviembre de 2021

# ANEXO N°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° 2719-2021-FMH-D

Lima, 28 de diciembre de 2021

Señor  
**JOSEPH ALBURQUEQUE MELGAREJO**  
Presente. -

### ASUNTO: Aprobación del Proyecto de Tesis

De mi consideración:

Me dirijo a usted para hacer de su conocimiento que el Proyecto de Tesis "UTILIDAD PREDICTIVA DE LA PROTEINA C REACTIVA EN LA SEVERIDAD DE INFECCIÓN POR SARS-COV2 EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL CENTRO MÉDICO NAVAL DURANTE EL PERIODO ENERO-SETIEMBRE DEL AÑO 2021", 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 miércoles 01 de diciembre de 2021.

Por lo tanto, queda usted expedito 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.

*"Formamos seres humanos para una cultura de Paz"*

Av. Benavides 5440 - Urb. Las Gardenias - Surco  
6010

Central 708-0000 / Anexo:

Lima 33 - Perú / [www.urp.edu.pe/medicina](http://www.urp.edu.pe/medicina)

# ANEXO N°4 CARTA DE ACEPTACIÓN DE EJECUCIÓN DE LA TESIS POR LA SEDE HOSPITALARIA CON APROBACION POR EL COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACIÓN



PERÚ

Ministerio  
de Defensa

Marina de Guerra  
del Perú

Dirección del Centro  
Médico Naval "CMST"

"DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES"  
"AÑO DEL FORTALECIMIENTO DE LA SOBERANÍA NACIONAL"

Bellavista, 21 ENE 2022

Oficio N° 550 /54

Doctor  
Jhony DE LA CRUZ Vargas  
Director del Instituto de Investigación en ciencias Biomédicas de la Universidad  
Ricardo Palma  
Av. Benavides N° 5440 Urb. Las gardenias  
Correo e-mail jhony.delacruz@urp.edu.pe / joseph.a.m\_3@hotmail.com  
Teléfono N° 970922864 / 979862474  
Surco. -

Asunto: Aprobación de Proyecto de Investigación

Tengo el agrado de dirigirme a Ud. para expresarle mi cordial saludo y en relación a su solicitud S/N, de fecha 11 de noviembre del 2021, hacer de su conocimiento que esta Dirección, autoriza y aprueba el proyecto de Investigación presentado por el estudiante Joseph ALBURQUEQUE Melgarejo, titulado:

"UTILIDAD PREDICTIVA DE LA PROTEINA C REACTIVA EN LA SEVERIDAD DE INFECCIÓN POR SARS-COV2 EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL CENTRO MEDICO NAVAL DURANTE EL PERIODO ENERO – SETIEMBRE DEL AÑO 2021"

Asimismo, el proyecto de investigación fue evaluado y revisado por el Presidente del Comité Institucional de Ética en Investigación y el Jefe de la división de investigación de este establecimiento de salud.

Hago propicia la oportunidad para expresarles los sentimientos de mi mayor consideración y deferente estima.

Atentamente



Contralmirante SN (MC)  
Sergio MOLINA Espejo

Director del Centro Médico Naval  
Cirujano Mayor Santiago Távora"

Av. Venezuela Cdra. 26 S/N Bellavista-Callao  
Central 207 1600 Anexo 4116  
Email: [dicemena.secretaria@marina.pe](mailto:dicemena.secretaria@marina.pe)

Siempre  
con el pueblo

## ANEXO N°5 ACTA DE APROBACIÓN DEL BORRADOR DE TESIS



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

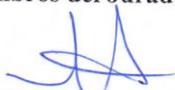
FORMAMOS SERES HUMANOS PARA UNA CULTURA DE PAZ

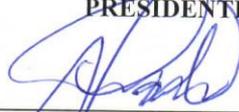
### ACTA DE APROBACIÓN DEL BORRADOR DE TESIS

Los abajo firmantes, director/asesor y miembros del Jurado de la Tesis titulada "UTILIDAD PREDICTIVA DE LA PROTEINA C REACTIVA EN LA SEVERIDAD DE INFECCIÓN POR SARS-COV2 EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL CENTRO MÉDICO NAVAL DURANTE EL PERIODO ENERO-SETIEMBRE DEL AÑO 2021" que presenta el Señor JOSEPH ALBURQUEQUE MELGAREJO para optar el Título Profesional de Médico Cirujano, 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:

  
\_\_\_\_\_  
Dr. Jhony De la Cruz Vargas  
PRESIDENTE

  
\_\_\_\_\_  
Mg. Eugenio Américo Palomino Portilla  
MIEMBRO

  
\_\_\_\_\_  
Mc. Dante Manuel Quiñones Laveriano  
MIEMBRO

  
-----  
Dr. Jhony A. De La Cruz Vargas  
Director de TESIS

  
\_\_\_\_\_  
Dra. Verónica Eliana Rubin de Celis Massa  
Asesor de Tesis

## ANEXO N°6 REPORTE DE ORIGINALIDAD DEL TURNITIN

UTILIDAD PREDICTIVA DE LA PROTEINA C REACTIVA EN LA SEVERIDAD DE INFECCIÓN POR SARS-COV2 EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL CENTRO MÉDICO NAVAL DURANTE EL PERIODO ENERO-SETIEMBRE DEL AÑO 2021

### INFORME DE ORIGINALIDAD

6%

INDICE DE SIMILITUD

6%

FUENTES DE INTERNET

1%

PUBLICACIONES

1%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

### FUENTES PRIMARIAS

1

[repositorio.urp.edu.pe](https://repositorio.urp.edu.pe)

Fuente de Internet

2%

2

[revistanefrologia.org](https://revistanefrologia.org)

Fuente de Internet

1%

3

[repositorio.unesum.edu.ec](https://repositorio.unesum.edu.ec)

Fuente de Internet

1%

4

[hdl.handle.net](https://hdl.handle.net)

Fuente de Internet

1%

5

[repositorio.unap.edu.pe](https://repositorio.unap.edu.pe)

Fuente de Internet

1%

6

[medicos.news](https://medicos.news)

Fuente de Internet

1%

7

[idoc.pub](https://idoc.pub)

Fuente de Internet

1%

## ANEXO N°7 CERTIFICADO DE ASISTENCIA AL CURSO TALLER

COMITÉ DE ETICA DE INVESTIGACION  
FACULTAD DE MEDICINA "MANUEL HUAMAN GUERRERO"  
UNIVERSIDAD RICARDO PALMA



### CONSTANCIA

El Presidente del Comité de Etica de Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Ricardo Palma deja constancia de que el proyecto de investigación :

**Título: "UTILIDAD PREDICTIVA DE LA PROTEINA C REACTIVA EN LA SEVERIDAD DE INFECCIÓN POR SARS-COV2 EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL CENTRO MÉDICO NAVAL DURANTE EL PERIODO ENERO-SETIEMBRE DEL AÑO 2021".**

Investigador:

**JOSEPH ALBURQUEQUE MELGAREJO**

Código del Comité: **PG 129 - 021**

Ha sido revisado y evaluado por los miembros del Comité que presido, concluyendo que le corresponde la categoría REVISIÓN EXPEDITA por un período de 1 año.

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

Lima, 05 de Diciembre del 2021

Dra. Sonia Indacochea Cáceda  
Presidente del Comité de Etica de Investigación

## ANEXO N°8 MATRIZ DE CONSISTENCIA

PROBLEMAS	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	VARIABLES	DISEÑO METODOLÓGICO	TÉCNICAS E INSTRUMENTACIÓN
<b>PROBLEMA GENERAL</b>	<b>OBJETIVO GENERAL</b>	<b>HIPÓTESIS GENERAL</b>	<b>Dependiente</b>	Estudio de tipo cuantitativo, observacional, analítico, retrospectivo, transversal, de tipo prueba diagnóstica.	Ficha de recolección de datos, historias clínicas de los pacientes con el diagnóstico de COVID-19
¿Es la proteína C-reactiva un marcador pronóstico para predecir la severidad de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes hospitalizados en el centro médico naval durante el periodo enero-setiembre en el año 2021?	Determinar la capacidad de la proteína C-reactiva para predecir severidad de infección por SARS-CoV-2 en pacientes hospitalizados en el centro médico naval durante el periodo enero-setiembre en el año 2021	La proteína C-reactiva tiene capacidad para predecir severidad de infección por SARS-CoV-2 en pacientes hospitalizados en el centro médico naval durante el periodo enero-setiembre en el año 2021	Severidad por infección por COVID-19		
<b>PROBLEMAS ESPECÍFICOS</b>	<b>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b>	<b>HIPÓTESIS ESPECÍFICAS</b>	<b>Independiente</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>¿Cuál es el punto de corte para los valores de proteína C-reactiva en pacientes con infección severa por SARS-CoV-2 hospitalizados en el centro médico naval durante el periodo enero-setiembre en el año 2021?</li> <li>¿Cuál es la utilidad pronóstica de otros biomarcadores para</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Determinar un punto de corte óptimo para los valores de proteína C-reactiva en pacientes con infección severa por SARS-CoV-2 hospitalizados en el centro médico naval durante el periodo enero-setiembre en el año 2021</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Existe un punto de corte óptimo para los valores de proteína C-reactiva en pacientes con infección severa por SARS-CoV-2 hospitalizados en el centro médico naval durante el periodo enero-setiembre en el año 2021</li> <li>Otros biomarcadores tienen utilidad pronóstica para determinar la severidad por infección por</li> </ul>	Proteína C-reactiva		

<p>determinar la severidad por infección por SARS-CoV-2 en pacientes hospitalizados en el centro médico naval durante el periodo enero-setiembre en el año 2021?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ¿Cuáles son las características operativas de la proteína C-reactiva para el pronóstico en pacientes con infección severa por SARS-CoV-2 hospitalizados en el centro médico naval durante el periodo enero-setiembre en el año 2021?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluar la utilidad pronóstica de otros biomarcadores para determinar la severidad por infección por SARS-CoV-2 en pacientes hospitalizados en el centro médico naval durante el periodo enero-setiembre en el año 2021</li> <li>• Determinar las características operativas de la proteína C-reactiva para el pronóstico en pacientes con infección severa por SARS-CoV-2 hospitalizados en el centro médico naval durante el periodo enero-setiembre en el año 2021</li> </ul>	<p>SARS-CoV-2 en pacientes hospitalizados en el centro médico naval durante el periodo enero-setiembre en el año 2021</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La proteína C-reactiva presenta características operativas para el pronóstico en pacientes con infección severa por SARS-CoV-2 hospitalizados en el centro médico naval durante el periodo enero-setiembre en el año 2021</li> </ul>			
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	--

## ANEXO N°9. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición operacional	Naturaleza	Valores tomados	Nivel de medición	Unidad de medida / categorías	Instrumento recolección	Fuente de información
Proteína C-reactiva	Concentración sérica de proteína C-reactiva en mg/dL	cuantitativa	continua	razón	mg/dL	Ficha de recolección de datos	Historia clínica
Severidad por infección por COVID-19	Incluye enfermedad severa por COVID-19 y enfermedad crítica por COVID-19 de acuerdo a la definición de la OMS	cuantitativa	dicotómica	nominal	0 = severidad 1 = no severidad	Ficha de recolección de datos	Historia clínica
Sexo	Distinción biológica de acuerdo a genitales	cuantitativa	dicotómica	nominal	0 = masculino 1 = femenino	Ficha de recolección de datos	Historia clínica
Edad	Años cumplidos	cuantitativa	continua	razón	años	Ficha de recolección de datos	Historia clínica
Hipertensión arterial	PA>140/90 en más de 2 oportunidades	cuantitativa	dicotómica	nominal	0 = ausente 1= presente	Ficha de recolección de datos	Historia clínica
Diabetes mellitus tipo 2	Glucosa >200 mg/dL en más de 2 oportunidades	cuantitativa	dicotómica	nominal	0 = ausente 1= presente	Ficha de recolección de datos	Historia clínica
Enfermedad renal crónica	Criterios de la KDIGO TFG<30 por mas de 3 meses	cuantitativa	dicotómica	nominal	0 = ausente 1= presente	Ficha de recolección de datos	Historia clínica
Cardiopatía isquémica	Alteración en la perfusion miocárdica	cuantitativa	dicotómica	nominal	0 = ausente 1= presente	Ficha de recolección de datos	Historia clínica
Hipotiroidismo	Niveles de hormonas tiroideas T3 y T4 libre por debajo del valor normal y niveles de TSH por encima del valor normal	cuantitativa	dicotómica	nominal	0 = ausente 1= presente	Ficha de recolección de datos	Historia clínica

Enfermedad cerebrovascular	Alteración en la perfusión del tejido cerebral	cualitativa	dicotómica	nominal	0 = ausente 1 = presente	Ficha de recolección de datos	Historia clínica
Tuberculosis	Infección por mycobacterium tuberculosis	cualitativa	dicotómica	nominal	0 = ausente 1 = presente	Ficha de recolección de datos	Historia clínica
Fiebre	Temperatura >38°C	cualitativa	dicotómica	nominal	0 = ausente 1 = presente	Ficha de recolección de datos	Historia clínica
Tos	Acción de toser en presencia o ausencia de producción de esputo	cualitativa	dicotómica	nominal	0 = ausente 1 = presente	Ficha de recolección de datos	Historia clínica
Cefalea	Dolor de cabeza percibido por el paciente	cualitativa	dicotómica	nominal	0 = ausente 1 = presente	Ficha de recolección de datos	Historia clínica
Disnea	Dificultad para respirar	cualitativa	dicotómica	nominal	0 = ausente 1 = presente	Ficha de recolección de datos	Historia clínica
Faringodinea	Dolor de garganta	cualitativa	dicotómica	nominal	0 = ausente 1 = presente	Ficha de recolección de datos	Historia clínica
Anosmia/hiposmia	Disminución en la capacidad para percibir los olores	cualitativa	dicotómica	nominal	0 = ausente 1 = presente	Ficha de recolección de datos	Historia clínica
Recuento de leucocitos	Cantidad de leucocitos por microlitro de sangre	cuantitativa	continua	razón	Células por microlitro	Ficha de recolección de datos	Historia clínica
Recuento de plaquetas	Cantidad de plaquetas por microlitro de sangre	cuantitativa	continua	razón	Células por microlitro	Ficha de recolección de datos	Historia clínica
Ferritina	Concentración de albumina en mg por litro de sangre	cuantitativa	continua	razón	ng/mL	Ficha de recolección de datos	Historia clínica
Fibrinógeno	Concentración de fibrinógeno en la sangre	cuantitativa	continua	razón	mg/dL	Ficha de recolección de datos	Historia clínica
Dimero D	Concentración de dímero D en la sangre	cuantitativa	continua	razón	mg/L	Ficha de recolección de datos	Historia clínica
Glucosa	Concentración de glucosa en la sangre	cuantitativa	continua	razón	mg/dL	Ficha de recolección de datos	Historia clínica

Lactato deshidrogenasa	Concentración de lactato deshidrogenasa en la sangre	cuantitativa	continua	razón	UI/L	Ficha de recolección de datos	Historia clínica
Mortalidad	Fallecimiento por COVID-19	cualitativa	dicotómica	nominal	0 = Si 1 = No	Ficha de recolección de datos	Historia clínica

## ANEXO N°10. FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS O INSTRUMENTOS UTILIZADOS

Número de participante

Sexo

Edad

Severidad

Variables de comorbilidades

- Hipertensión arterial
- Diabetes mellitus tipo 2
- Enfermedad renal crónica
- Cardiopatía isquémica
- Hipotiroidismo
- Enfermedad cerebrovascular
- Tuberculosis

Variables clínicas

- Fiebre
- Tos
- Cefalea
- Disnea
- Faringodinea
- Anosmia/hiposmia

Variables de laboratorio

- Recuento de leucocitos
- Recuento de plaquetas
- Ferritina
- Proteína C-reactiva
- Fibrinógeno
- Dímero D
- Glucosa
- Lactato deshidrogenasa

Variables de pronóstico

- Mortalidad

# ANEXO N°11. BASES DE DATOS (SPSS)

Base de datos oficial.sav [ConjuntoDatos1] - IBM SPSS Statistics Editor de datos

Archivo Editar Ver Datos Transformar Analizar Gráficos Utilidades Ampliaciones Ventana Ayuda

Visible: 32 de 32 variables

	SEVERIDAD	SEXO	EDAD	HIPERTENSION	DM2	ERC	CARDIOPATIA	HIPOTIRIDISMO	DCV	TBC	FIEBRE	TOS	CEFALEA	DISNEA	FARINGODINEA
1	Severo	Masculino	44	No	No	No	No	No	No	No	Si	No	No	Si	No
2	Severo	Masculino	41	Si	No	No	No	No	No	No	Si	No	Si	No	No
3	Severo	Femenino	43	No	No	No	No	No	No	No	Si	Si	No	Si	No
4	No severo	Femenino	22	No	No	No	No	No	No	Si	Si	Si	Si	No	No
5	Severo	Masculino	49	No	No	No	No	No	No	No	Si	No	No	Si	No
6	Severo	Masculino	64	Si	Si	No	No	No	No	No	Si	Si	No	No	No
7	Severo	Masculino	71	Si	No	No	No	No	No	No	Si	No	Si	Si	Si
8	Severo	Masculino	37	No	No	No	No	Si	No	No	Si	Si	No	Si	Si
9	Severo	Masculino	53	Si	Si	No	No	No	No	No	Si	Si	No	Si	No
10	Severo	Masculino	32	No	No	No	No	No	No	Si	Si	Si	No	Si	No
11	Severo	Masculino	45	No	No	No	No	No	No	No	Si	Si	No	Si	No
12	No severo	Masculino	44	No	No	No	No	No	No	No	Si	Si	No	Si	No
13	Severo	Masculino	60	No	No	No	No	No	No	No	Si	Si	No	No	No
14	Severo	Masculino	61	Si	Si	No	No	No	No	No	Si	Si	No	Si	No
15	Severo	Masculino	56	No	No	No	No	No	No	No	Si	Si	No	Si	No
16	Severo	Masculino	53	Si	No	No	No	No	No	No	Si	Si	No	Si	No
17	Severo	Masculino	64	No	No	No	No	No	No	No	Si	Si	No	Si	No
18	Severo	Masculino	56	No	No	No	No	No	No	No	Si	Si	No	No	No
19	Severo	Masculino	69	No	Si	No	No	No	No	No	Si	Si	No	No	No
20	No severo	Masculino	59	No	No	No	No	No	No	No	Si	Si	Si	No	No
21	Severo	Masculino	69	No	Si	No	No	Si	No	No	No	Si	No	Si	No
22	Severo	Masculino	58	Si	Si	No	No	No	No	No	Si	Si	No	Si	Si

Vista de datos Vista de variables

IBM SPSS Statistics Processor está listo Unicode:ON

Base de datos oficial.sav [ConjuntoDatos1] - IBM SPSS Statistics Editor de datos

Archivo Editar Ver Datos Transformar Analizar Gráficos Utilidades Ampliaciones Ventana Ayuda

Visible: 32 de 32 variables

12: DM2 0

	SEVERIDAD	SEXO	EDAD	HIPERTENSION	DM2	ERC	CARDIOPATIA	HIPOTIRIDISMO	DCV	TBC	FIEBRE	TOS	CEFALEA	DISNEA	FARINGODINEA
484	No severo	Femenino	65	No	No	No	No	No	No	No	Si	Si	No	No	No
485	No severo	Femenino	32	No	No	No	No	No	No	No	Si	Si	No	Si	No
486	No severo	Masculino	59	No	No	No	No	No	No	No	No	Si	No	Si	No
487	No severo	Masculino	48	No	No	No	No	No	No	No	Si	Si	No	No	No
488	No severo	Femenino	66	No	Si	No	No	No	No	No	Si	Si	No	Si	No
489	No severo	Masculino	36	No	No	No	No	No	No	No	No	Si	No	No	Si
490	No severo	Masculino	34	No	No	No	No	No	No	No	Si	No	No	Si	No
491	No severo	Femenino	40	No	No	No	No	No	No	No	Si	Si	No	Si	No
492	No severo	Masculino	36	No	No	No	No	No	No	No	Si	No	Si	No	No
493	No severo	Femenino	65	No	No	No	No	No	No	No	Si	Si	No	No	No
494	No severo	Masculino	55	No	No	No	No	No	No	No	Si	Si	No	Si	No
495	No severo	Masculino	56	No	No	No	No	No	No	No	No	Si	No	Si	No
496	No severo	Masculino	56	No	No	No	No	No	No	No	Si	Si	No	Si	Si
497	No severo	Femenino	61	No	No	No	No	No	No	No	Si	Si	No	Si	No
498	No severo	Masculino	69	No	Si	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Si
499	No severo	Femenino	32	No	No	No	No	No	No	No	Si	Si	No	Si	No
500	No severo	Masculino	59	No	No	No	No	No	No	No	No	Si	No	Si	No
501	No severo	Masculino	48	No	No	No	No	No	No	No	Si	Si	No	No	No
502	No severo	Femenino	66	No	Si	No	No	No	No	No	Si	Si	No	Si	No
503	No severo	Masculino	36	No	No	No	No	No	No	No	No	Si	No	No	Si
504															
505															

Vista de datos Vista de variables

IBM SPSS Statistics Processor está listo Unicode:ON

## **LISTA DE TABLAS**

**Tabla 1. Características sociodemográficas, comorbilidades y variables clínicas de los pacientes con COVID-19 hospitalizados durante el periodo enero – septiembre del año 2021 en el CEMENA**

**Tabla 2. Características de las variables de laboratorio de los pacientes con COVID-19 hospitalizados durante el periodo enero – septiembre del año 2021 en el CEMENA**

**Tabla 3. Tabla de contingencia de la variable proteína C reactiva y la variable severidad por enfermedad por COVID-19 en pacientes hospitalizados durante el periodo enero – septiembre del año 2021 en el CEMENA**

**Tabla 4. Análisis bivariado y multivariado del modelo de regresión logística para las variables asociadas con severidad por COVID-19 en los pacientes hospitalizados durante el periodo enero – septiembre del año 2021 en el CEMENA**

## **LISTA DE GRAFICOS**

**Figura 1. Curva COR para la variable proteína C reactiva como un predictor en el diagnóstico de enfermedad severa por COVID-19**

**Figura 2. Normograma de Fagan para la probabilidad post-prueba de la variable proteína C-reactiva. La línea azul indica la probabilidad post-prueba cuando la prueba es positiva. La línea roja indica la probabilidad post-prueba cuando la prueba es negativa.**