



**Universidad
Norbert Wiener**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
Escuela Académico Profesional de Tecnología Médica**

Tesis

“Alteración de marcadores bioquímicos en pacientes hospitalizados
por covid-19 en la institución de salud privada SUIZA LAB desde junio
del 2020 a junio del 2021”

Para optar el Título Profesional de:

Licenciada en Tecnología Médica en Laboratorio Clínico y Anatomía

Patológica

Presentado por:

Bach. Melgarejo Cobian, Melissa

ASESOR: Mg. SALDAÑA OREJÓN, ITALO MOISÉS

CODIGO ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2389-7984>

LIMA – PERÚ

2022

 Universidad Norbert Wiener	DECLARACIÓN JURADA DE AUTORIA Y DE ORIGINALIDAD DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN		
	CÓDIGO: UPNW-GRA-FOR-033	VERSIÓN: 01 REVISIÓN: 01	FECHA: 08/11/2022

Yo, Melissa Melgarejo Cobian egresado de la Facultad de Ciencias de la Salud y Escuela Académica Profesional de Tecnología Médica en Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica de la Universidad privada Norbert Wiener declaro que el trabajo académico “Alteración de marcadores bioquímicos en pacientes hospitalizados por COVID-19 en la institución de salud privada Suiza Lab desde junio del 2020 a junio del 2021” Asesorado por el docente: Mg. Saldaña Orejón, Italo Moisés DNI 10042008 ORCID <https://orcid.org/0000-0003-2389-7984> tiene un índice de similitud de (10) (Diez) % con código oid:14912:215617977 verificable en el reporte de originalidad del software Turnitin.

Así mismo:

1. Se ha mencionado todas las fuentes utilizadas, identificando correctamente las citas textuales o paráfrasis provenientes de otras fuentes.
2. No he utilizado ninguna otra fuente distinta de aquella señalada en el trabajo.
3. Se autoriza que el trabajo puede ser revisado en búsqueda de plagios.
4. El porcentaje señalado es el mismo que arrojó al momento de indexar, grabar o hacer el depósito en el turnitin de la universidad y,
5. Asumimos la responsabilidad que corresponda ante cualquier falsedad, ocultamiento u omisión en la información aportada, por lo cual nos sometemos a lo dispuesto en las normas del reglamento vigente de la universidad.



.....
 Firma de autor 1

Nombres y apellidos del Egresado Melissa Melgarejo Cobian
 DNI: 73872244



.....
 Firma

Nombres y apellidos del Asesor Italo Moisés Saldaña Orejón
 DNI: 10042008

Lima, 27 de Mayo de 2023.

TESIS

“ALTERACIÓN DE MARCADORES BIOQUÍMICOS EN PACIENTES
HOSPITALIZADOS POR COVID-19 EN LA INSTITUCIÓN DE SALUD PRIVADA
SUIZA LAB DESDE JUNIO DEL 2020 A JUNIO DEL 2021”

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN

SALUD, ENFERMEDAD Y AMBIENTE

ASESOR

Mg. ÍTALO MOISÉS SALDAÑA OREJÓN

CÓDIGO ORCID: 0000-0003-2389-7984

Dedicatoria

A mi madre y ángel Mercedes Cobian Barreto, quien fue y será siempre mi mayor motivación, A mi hermana Kelly por su apoyo incondicional en todo momento y a Eren mi perrito, quien fue mi soporte emocional durante todo este tiempo.

Agradecimiento

Gracias Dra. Claudia Villoslado por darme la oportunidad de ser parte de su equipo de trabajo y por haber contribuido en mi formación. También a la Dra. Claudia Gianoli Keller Gerenta General de Suiza Lab, por permitirme desarrollar mi trabajo de investigación en su laboratorio.

RESUMEN

Objetivo: Determinar la prevalencia de alteración marcadores bioquímicos en pacientes hospitalizados por COVID-19 en la institución de salud privada Suiza Lab desde junio del 2020 a junio del 2021. **Métodos:** Estudio transversal que analizó 380 informes laboratoriales de pacientes hospitalizados por la COVID-19. Se realizó descripción de la data en general, así como también, según el sexo y la edad. **Resultados:** Se encontraron valores alterados, con mayor frecuencia, para valores altos de glucosa (85.1%), PCR (96%), TGO (59.2%), TGP (65.1%), ferritina (100%), y Dímero D (82.6%). Los varones tuvieron mayores prevalencias de valores altos de TGO (62.6% vs. 48.2%), y TGP (68.7% vs. 53.7%); y una menor prevalencia tanto de valores bajos (13.8% vs. 41.6%) como altos de creatinina (12.7% vs. 14.6%) en comparación con las mujeres. Los pacientes mayores o iguales a 60 años tuvieron mayores prevalencias para valores altos de úrea (41.2% vs. 17.8%), de creatinina (16.4% vs. 7.3%), de LDH (39.5% vs. 27.9%), de procalcitonina (26.8% vs. 15.4%), de troponina T (32.5% vs. 14.6%), y de Dímero D (87.8 vs. 73.2%); menores prevalencias de valores bajos de úrea (0.8% vs. 5.2%), de creatinina (16.8% vs. 26.5%) y de potasio (4.6% vs. 12%), además de menores prevalencias de valores altos de TGP (58.8% vs. 76.4%), y de potasio (3.4% vs. 7.5%) en comparación con los menores de 60 años. **Conclusiones:** Las mayores prevalencias de alteración se presentaron para la glucosa, PCR, TGO, TGP, ferritina y Dímero D. Los varones presentaron una menor prevalencia tanto de valores bajos como altos de creatinina, y mayores prevalencias de valores altos de TGO y TGP. Los pacientes mayores o iguales a 60 años tuvieron mayores prevalencias de valores altos de úrea, creatinina, LDH, PCT, troponina T, y Dímero D; y menores prevalencias de valores bajos de úrea y creatinina, y de valores altos TGP; además de menores prevalencias tanto para valores bajos como altos de potasio.

Palabras clave: COVID-19, Biomarcadores, Pacientes hospitalizados.

ABSTRACT

Objective: To determine the prevalence of biochemical changes in patients hospitalized for COVID-19 at the Suiza Lab private health institution from June 2020 to June 2021.

Methods: Cross-sectional study that analyzed 380 laboratory reports of patients hospitalized for COVID-19. A description of the data was made in general, as well as according to sex and age.

Results: Altered values were found, more frequently, for high values of glucose (85.1%), PCR (96%), TGO (59.2%), TGP (65.1%), ferritin (100%), and D-dimer (82.6%).

Males had a higher prevalence of high values of GOT (62.6% vs 48.2%), and GPT (68.7% vs 53.7%); and a lower prevalence of both low (13.8% vs 41.6%) and high creatinine values

(12.7% vs 14.6%) compared to women. Patients older than or equal to 60 years had higher prevalences for high values of urea (41.2% vs 17.8%), creatinine (16.4% vs 7.3%), LDH

(39.5% vs 27.9%), procalcitonin (26.8% vs 15.4%), troponin T (32.5% vs 14.6%), and D-dimer (87.8 vs 73.2%); lower prevalence of low values of urea (0.8% vs 5.2%), creatinine

(16.8% vs 26.5%) and potassium (4.6% vs 12%), in addition to lower prevalence of high values of TGP (58.8% vs. 76.4%), and potassium (3.4% vs. 7.5%) compared to those under

60 years of age. **Conclusions:** The highest prevalence of alterations occurred for glucose, CRP, GOT, GPT, ferritin and D-dimer. Males presented a lower prevalence of both low and

high creatinine values, and higher prevalence of high GOT and GPT values. Patients older than or equal to 60 years had a higher prevalence of high values of urea, creatinine, LDH,

PCT, troponin T, and D-dimer; and lower prevalence of low urea and creatinine values, and of high TGP values; in addition to lower prevalences for both low and high potassium values.

Keywords: COVID-19, Biomarkers, Hospitalized patients.

ÍNDICE GENERAL

CAPÍTULO I: EL PROBLEMA	1
1.1 Planteamiento del problema	1
1.2 Formulación del problema	2
1.2.1 Problema general	2
1.2.2 Problemas específicos	3
1.3 Objetivos	3
1.3.1 Objetivo general	3
1.3.2 Objetivos específicos	3
1.4 Justificación de la investigación	4
1.4.1 Teórica	4
1.4.2 Metodológica	4
1.4.3 Práctica	5
1.5 Limitaciones de la investigación	5
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	6
2.1 Antecedentes	6
2.2 Bases teóricas	9
2.3 Formulación de la hipótesis	17
CAPÍTULO III: METODOLOGÍA	18
3.1 Nivel de la investigación	18
3.2 Enfoque de la investigación	18

3.3	Tipo de investigación.....	18
3.4	Diseño de la investigación	18
3.5	Población, muestra y muestreo.....	18
3.6	Variables y operacionalización	20
3.7	Técnicas e instrumentos de recolección de datos	24
3.8	Plan de procesamiento y análisis de datos	26
3.9	Aspectos éticos	28
CAPÍTULO IV: PRESENTACIÓN Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.....		29
4.1	Resultados	29
4.2	Discusión.....	41
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES		46
5.1	Conclusiones	46
5.2	Recomendaciones.....	46
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....		47
ANEXOS.....		56

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Evaluación de la normalidad de los biomarcadores.....	30
Tabla 2. Tabla de contingencia entre el sexo y los biomarcadores	35
Tabla 3. Tabla de contingencia entre la edad y los biomarcadores	39

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Frecuencia del sexo en la muestra estudiada.....	29
Figura 2. Frecuencia de la edad (años) en la muestra estudiada	30
Figura 3. Proporciones de valores alterados de los marcadores bioquímicos evaluados....	32
Figura 4. Proporciones de valores dentro del intervalo de referencia de los marcadores bioquímicos evaluados.....	33

CAPÍTULO I: EL PROBLEMA

1.1 Planteamiento del problema

La COVID-19 es una enfermedad de tipo infecciosa, causada por el nuevo coronavirus o virus del síndrome respiratorio agudo severo coronavirus-2 (SARS-CoV-2). La primera vez que fue reportada fue el 31 de diciembre del 2019 por la CDC (Centro de Control y Prevención de Enfermedades) de China, en la que se describieron casos de neumonía atípica en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei (1).

Actualmente, se estima que más de 500 millones de personas en el mundo han sido diagnosticadas con esta infección, de las cuales, más de 5 millones han fallecido. El Perú no difiere de esta realidad, presenta más de 3 millones de infectados (lo que equivale a 9.1% de su población aproximadamente), de los cuales, más de 200 mil han fallecido (2).

Los niveles de severidad de esta enfermedad han sido descritos por la Organización Mundial de la Salud como leve, moderado, severo y crítico. Esta clasificación está en función de los síntomas, saturación de oxígeno y evidencia de neumonía en los pacientes sospechosos o confirmados de esta enfermedad. Siendo los dos últimos niveles los que necesitan oxigenación, y por ende, requieren hospitalización y presentan mayor riesgo de muerte (1.93 a 9.13 veces más) (3,4).

El avance desde el nivel leve hacia el nivel crítico depende de factores de riesgo descritos, como la presencia de comorbilidades (obesidad, cáncer, hipertensión, entre otros), la edad, el sexo y el estado de fumador (5,6). Con el fin de predecir el avance

de estos niveles de severidad, se ha reportado la medición de biomarcadores, y así, poder generar una mejor orientación para el clínico hacia el paciente (7,8).

Estos biomarcadores son moléculas, los cuales, pueden ser detectadas y/o cuantificadas mediante pruebas de laboratorio (9,10). Entre los descritos para pacientes COVID-19, se encuentran la medición de anticuerpos neutralizantes; recuento de linfocitos CD4, CD8, NK; cuantificación de proteína C reactiva, lactato deshidrogenasa, dímero D, proteína amiloide A sérica, entre otros (11–13). Sin embargo, muchos de estos no son aplicables en laboratorios convencionales o rutinarios de hospitales o clínicas debido a que necesitan de una implementación costosa, nivel de bioseguridad alto y personal capacitado para ello.

Por ese motivo, poder determinar qué marcadores bioquímicos se alteran en pacientes hospitalizados por COVID-19, sería crucial para mejorar la comprensión de esta enfermedad y al mismo tiempo, poder aportar a la literatura sobre cuál sería el grupo de biomarcadores que más se recomendaría para la medición.

1.2 Formulación del problema

1.2.1 Problema general

¿Cuál será la prevalencia de alteración marcadores bioquímicos en pacientes hospitalizados por COVID-19 en la institución de salud privada Suiza Lab desde junio del 2020 a junio del 2021?

1.2.2 Problemas específicos

¿Cuál será la prevalencia de alteración de marcadores bioquímicos en pacientes hospitalizados por COVID-19 en la institución de salud privada Suiza Lab desde junio del 2020 a junio del 2021, distribuidos por el sexo?

¿Cuál será la prevalencia de alteración de marcadores bioquímicos en pacientes hospitalizados por COVID-19 en la institución de salud privada Suiza Lab desde junio del 2020 a junio del 2021, distribuidos por la edad?

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo general

Determinar la prevalencia de alteración marcadores bioquímicos en pacientes hospitalizados por COVID-19 en la institución de salud privada Suiza Lab desde junio del 2020 a junio del 2021.

1.3.2 Objetivos específicos

Establecer la prevalencia de alteración de marcadores bioquímicos en pacientes hospitalizados por COVID-19 en la institución de salud privada Suiza Lab desde junio del 2020 a junio del 2021, distribuidos por el sexo.

Determinar la prevalencia de alteración de marcadores bioquímicos en pacientes hospitalizados por COVID-19 en la institución de salud privada Suiza Lab desde junio del 2020 a junio del 2021, distribuidos por la edad.

1.4 Justificación de la investigación

1.4.1 Teórica

La justificación teórica se da cuando el propósito del estudio es generar reflexión y debate académico sobre el conocimiento existente, confrontar una teoría, contrastar resultados, hacer epistemología del conocimiento existente o cuando se busca mostrar soluciones de un modelo (14).

La importancia del presente proyecto de tesis para este punto fue que se aportó información relevante sobre biomarcadores bioquímicos en pacientes con COVID-19, dado que todavía existe una controversia en la literatura sobre la variación de los diferentes tipos de estos biomarcadores en los pacientes hospitalizados e infectados con SARS-CoV-2. Más aún, este proyecto de tesis incluyó parámetros bioquímicos de forma más amplia y que a nivel clínico son relevantes. Por ende, se contrastó resultados, y se generaron nuevas propuestas de otros factibles de medirse en cualquier laboratorio.

1.4.2 Metodológica

En investigación científica, la justificación metodológica del estudio se da cuando el proyecto que se va a realizar propone un nuevo método para generar conocimiento válido y confiable (14).

Este tipo de justificación no aplicó para esta investigación.

1.4.3 Práctica

La justificación práctica, hace referencia a cuando el desarrollo de una investigación involucra el poder ayudar a resolver un problema o por lo menos, propone estrategias que al aplicarse contribuirían a resolverlo (14).

La importancia del presente proyecto de tesis para este punto es que los resultados generados servirán como base para la generación de un esquema estándar, en la cual, se conozcan los biomarcadores bioquímicos ideales a medir y considerar, con el fin de evitar gastos innecesarios al paciente, y mejorar la predicción sobre qué grupo de pacientes son los presentan un mayor riesgo de hospitalizarse y, por ende, también un mayor riesgo para muerte.

1.5 Limitaciones de la investigación

Como potencial limitación se tiene al hecho de no haber podido confirmar la información sobre las comorbilidades previas en estos pacientes; lo que podría generar que los biomarcadores que se alteraron hayan tenido como posible causa a estas enfermedades de fondo, y no a la infección por SARS-CoV-2. Esta limitación podría haberse reducido por el hecho de que se incluyeron informes laboratoriales de pacientes hospitalizados por COVID-19, que, al momento de la toma de muestra, ellos mismos o sus familiares manifestaron no presentar comorbilidades, o que sí las tenían, se encontraban controladas con valores dentro de valores referenciales hasta antes de presentar los síntomas por la COVID-19.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

2.1.1 Internacionales

Zheng et al., en China (2020), en el estudio cuyo objetivo fue “Revelar los factores de riesgo de desarrollar enfermedad grave al comparar las diferencias en el recuento de diferentes células sanguíneas y los perfiles dinámicos en pacientes con COVID-19 grave y no grave”. Este estudio fue una cohorte retrospectiva, en el cual se inscribieron 141 pacientes confirmados con COVID-19 en el Centro Médico de Salud Pública de Taizhou, Hospital de Taizhou, provincia de Zhejiang, China, del 17 de enero de 2020 al 26 de febrero de 2020. Los resultados principales fueron que el análisis de Cox multivariante mostró que el recuento de neutrófilos (índice de riesgo [HR] = 4,441, IC del 95% = 1,954-10,090, $p = 0,000$), el recuento de linfocitos (HR = 0,255, IC del 95% = 0,097-0,669, $p = 0,006$) y el recuento de plaquetas (HR = 0,244, IC del 95% = 0,111-0,537, $p = 0,000$) fueron factores de riesgo independientes para la progresión de la enfermedad. La conclusión fue que se diseñó una herramienta clínicamente predictiva mediante el uso de estos biomarcadores, que es fácil de realizar para evaluar el riesgo de progresión de COVID-19 (15).

Lagadinou et al, en Grecia (2020), en el estudio cuyo objetivo fue “Analizar los cambios observados en biomarcadores sanguíneos para proveer evidencia de como estos biomarcadores pueden ser usados como factores de pronóstico de la enfermedad. Este fue un estudio transversal en el cual recolectaron características demográficas, detalles de la historia clínica y resultados de laboratorio clínicos de pacientes referidos del hospital Patras durante el período comprendido entre el 4 de

marzo hasta el 4 de abril del año indicado. Demostraron que el Lactato deshidrogenasa, D-dímeros, Proteína C reactiva, fibrinógeno y ferritina pueden usarse temprano en la primera visita del paciente por síntomas de infección por SARS-CoV 2 y pueden predecir la gravedad de la infección. Esto debido a estas variables fueron estadísticamente significativas ($p < 0.005$). Tuvieron como conclusión que se necesitan más estudios para confirmar objetivamente el valor clínico de los factores pronósticos relacionados con el SARS-CoV-2 y establecer un panel fácil de obtener de hallazgos de laboratorio para evaluar la gravedad de la enfermedad (16).

2.1.2 Nacionales

Ipanaque et al., (2021) en la investigación que tuvo como objetivo “Identificar los biomarcadores asociados al pronóstico de formas severas y críticas de COVID-19”. Este fue una revisión narrativa, para la cual realizaron una búsqueda bibliográfica utilizando los buscadores PubMed y Google Scholar, con los keywords de MeSH: “COVID-19”, “Biomarkers”, “Prognosis”, “Severity”; y las palabras clave de DeCS: “COVID-19”, “Biomarcadores”, “Pronóstico”, “Índice de severidad de la enfermedad”. Se tuvieron en cuenta los biomarcadores asociados a severidad y se evaluó su valor pronóstico en base a la presencia de un cambio significativo dentro de los primeros 5 días después del ingreso hospitalario previamente a las manifestaciones clínicas severas. Los resultados principales fueron que con respecto a los marcadores hematológicos bioquímicos; de inflamación; de coagulación; los que estuvieron asociados ($p < 0.05$) a la severidad de esta enfermedad fueron el recuento de linfocitos; la alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y lactato deshidrogenasa (LDH); Dímero D,

trombocitopenia; ferritina, IL-6 y proteína C reactiva (PCR); respectivamente. La conclusión fue que los biomarcadores asociados al pronóstico de formas severas y críticas de COVID-19 son la disminución de linfocitos y el aumento de LDH, PCR, Dímero D e IL6 (17).

Lozano et al., (2021) en la investigación que tuvo como objetivo “Identificar los factores asociados a la hospitalización de los pacientes con COVID-19 en una unidad de cuidados intensivos de una clínica en el 2020”. Este fue un estudio observacional, transversal y analítico, en el cual se incluyeron 76 pacientes diagnosticados con COVID-19 desde abril a junio del 2020 en la clínica Good Hope, Lima, Perú. Los resultados principales fueron que la edad media de los pacientes fue de 52 años y el sexo predominante fue el masculino (81,60 %). Los niveles séricos elevados de deshidrogenasa láctica, dímero D y proteína C-reativa se asociaron con el aumento de la probabilidad de ingreso a la unidad de cuidados intensivos al momento de la hospitalización en 0,02 %, lo que es estadísticamente significativo (RP: 1,002; IC95% 1,001-1,003; RP: 1,05; IC95% 1,01-1,10 y RP: 1,06; IC95% 1,02-1,09). La conclusión fue que los niveles de deshidrogenasa láctica, proteína C-reativa y dímero D están asociados con el ingreso a una unidad de cuidados intensivos durante la hospitalización y podrían afectar la severidad de la enfermedad (18).

Ravelo et al., (2020) en la investigación que tuvo como objetivo “Determinar si las características tomográficas de los pacientes con neumonía COVID-19 al ingreso hospitalario y la puntuación de gravedad tomográfica inicial (TSS), así como algunas pruebas de laboratorio o características clínicas predicen la mortalidad y la duración de la estancia hospitalaria”. Este fue un estudio analítico retrospectivo, en el cual se incluyeron 203 pacientes diagnosticados con COVID-19 desde el 6 de abril al 27 de

junio del 2020 de un hospital peruano de nivel III. El resultado principal fue que la hipertensión fue el factor de riesgo asociado más frecuente, además de predecir el aumento de días de estancia hospitalaria ($p < 0.05$). Adicionalmente, no hubo diferencias significativas entre los grupos estudiados (pacientes recuperados vs. excluidos de la puntuación TSS y del análisis de mortalidad. La edad media de los pacientes recuperados fue de $53,6 \pm 16,4$ años y la de los fallecidos de $75,9 \pm 13,9$ años ($p < 0,0001$). Un TSS moderado y alto (≥ 8) resultó en muertes ($p < 0.05$), así como un mayor grado de linfopenia (biomarcador alterado) y antecedentes de asma en los fallecidos ($p < 0.05$). La conclusión fue que el TSS es útil en la evaluación diagnóstica inicial y completa de la neumonía por COVID-19, junto con los biomarcadores como la linfopenia y la PCR elevada que pueden predecir un resultado deficiente a corto plazo (19).

2.2 Bases teóricas

2.2.1 Biomarcadores

Los biomarcadores son células o moléculas que son detectadas y/o cuantificadas mediante pruebas de laboratorio. Estos pueden provenir de la sangre o de otros líquidos corporales de los pacientes evaluados (16).

Para el caso de COVID-19, han sido descrito más de 50 biomarcadores, entre los principales biomarcadores bioquímicos (área de esta tesis) se encuentran:

2.2.1.1 Dímero D

Usado en laboratorios con mediana complejidad. Es considerado un predictor temprano para la estratificación del riesgo de los pacientes con COVID-19 (20).

Esta proteína se origina a partir de la formación y lisis de la fibrina y refleja la activación de la coagulación y la fibrinólisis (21). Se ha informado que esta enfermedad se ha asociado con anomalías hemostáticas y se observaron niveles de dímero D elevados, incluso en los sobrevivientes (convalecientes). Sin embargo, el valor de pronóstico y el valor de corte óptimo para el dímero D al ingreso para predecir la mortalidad no se han evaluado bien (22).

Esto debido a la variación considerable en los reportes para el dímero D. Existen al menos 28 combinaciones teóricas potenciales de unidades de medida para el dímero D. En general, estos reportes se basan en 2 conceptos: la notificación de los niveles de dímero D utilizando unidades de dímero D (DDU) o unidades equivalentes de fibrinógeno (FEU), que son aproximadamente 2 veces las de DDU. El segundo, refleja las unidades de medición reales utilizadas, que pueden estar en ng, µg, mg e incluso potencialmente g, y por ml, L y potencialmente incluso µL. Estas variaciones que provienen del segundo concepto tienen un potencial de generar una diferencia de 1000 veces en los valores de los informes, y cuando se utilizan en conjunto, puede llegar a producir un error de 2000 veces en los valores del informe final (22,23).

No obstante, la segunda forma de reporte es el que está siendo más aceptado. En ese sentido, se ha reportado que el valor predictivo negativo de un nivel basal de dímero D $<1,0 \mu\text{g} / \text{ml}$ fue del 90% para tromboembolismo venoso y del 98% para la embolia pulmonar, estas dos afecciones se ven con frecuencias en pacientes con COVID-19 (22).

2.2.1.2 Procalcitonina

Es una proteína que se encuentra en el plasma en cantidad muy pequeñas (0.5 ng/mL) y que su aumento repentino se debe principalmente a infecciones bacterianas sistémicas graves (sepsis, shock séptico y meningitis) (24).

También se eleva moderadamente en infecciones bacterianas localizadas, como en casos con neumonía y pielonefritis. Además, este puede estar aumentado en diferentes grupos etáreos, como recién nacidos, niños y adultos. Actualmente, es considerado uno de los mejores predictivos de sepsis bacteriana debido a que es uno de los primeros biomarcadores en elevarse (ayudando a diagnóstico oportuno para evitar llegar a la etapa de sepsis grave), sumado a su especificidad, dado a que normalmente no se ve alterado en otro tipo de infecciones, como las víricas (24).

Con respecto a su rol en la infección por SARS-CoV-2, sus valores se han visto alterados en el 5.7% de pacientes que llegan a un laboratorio clínico y que han dado positivo para alguna prueba de descarte o confirmación de COVID-19. Para el caso de pacientes graves, es decir, en pacientes hospitalizados, la alteración de este biomarcador fue significativamente más frecuente (15.2%, $p=0.025$) en estos casos en comparación con los pacientes leves (no hospitalizados, 2.8%) (25).

Adicionalmente, en modelos multivariados se reportó que el hazard o riesgo para hospitalización en pacientes con valores de procalcitonina alterados fue 4.9 veces más en comparación con los pacientes que no presentaron valores alterados de procalcitonina, ajustado por la edad del paciente (esta fue la única variable que ingresó a este modelo de regresión, es decir, fue la única variable asociada a la alteración de procalcitonina) (25).

2.2.1.3 Proteína C reactiva

También conocida por sus siglas de “PCR”, es una proteína producida por el hígado y es enviado al torrente sanguíneo en respuesta a una inflamación. La inflamación es la manera en que el cuerpo protege los tejidos cuando ocurre una lesión o una infección, en este proceso hay generación de dolor, enrojecimiento e hinchazón en la región lesionada o afectada. Algunos trastornos autoinmunes y enfermedades crónicas también pueden causar inflamación (26).

Esta prueba puede ser medida en laboratorio convencional y se puede utilizar para detectar o hacer seguimiento a algunas enfermedades que causan inflamación, por ejemplo, infecciones bacterianas; infección por hongos; enfermedad intestinal inflamatoria, que causa hinchazón y sangrado en los intestinos; trastornos autoinmunes, como lupus o artritis reumatoide; y osteomielitis (27).

Para una prueba de PCR estándar, la lectura normal es inferior a los 10 miligramos por litro (mg/L). El resultado de una prueba de la proteína C reactiva con un nivel mayor que 10 mg/L es un signo de una infección grave, un traumatismo o una enfermedad crónica, el cual requiere de otros análisis para confirmar la causa específica. Si se realiza una prueba de proteína C reactiva de alta sensibilidad, el cual se usa para evaluar el riesgo de padecer una enfermedad cardíaca, el riesgo es considerado bajo si se tiene un nivel menor que 2 miligramos por litro (mg/L) y es considerado de riesgo alto si se tiene un nivel mayor o igual que 2 mg/L (13,25).

En relación con el COVID-19, los niveles de PCR aumentan conforme el nivel de severidad de esta enfermedad progresa. Mediante análisis de correlación se ha demostrado la PCR ($R = 0.62$; valor $p < 0.01$), se asoció positivamente con las

puntuaciones de gravedad de la tomografía computarizada realizada a pacientes con esta enfermedad. También se ha reportado que la PCR en los pacientes con nivel de severidad grave aumentó significativamente en la etapa inicial, antes de los hallazgos de la tomografía computarizada, esto se ha destacado debido a que permite predecir este nivel de severidad de manera temprana (28).

2.2.2 Factores relacionados a la hospitalización por COVID-19

2.2.2.1 Niveles de severidad

La severidad de COVID-19 ha sido descrito en diferentes niveles en base a la sintomatología y otros patrones característicos. Esta clasificación lo estableció la Organización Mundial de la Salud (OMS) y es usado por todas las investigaciones relevantes a este tema (29–32).

El paciente leve se caracteriza por presentar algún síntoma característico (fiebre, tos, fatiga, mialgias, dolor de garganta, congestión nasal, dolor de cabeza, diarrea, náuseas, vómitos, pérdida del gusto o pérdida del olfato), pero sin evidencia de neumonía o hipoxia (29–32).

El paciente moderado presenta también alguno de los síntomas descritos, evidencia de neumonía leve, que puede ser diagnosticada mediante una evaluación clínica o radiológica, y una saturación de oxígeno mayor o igual a 90% en aire ambiente, es decir, no necesita oxigenación externa. Por ese motivo, estos pacientes generalmente no necesitan hospitalizarse (29–32).

Por otro lado, el paciente severo se caracteriza por presentar alguno de los síntomas descritos, evidencia de neumonía, frecuencia respiratoria mayor de 30

respiraciones por minuto y una saturación de oxígeno menor a 90% en aire ambiente. es decir, necesita oxigenación externa (29–32).

Finalmente, el paciente crítico, además de presentar todo lo especificado anteriormente, también es diagnosticado con características del síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), sepsis o shock séptico. Por ese motivo, necesita estar internado (UCI u otra unidad adecuada para tratar a este tipo de pacientes según el hospital) (29–32).

2.2.2.2 Edad

Este es un factor de riesgo presente en muchas enfermedades, debido a la pérdida o disminución de diversas funciones a nivel celular (3). En el caso de la enfermedad COVID-19, el epitelio principalmente afectado por estas condiciones es el pulmonar (33).

Se ha reportado que las personas adultas mayores son los que presentan mayor riesgo para el avance en los niveles de severidad de COVID-19, teniendo como punto de corte, la edad de 60 años (25–27). En el caso del Perú, se ha reportado como punto de corte la edad de 50 años (33).

En investigaciones donde no han categorizado la edad y se ha realizado un análisis mediante su misma naturaleza (variable numérica), se ha reportado que el riesgo de avanzar hacia un nivel de severidad superior de esta enfermedad aumenta en 1.10 veces por cada año de aumento de la edad (OR de 1.10, IC 95%: 1.03-1-17, valor $p=0.0043$) (34).

Los grupos etáreos menos afectados son los adultos jóvenes y los niños. En estos últimos, todavía existe una controversia acerca de que realmente son grupos que

presentan riesgo o no. Esto debido a algunas investigaciones realizadas en estos grupos específicamente reportan que no son un grupo de riesgo para esta enfermedad (35–37).

2.2.2.3 Sexo

Este factor es considerado una característica que genera un mayor riesgo de presentar o aumentar la severidad de alguna enfermedad.

Existen enfermedades, como las provenientes del tracto gastrointestinal, en el cual el sexo no se considera un factor de riesgo (32). En el caso del COVID-19, no se cuenta con un consenso aún. Investigaciones realizadas en Asia no han encontrado diferencias estadísticamente significativas (34,38,39).

Por otro lado, en Latinoamérica, sí existen muchos reportes sobre que el sexo masculino es el más frecuentemente afectado por esta enfermedad (40–42). En el caso del Perú, de igual manera, el sexo masculino es el que presenta la mayor frecuencia y diferencia estadísticamente significativa (valor $p < 0.001$) (33).

En el campo biológico, no se conoce con exactitud la verdadera causa sobre el porqué de esta diferencia. Se plantea que posiblemente sea debido a conductas de riesgo que son realizadas con mayor frecuencia por el sexo masculino, como el poco o no cumplimiento de los diversos protocolos de bioseguridad descritos para COVID-19 (43–45).

2.2.2.4 Presencia de comorbilidades

Este factor de riesgo ha sido descrito por la Organización Mundial de la Salud. En este grupo descrito, figuran las comorbilidades como la obesidad, hipertensión, enfermedad cardíaca, enfermedad cerebrovascular, cáncer, HIV, diabetes

mellitus, enfermedad pulmonar o respiratoria y enfermedad renal, estas últimas ambas de carácter crónico (1,45,46).

Sobre el rol de la obesidad, diabetes e hipertensión para la enfermedad COVID-19, se ha planteado en avance del nivel de severidad de esta enfermedad, sería la disfunción endotelial que estaría siendo causado por estos grupos de factores (47–49).

En la obesidad, la gravedad de la disfunción endotelial está en relación con el nivel de adiposidad visceral, y el papel de los factores proinflamatorios y el estrés oxidativo (50,51). Esto produciría la apoptosis de las células endoteliales vasculares y como consecuencia, se generaría disfunción microvascular pulmonar, fuga vascular, edema alveolar y, en última instancia, hipoxia (50,51).

En el caso de los demás factores (enfermedad cerebrovascular, cáncer, HIV, enfermedad pulmonar o respiratoria y enfermedad renal), la relación que presentan con la enfermedad COVID-19 se basa en la alteración de la inmunidad celular y/o humoral. Se puede presentar una disminución de los linfocitos T y B, además de la producción de citocinas de manera excesiva, un fenómeno que ha sido denominado como “tormenta de citocinas”. Este fenómeno también se ha reportado en enfermedades similar a esta, como el Síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS) (29,32,52).

Esta producción excesiva de citocinas inflamatorias y mediadores químicos sería la principal causa para linfopenia severa, trombosis e infiltración celular de células mononucleares en múltiples órganos, lo que ocasionaría la gravedad de la enfermedad y en algunos casos, la muerte de estos pacientes (52).

2.3 Formulación de la hipótesis

No aplica para este tipo de estudio descriptivo.

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA

3.1 Nivel de la investigación

Estudio de nivel descriptivo, debido a que el investigador no presenta como intención principal, establecer relaciones causales entre los diversos factores o variables (53).

3.2 Enfoque de la investigación

Enfoque cuantitativo, debido a que se plantea un problema de estudio delimitado y concreto, además de la medición y análisis estadístico de las variables involucradas (54).

3.3 Tipo de investigación

Tipo básica, debido a que busca generar o incrementar conocimientos científicos sin contrastar ello con algún aspecto práctico (53).

3.4 Diseño de la investigación

Estudio con diseño observacional y de corte transversal; observacional debido a que no hay manipulación de las variables por parte del investigador, y transversal debido a que las variables se han medido una sola vez en el tiempo (53).

3.5 Población, muestra y muestreo

La población estuvo conformada por todos los informes laboratoriales provenientes de pacientes hospitalizados por COVID-19 en la institución de salud privada Suiza Lab desde junio del 2020 a junio del 2021. Esta fue una cantidad de 28 731 informes.

La muestra para analizar estuvo conformada por 380 informes laboratoriales provenientes de pacientes hospitalizados por COVID-19 en la institución de salud privada Suiza Lab desde junio del 2020 a junio del 2021. El cálculo se realizó a través de la fórmula para estimación de una proporción:

$$n = \frac{N * Z_{\alpha}^2 * p * q}{d^2 * (N - 1) + Z_{\alpha}^2 * p * q} = \frac{28731 * 1.96^2 * 0.5 * 0.5}{0.05^2 * (28731 - 1) + 1.96^2 * 0.5 * 0.5} = 380$$

Z = Nivel de confianza al 95% = 1.96

N = Tamaño de la población = 28731

d = Precisión o margen de error = 0.05 o 5%

p = Proporción esperada = 0.5 o 50%

q = 1 - p = 0.5

Se estableció una proporción de 0.5 o 50% debido a que esta genera el mayor de muestra posible.

Posteriormente, se realizó un muestreo aleatorio simple sobre esta población mediante el software Epidat 4.2, con 50% más de la muestra requerida (570), para prevenir si alguna muestra es excluida por algún criterio, al final se logre obtener las 380 muestras para analizar. Se escogió el muestreo aleatorio simple debido a que se analizaron datos recolectados en el pasado que se encuentran adecuadamente enlistados, de tal forma que cada informe tuvo la misma probabilidad de ser escogido.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Informes laboratoriales de pacientes hospitalizados con diagnóstico clínico y laboratorial para COVID-19.
- Informes laboratoriales de pacientes que, al momento de la hospitalización, no presentaban algún tipo de comorbilidad.
- Informes laboratoriales que tuvieron información de por lo menos un biomarcador bioquímico.
- Informes laboratoriales que tuvieron toda la información demográfica (sexo y edad).
- Informes laboratoriales de pacientes diagnosticados con COVID-19 mediante prueba antigénica o prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Informes laboratoriales, en los cuales, los resultados sobre las variables hayan sido descritos como dudosos o hayan necesitado repetición de la medición (de esta forma, se disminuyó el riesgo de resultados sesgados).
- Informes laboratoriales repetidos de pacientes a lo largo del período estudiado (se consideró solo el primero debido a que este representó el estado de fase aguda, además de que este estudio no fue diseñado para evaluar seguimiento).

3.6 Variables y operacionalización

La variable principal fue: Biomarcadores bioquímicos.

- Definición conceptual: Los biomarcadores bioquímicos son células o moléculas que son detectadas y/o cuantificadas mediante pruebas de laboratorio con el fin de entender los procesos fisiológicos o patológicos en un paciente (16).

- Definición operacional: Los biomarcadores bioquímicos son medidos en sangre o en líquidos corporales mediante la aplicación de diversas metodologías propias de este ámbito, como inmunturbidimetría, colorimetría, potenciometría y ECLIA. Para esta investigación, estos reportes fueron recolectados en una ficha técnica.

Más información sobre esta variable en la siguiente página (cuadro de operacionalización de variables).

VARIABLES	DEFINICIÓN OPERACIONAL	DIMENSIONES	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR	ESCALA VALORATIVA
<u>VARIABLE 1:</u> BIOMARCADORES BIOQUÍMICOS	Medido mediante la observación de los reportes de las diversas pruebas bioquímicas en mención realizadas en los pacientes, provisto por el software de resultados de laboratorio y apuntado mediante una ficha de recolección de datos.	Proteína C reactiva	Cuantitativa continua	Intervalo	Valor indicado en el informe del laboratorio	Número en mg/L
		Dímero D	Cuantitativa continua	Intervalo	Valor indicado en el informe del laboratorio	Número en ug/L
		Ferritina	Cuantitativa continua	Intervalo	Valor indicado en el informe del laboratorio	Número en ug/L
		Glucosa	Cuantitativa continua	Intervalo	Valor indicado en el informe del laboratorio	Número en mg/dL
		Úrea	Cuantitativa continua	Intervalo	Valor indicado en el informe del laboratorio	Número en mg/dL
		Creatinina	Cuantitativa continua	Intervalo	Valor indicado en el informe del laboratorio	Número en mg/dL
		Cloro en suero	Cuantitativa continua	Intervalo	Valor indicado en el informe del laboratorio	Número en mEq/L
		Potasio en suero	Cuantitativa continua	Intervalo	Valor indicado en el informe del laboratorio	Número en mEq/L

		Sodio en suero	Cuantitativa continua	Intervalo	Valor indicado en el informe del laboratorio	Número en mEq/L
		Transaminasa oxalacética (AST/TGO)	Cuantitativa continua	Intervalo	Valor indicado en el informe del laboratorio	Número en U/L
		Transaminasa pirúvica (ALT/TGP)	Cuantitativa continua	Intervalo	Valor indicado en el informe del laboratorio	Número en U/L
		Deshidrogenasa láctica	Cuantitativa continua	Intervalo	Valor indicado en el informe del laboratorio	Número en UI/L
		Troponina T	Cuantitativa continua	Intervalo	Valor indicado en el informe del laboratorio	Número en ng/mL
		Procalcitonina	Cuantitativa continua	Intervalo	Valor indicado en el informe del laboratorio	Número en ng/mL
VARIABLE 2: CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS	Medido mediante la observación del registro de estas características demográficas del paciente en el software de resultados de laboratorio y apuntado mediante una ficha de recolección de datos.	Sexo	Cualitativa	Nominal	Sexo del paciente indicado en el informe del laboratorio	Masculino Femenino
		Edad	Cuantitativa continua	Razón	Edad del paciente indicado en el informe del laboratorio	Número en años

3.7 Técnicas e instrumentos de recolección de datos

3.7.1 Técnica

Se utilizó el método retrospectivo para la revisión de los datos de laboratorio registrados en el sistema “suizaresult”, los cuales, fueron recolectados mediante una ficha técnica (anexo 2) y luego transcritos a una tabla de datos para su análisis.

En el anexo 5 se especifica el fundamento de la metodología de cada prueba.

3.7.2 Descripción

El analizador cobas 6000 forma parte de las plataformas analíticas modulares y ofrece soluciones a medida a los laboratorios con una carga media y media-alta de trabajo y a los laboratorios de urgencias, para pruebas de química clínica e inmunoanálisis.

Para el módulo de inmunología tiene un rendimiento de 170 test por hora, con una capacidad de 25 posiciones de packs de reactivos y el módulo de química tiene un rendimiento de pruebas de hasta 1000 test por hora, 60 posiciones de cassettes de reactivos. El volumen de muestra varía entre 50 uL en una microcopa hasta 700 uL es un tubo primario. El método de prueba puede ser de 1 punto, 1 punto + verificación de prozona, 2 puntos, 2 puntos cinéticos, 2 puntos + verificación de prozona, 3 puntos, 1 punto + cinética, los métodos de calibración puede ser Lineal, multipuntos no lineales, calibración de 2 puntos, factor K; y además de una calibración preventiva de cassettes auxiliares. El control de calidad es individual y acumulativo, en tiempo real (Auto QC); hasta 100 controles diferentes preprogramables; QC preventivo después de la calibración de cassettes auxiliares. Dentro de los requerimientos de

suministros se encuentra el agua desionizada y estéril, resistencia de 1,0 $\mu\text{S}/\text{cm}$ máximo, soluciones de lavado ácido y alcalino.

3.7.3 Validación

Los analizadores roche cuentan con los datos específicos de funcionamiento del test. En los insertos de cada analito se encuentra toda la información como la composición de los reactivos, fundamento de las pruebas, insumos necesarios para realizar la prueba, duración de la prueba, estabilidad del reactivo, límites de detección, intervalos de referencia, así como también datos sobre la precisión y exactitud.

Para determinación de la precisión de cada analito se emplearon muestras humanas y controles según un protocolo interno con repetibilidad ($n=21$) y precisión intermedia (suero/plasma: 3 alícuotas por serie, 1 serie por día durante 21 días). De los cuales, se calcula la media, desviación estándar y el coeficiente de variación. Seguidamente se realiza la comparación métodos, en donde se compara los valores de lo analitos a estudiar en suero, plasma u orina humana obtenidos en el analizador Roche/Hitachi c501 y con los obtenidos con el reactivo correspondiente en un analizador Roche/Hitachi 917.

3.7.4 Confiabilidad

El control de calidad interno que realiza el laboratorio es de manera diaria usando material de control provisto por la empresa ROCHE, estos controles son de suero liofilizado a base de suero humano en dos intervalos de concentración. De esta manera Los controles se emplean para controlar la exactitud y la precisión de los ensayos.

El programa de control de calidad externa que realiza el laboratorio (EQAS), es brindado por la empresa BIO-RAD. La cual evalúa mensualmente la calidad del rendimiento del laboratorio, comparándose con gran cantidad de grupos pares de laboratorio, que utilizan las mismas metodologías, instrumentos y reactivos, permitiendo identificar las fuentes de error en toda la fase analítica de la prueba.

3.8 Plan de procesamiento y análisis de datos

3.8.1 Previo a la recolección

Este proyecto de investigación, previo a recolectar los datos, recibió la aprobación por parte de la Universidad Norbert Wiener (Anexo 3) y de la jefa del laboratorio de la institución de salud privada Suiza Lab (Anexo 4). Solo cuando se tuvo ambas aprobaciones, se inició con la recolección de los datos.

3.8.2 Procedimientos para la recolección

La recolección se basó en la transcripción de la información de las variables hacia la ficha de recolección de datos a partir del software del laboratorio. Luego, hacia un documento de Excel, y finalmente, hacia una base de datos del programa estadístico STATA 17.0.

Posterior a recolectar la información de las variables numéricas, se procedieron a categorizarlas debido a que, de esta forma, los resultados de esta investigación pueden ser utilizados o tomados en cuenta de forma más directa o práctica:

- Edad: Se utilizó el punto de corte de 60 años, dado que este sido catalogado como un factor de riesgo para muerte en pacientes hospitalizados (38,41).

- Para todos los demás biomarcadores, se utilizaron puntos de corte que el laboratorio Suiza Lab aplica en su rutina diaria, los cuales, provienen de las recomendaciones provistas por ROCHE (55), empresa reconocida a nivel mundial en el ámbito de salud y farmacéutica. Estos puntos de corte son los siguientes:

<u>Biomarcador</u>	<u>Intervalos de referencia</u>
Úrea	16.6 – 48.5 mg/dL
Creatinina	0.60 – 1.40 mg/dL
Glucosa	70 – 100 mg/dL
Lactato deshidrogenasa (LDH)	0.01 – 480 U/L
Transaminasa Glutámico Oxalacética (TGO)	0 – 37 U/L
Transaminasa Glutámico Pirúvica (TGP)	0 – 41 U/L
Proteína C reactiva (PCR)	< 0.9 mg/dL
Ferritina	15 – 150 ng/mL
Procalcitonina	< 0.5 ng/mL
Cloro	98 – 107 mmol/L
Sodio	135 – 148 mmol/L
Potasio	3.5 – 5.3 mmol/L
Troponina	0 – 0.03 ng/mL
Dímero D	0 – 0.5 ug/mL

3.8.3 Análisis de datos

Para la descripción de las variables cualitativas, se utilizaron las frecuencias relativas y absolutas. En el caso de las variables cuantitativas, se utilizaron la media y desviación estándar (si la distribución de los datos fue normal) o la mediana y el rango intercuartil (percentil 25 y percentil 75) (si la distribución de los datos no fue normal). Esta evaluación de la normalidad consistió en que, si esta distribución fuese normal, debería seguir los siguientes criterios en conjunto: cercanía entre la media y mediana, sesgo cercano a 0, y curtosis cercana a 3. Para corroborar esta normalidad, se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Para determinar la presencia de diferencias significativas entre las prevalencias de alteración de biomarcadores según el sexo y la edad, se elaboraron tablas de contingencia (permitieron observar estas prevalencias de alteración), en cuyos datos mostrados, se aplicó la prueba de Chi-cuadrado.

Los valores p menores a 0.05 se consideraron como estadísticamente significativos.

Se utilizó el software estadístico STATA 17.0.

3.9 Aspectos éticos

Esta investigación no necesitó de consentimientos informados debido a que no existió participación de sujetos humanos.

Adicionalmente, se contó con la aprobación del comité de ética de la Universidad Norbert Wiener (3).

CAPÍTULO IV: PRESENTACIÓN Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

4.1 Resultados

4.1.1 Flujograma de selección de participantes

Durante el proceso de muestreo (códigos aleatorios provistos por el software Epidat 4.2), que se realizó con 50% más de la muestra establecida (570) a partir de la población de estudio, se verificó el cumplimiento de los criterios de selección uno por uno. Por lo tanto, se seleccionaron los primeros 380 informes laboratoriales aleatorios que cumplieron con estos, excluyéndose 9 muestras por el siguiente criterio: Informes laboratoriales descritos como dudosos o que necesitaron repetición de la medición. No hubo exclusiones por el último criterio (informes laboratoriales repetidos de pacientes a lo largo del período estudiado).

4.1.2 Descripción de los datos

Con respecto a las características demográficas, predominaron el sexo masculino (76.6%) (**figura 1**) y la edad mayor o igual a 60 años (64.2%) (**figura 2**).

Figura 1. Frecuencia del sexo en la muestra estudiada

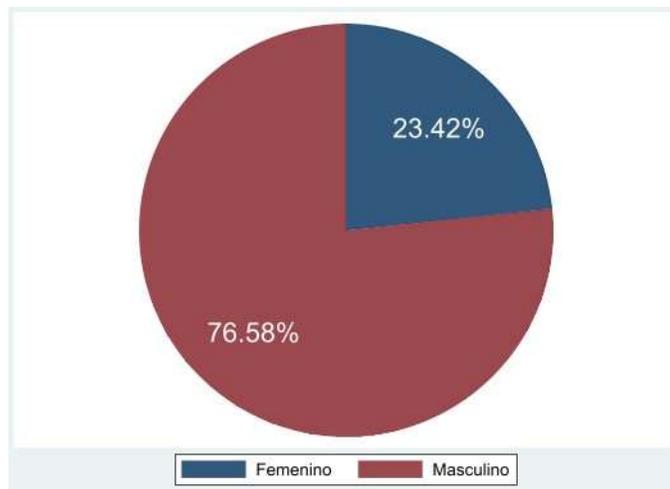
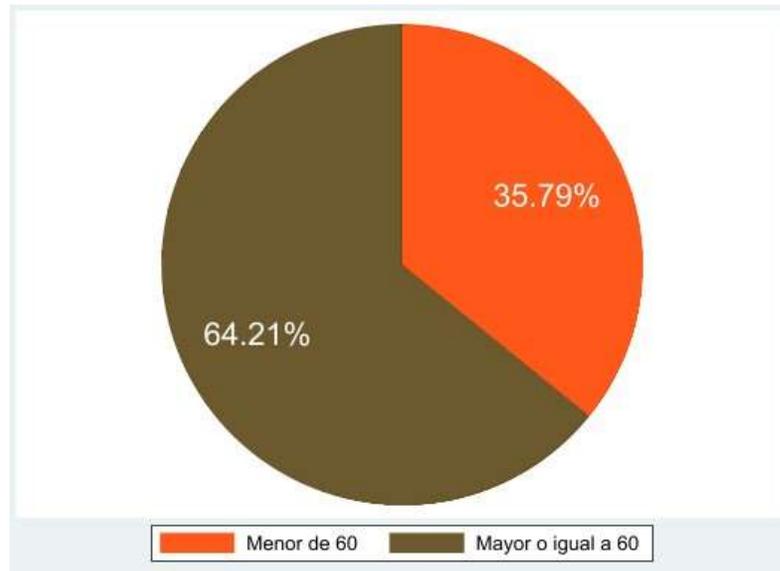


Figura 2. Frecuencia de la edad (años) en la muestra estudiada



Además, en la **tabla 1** se observa que la evaluación de la normalidad mediante la prueba de Kolmogórov-Smirnov determinó que los datos numéricos de todos los biomarcadores evaluados tuvieron una distribución diferente a lo normal, debido a que obtuvieron valores p significativos ($p < 0.05$). Por ese motivo, es que se procedió a su descripción en base a la mediana y el rango intercuartil (percentil 25 y 75).

Tabla 1. Evaluación de la normalidad de los biomarcadores

Biomarcadores - Valores numéricos	Mediana (rango intercuartil)	p
Úrea (mg/dL)	38.9 (29.2, 56)	<0.001
Creatinina (mg/dL)	0.8 (0.6, 1.005)	<0.001
Glucosa (mg/dL)	132 (111, 176)	<0.001
LDH (U/L)	360 (244.5, 572.5)	<0.001
PCR (mg/dL)	13.6 (5.8, 22.9)	<0.001
TGO (U/L)	41 (30, 60.8)	<0.001

TGP (U/L)	55 (35.7, 95.5)	<0.001
Ferritina (ng/mL)	1079 (731, 1558)	<0.001
PCT (ng/mL)	0.2 (0.1, 0.4)	<0.001
Cloro (mmol/L)	101.9 (99, 105)	0.002
Sodio (mmol/L)	136 (133, 138.1)	<0.001
Potasio (mmol/L)	4.3 (3.9, 4.7)	<0.001
Troponina T (ng/mL)	0.02 (0.02, 0.04)	<0.001
Dímero D (ug/mL)	1.3 (0.6, 3.8)	<0.001

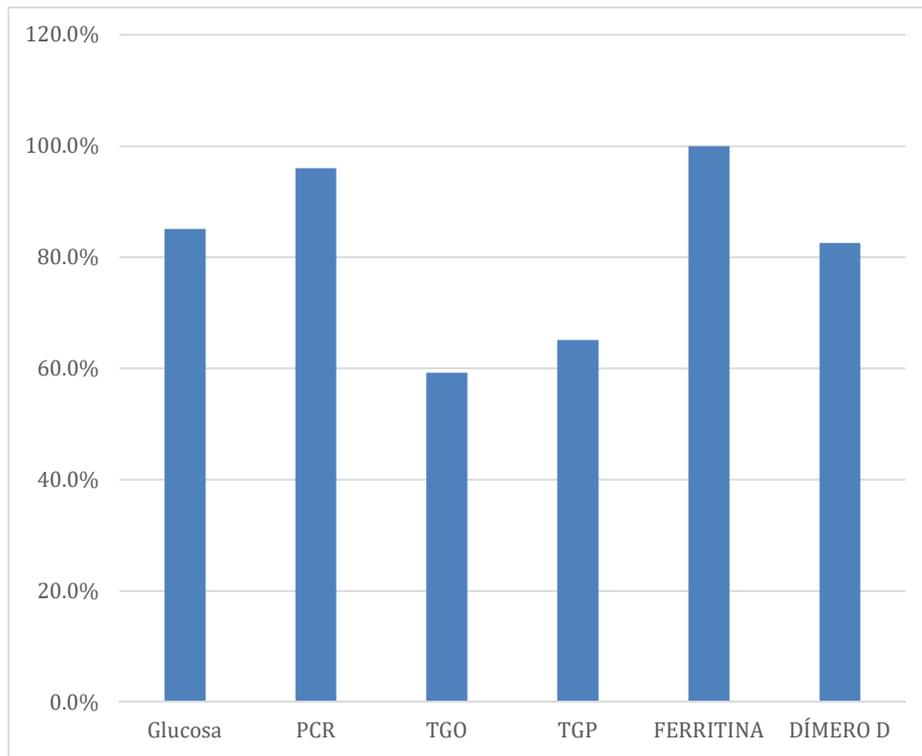
LDH: Lactato Deshidrogenasa. PCR: Proteína C Reactiva. TGO: Transaminasa Glutámico Oxalacética. TGP: Transaminasa Glutámico Pirúvica. PCT: Procalcitonina.

Mediante estos datos numéricos, las frecuencias de alteración de los diferentes biomarcadores fueron:

- Se encontraron, predominantemente, valores alterados para la glucosa (valores altos, 85.1%), PCR (valores altos, 96%), TGO (valores altos, 59.2%), TGP (valores altos, 65.1%), ferritina (valores altos, 100%), y Dímero D (valores altos, 82.6%).

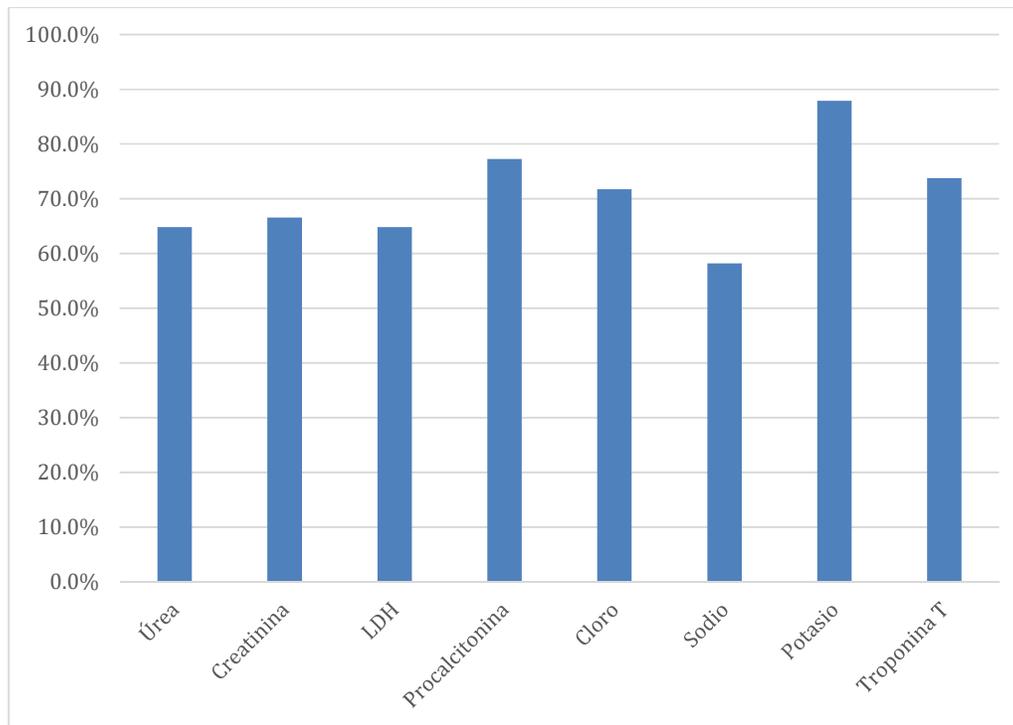
Todo ello resumido en la **figura 3**.

Figura 3. Proporciones de valores alterados de los marcadores bioquímicos evaluados



- Por otro lado, se encontraron, con mayor frecuencia, valores dentro de los intervalos de referencia para la úrea (64.8%), creatinina (66.6%), LDH (64.8%), procalcitonina (77.3%), cloro (71.7%), sodio (58.2%), potasio (87.9%), y troponina T (73.8%) Todo ello resumido en la **figura 4**.

Figura 4. Proporciones de valores dentro del intervalo de referencia de los marcadores bioquímicos evaluados



4.1.3 Prevalencias de alteración según el sexo

Se encontraron los siguientes resultados representados en la **tabla 2**:

- No se encontraron diferencias significativas entre las prevalencias, tanto de valores bajos, como altos de úrea, según el sexo ($p=0.718$).
- La prevalencia de valores bajos de creatinina en las mujeres (41.6%) fue significativamente mayor en comparación con los varones (13.8%, $p<0.001$). La prevalencia de valores altos de creatinina en los varones (12.7%) fue significativamente menor en comparación con las mujeres (14.6%, $p<0.001$).

- No se encontraron diferencias significativas entre las prevalencias de valores altos de glucosa según el sexo ($p=0.769$).
- No se encontraron diferencias significativas entre las prevalencias de valores altos de LDH según el sexo ($p=0.745$).
- No se encontraron diferencias significativas entre las prevalencias de valores altos de PCR según el sexo ($p=0.752$).
- La prevalencia de valores altos de TGO en los varones (62.6%) fue significativamente mayor en comparación con las mujeres (48.2%, $p=0.021$).
- La prevalencia de valores altos de TGP en los varones (68.7%) fue significativamente mayor en comparación con las mujeres (53.7%, $p=0.013$).
- No se encontraron diferencias significativas entre las prevalencias de valores altos de PCT según el sexo ($p=0.277$).
- No se encontraron diferencias significativas entre las prevalencias, tanto de valores bajos, como altos de cloro, según el sexo ($p=0.495$).
- No se encontraron diferencias significativas entre las prevalencias, tanto de valores bajos, como altos de sodio, según el sexo ($p=0.303$).
- No se encontraron diferencias significativas entre las prevalencias, tanto de valores bajos, como altos de potasio, según el sexo ($p=0.223$).
- No se encontraron diferencias significativas entre las prevalencias de valores altos de troponina T según el sexo ($p=0.297$).

- No se encontraron diferencias significativas entre las prevalencias de valores altos de dímero D según el sexo (p=0.159).

Tabla 2. Tabla de contingencia entre el sexo y los biomarcadores.

Biomarcadores	Sexo		p*
	Femenino n (%)	Masculino n (%)	
Úrea			
Dentro del intervalo de referencia	55 (65.5)	190 (65.5)	
Bajo	3 (3.4)	6 (2.1)	0.718
Alto	30 (34.1)	94 (32.4)	
Creatinina			
Dentro del intervalo de referencia	39 (43.8)	214 (73.5)	
Bajo	37 (41.6)	40 (13.8)	<0.001
Alto	13 (14.6)	37 (12.7)	
Glucosa			
Dentro del intervalo de referencia	14 (15.9)	42 (14.6)	
Alto	74 (84.1)	245 (85.4)	0.769
LDH			
Dentro del intervalo de referencia	55 (66.3)	173 (64.3)	
Alto	28 (33.7)	96 (35.7)	0.745
PCR			
Dentro del intervalo de referencia	3 (3.4)	12 (4.2)	
Alto	84 (96.6)	273 (95.8)	0.752
TGO			
Dentro del intervalo de referencia	42 (51.8)	98 (37.4)	
Alto	39 (48.2)	164 (62.6)	0.021
TGP			
Dentro del intervalo de referencia	38 (46.3)	82 (31.3)	0.013

Alto	44 (53.7)	180 (68.7)	
PCT			
Dentro del intervalo de referencia	67 (81.7)	212 (76.0)	0.277
Alto	15 (18.3)	67 (24.0)	
Cloro			
Dentro del intervalo de referencia	64 (73.6)	202 (71.1)	
Bajo	9 (10.3)	43 (15.2)	0.495
Alto	14 (16.1)	39 (13.7)	
Sodio			
Dentro del intervalo de referencia	49 (56.3)	167 (58.8)	
Bajo	32 (36.8)	108 (38.0)	0.303
Alto	6 (6.9)	9 (3.2)	
Potasio			
Dentro del intervalo de referencia	76 (87.4)	250 (88.1)	
Bajo	9 (10.3)	18 (6.3)	0.223
Alto	2 (2.3)	16 (5.6)	
Troponina T			
Dentro del intervalo de referencia	49 (69.0)	182 (75.2)	0.297
Alto	22 (31.0)	60 (24.8)	
Dímero D			
Dentro del intervalo de referencia	10 (12.2)	52 (18.9)	0.159
Alto	72 (87.8)	223 (81.1)	

LDH: Lactato Deshidrogenasa. PCR: Proteína C Reactiva. TGO: Transaminasa Glutámico Oxalacética. TGP: Transaminasa Glutámico Pirúvica. PCT: Procalcitonina. *Prueba de Chi-cuadrado.

4.1.4 Prevalencias de alteración según la edad

Se encontraron los siguientes resultados representados en la **tabla 3**:

- La prevalencia de valores bajos de úrea en las personas menores de 60 años (5.2%) fue significativamente mayor en comparación con los mayores o iguales a 60 años (0.8%, $p < 0.001$). La prevalencia de valores altos de úrea en las personas mayores o iguales a 60 años (41.2%) fue significativamente mayor en comparación con los menores de 60 años (17.8%, $p < 0.001$).

- La prevalencia de valores bajos de creatinina en las personas menores de 60 años (26.5%) fue significativamente mayor en comparación con los mayores o iguales a 60 años (16.8%, $p = 0.009$). La prevalencia de valores altos de creatinina en las personas mayores o iguales a 60 años (16.4%) fue significativamente mayor en comparación con los menores de 60 años (7.3%, $p = 0.009$).

- No se encontraron diferencias significativas entre las prevalencias de valores altos de glucosa según la edad ($p = 0.266$).

- La prevalencia de valores altos de LDH en las personas mayores o iguales a 60 años (39.5%) fue significativamente mayor en comparación con los menores de 60 años (27.9%, $p = 0.029$).

- No se encontraron diferencias significativas entre las prevalencias de valores altos de PCR según la edad ($p = 0.147$).

- No se encontraron diferencias significativas entre las prevalencias de valores altos de TGO según la edad ($p = 0.783$).

- La prevalencia de valores altos de TGP en las personas menores de 60 años (76.4%) fue significativamente mayor en comparación con los mayores o iguales a 60 años (58.8%, $p=0.001$).
- La prevalencia de valores altos de PCT en las personas mayores o iguales a 60 años (26.8%) fue significativamente mayor en comparación con los menores de 60 años (15.4%, $p=0.013$).
- No se encontraron diferencias significativas entre las prevalencias, tanto de valores bajos, como altos de cloro, según la edad ($p=0.096$).
- No se encontraron diferencias significativas entre las prevalencias, tanto de valores bajos, como altos de sodio, según la edad ($p=0.324$).
- La prevalencia de valores bajos de potasio en las personas menores de 60 años (12%) fue significativamente mayor en comparación con los mayores o iguales a 60 años (4.6%, $p=0.005$). La prevalencia de valores altos de potasio en las personas menores de 60 años (7.5%) fue significativamente mayor en comparación con los mayores o iguales a 60 años (3.4%, $p=0.005$).
- La prevalencia de valores altos de troponina T en las personas mayores o iguales a 60 años (32.5%) fue significativamente mayor en comparación con los menores de 60 años (14.6%, $p=0.001$).
- La prevalencia de valores altos de dímero D en las personas mayores o iguales a 60 años (87.8%) fue significativamente mayor en comparación con los menores de 60 años (73.2%, $p<0.001$).

Tabla 3. Tabla de contingencia entre la edad y los biomarcadores.

Biomarcadores	Edad		p*
	< 60 años	≥ 60 años	
	n (%)	n (%)	
Úrea			
Dentro del intervalo de referencia	104 (77.0)	141 (58.0)	
Bajo	7 (5.2)	2 (0.8)	<0.001
Alto	24 (17.8)	100 (41.2)	
Creatinina			
Dentro del intervalo de referencia	90 (66.2)	163 (66.8)	
Bajo	36 (26.5)	41 (16.8)	0.009
Alto	10 (7.3)	40 (16.4)	
Glucosa			
Dentro del intervalo de referencia	24 (17.7)	32 (13.4)	
Alto	112 (82.3)	207 (86.6)	0.266
LDH			
Dentro del intervalo de referencia	93 (72.1)	135 (60.5)	
Alto	36 (27.9)	88 (39.5)	0.029
PCR			
Dentro del intervalo de referencia	8 (6.0)	7 (2.9)	
Alto	125 (94.0)	232 (97.1)	0.147
TGO			
Dentro del intervalo de referencia	49 (39.8)	91 (41.4)	
Alto	74 (60.2)	129 (58.6)	0.783
TGP			
Dentro del intervalo de referencia	29 (23.6)	91 (41.2)	
Alto	94 (76.4)	130 (58.8)	0.001
PCT			
Dentro del intervalo de referencia	110 (84.6)	169 (73.2)	0.013

Alto	20 (15.4)	62 (26.8)	
Cloro			
Dentro del intervalo de referencia	101 (75.9)	165 (69.3)	
Bajo	20 (15.1)	32 (13.5)	0.096
Alto	12 (9.0)	41 (17.2)	
Sodio			
Dentro del intervalo de referencia	84 (63.2)	132 (55.5)	
Bajo	45 (33.8)	95 (39.9)	0.324
Alto	4 (3.0)	11 (4.6)	
Potasio			
Dentro del intervalo de referencia	107 (80.5)	219 (92.0)	
Bajo	16 (12.0)	11 (4.6)	0.005
Alto	10 (7.5)	8 (3.4)	
Troponina T			
Dentro del intervalo de referencia	94 (85.4)	137 (67.5)	
Alto	16 (14.6)	66 (32.5)	0.001
Dímero D			
Dentro del intervalo de referencia	34 (26.8)	28 (12.2)	
Alto	93 (73.2)	202 (87.8)	<0.001

LDH: Lactato Deshidrogenasa. PCR: Proteína C Reactiva. TGO: Transaminasa Glutámico Oxalacética. TGP: Transaminasa Glutámico Pirúvica. PCT: Procalcitonina. *Prueba de Chi-cuadrado.

4.2 Discusión

Con respecto a las características demográficas, lo observado sobre una predominancia de varones y de pacientes hospitalizados mayores o iguales a 60 años, es similar a lo reportado por diferentes investigaciones (3,57–65). Esto confirmaría lo expresado en la literatura sobre que estas características serían factores de riesgo para la hospitalización por la COVID-19, y, por lo tanto, las políticas de salud pública deberían ir dirigidas, principalmente, a personas con estas características.

Con respecto a los biomarcadores hallados en este estudio que tuvieron una predominancia en valores alterados, las medianas por encima del intervalo de referencia, tanto para la PCR (6,21,58,59,61–63,65–72), como para la ferritina (59,62,68,73), coinciden con todas las investigaciones consultadas que evaluaron estos biomarcadores en pacientes hospitalizados por COVID-19.

Además, las medianas por encima del intervalo de referencia, tanto para el Dímero D (21,58,62,67,69,70,72,74), como para las transaminasas TGO y TGP (6,59,63,71), coinciden con la gran mayoría de estudios que evaluaron estos biomarcadores. No obstante, para el Dímero D, no concuerda con tres investigaciones (65,66,68), y para las transaminasas, no concuerdan con dos investigaciones (65,66); los cuales, reportaron medianas dentro del intervalo de referencia.

Esta diferencia podría ser explicada por el punto en el tiempo en el que se tomaron las mediciones de estos biomarcadores, ya que, esas investigaciones las midieron cuando los pacientes llegaron al servicio de hospitalización (inicio de la gravedad de la enfermedad, por ello, los reportes de valores dentro de los intervalos de referencia), en comparación con la presente tesis, que se realizó cuando el paciente ya se

encontraba hospitalizado (gravedad de la enfermedad en avance, por ello, el aumento de estos valores).

Finalmente, de dos estudios que han evaluado los niveles de glucosa, solo una investigación (69) coincide con que la mediana se encuentra por encima del intervalo de referencia. En contraste, el estudio de Acosta et al. (6) reportó que solo el 35.3% presentaron hiperglicemia (solo reportó la forma categorizada de esta variable), en comparación con el 85.1% de la presente tesis. Dado que ambas investigaciones, abordaron pacientes que, previo a los síntomas de COVID-19, se encontraban sanos o con parámetros estables de los diferentes analitos evaluados, entonces, esta diferencia podría deberse a dos motivos; el primero, un tamaño de muestra pequeño por parte del estudio de Acosta et al. (17 muestras), lo que pudo haber influenciado (azar) en que se encontraran pocos pacientes con alteración de este biomarcador; el segundo, un punto de corte más alto por parte de ese estudio (>120 mg/dL) en comparación con esta tesis (>100 mg/dL), lo que generaría que las personas con valores de glucosa mayores de 100, pero menos de 120 mg/dL, figuren con “normales” bajo esa clasificación, y, por lo tanto, el porcentaje de pacientes con hiperglicemia se observe menor.

Con respecto a los biomarcadores hallados en este estudio que tuvieron una predominancia de valores dentro de los intervalos de referencia, todas las investigaciones consultadas que han evaluado estos biomarcadores en pacientes hospitalizados por COVID-19, concuerdan también con ello, para la creatinina (21,59,61,63,65–69), LDH (59,62,68,69,71), procalcitonina (65,66,68,72), cloro y sodio (59,61,69), y troponina T (65,68).

Mediante esta diversa evidencia científica a favor, se resalta que estos biomarcadores no serían útiles para medir en pacientes hospitalizados por COVID-19, y, por lo tanto,

no deberían considerarse para esta enfermedad (y así evitar un gasto innecesario en el paciente), al menos que alguno en particular presente comorbilidad relacionada específicamente a alguno de estos biomarcadores, y que justifique su medición.

Con excepción de la úrea, ya que de dos estudios que evaluaron este biomarcador (65,66), ambos reportaron que la mediana de los datos se encuentra por encima del intervalo de referencia, en comparación con el presente estudio, que reportó una mediana dentro del intervalo de referencia. Esta diferencia podría deberse a que dichas investigaciones se realizaron en instituciones de salud públicas, en comparación con esta tesis que se realizó en un ámbito privado.

Esto pudo haber generado que, para esta tesis, se hayan presentado, probablemente, pacientes con menores severidades, sin comorbilidades, o con un mejor control de estas, y que influenciaron en una mayor proporción de niveles de úrea “normales”. Otra posible causa, podría deberse a que ambos estudios reportaron una alta cantidad de pacientes críticos (cerca al 50% de la muestra) en comparación con los severos (tanto el nivel severo, como el crítico, son los que caracterizan a los pacientes hospitalizados), y que esto haya influenciado en esta gran cantidad de valores altos de úrea.

Sin embargo, dada la poca evidencia científica aún sobre este biomarcador (solo dos antecedentes que han evaluado úrea), y que esta tesis no tuvo la información sobre la presencia de comorbilidades específicas, ni la proporción de pacientes hospitalizados severos vs. críticos, no se podría determinar objetivamente, si este biomarcador sería útil para poder ser medido en cualquier paciente hospitalizado por COVID-19.

Con respecto a la evaluación de biomarcadores según el sexo y edad para pacientes hospitalizados por COVID-19, el estudio de Wang et. al (75), es el único que hasta el

momento ha realizado este análisis. No obstante, no mencionó qué marcadores bioquímicos evaluó, solo reportó los que tuvieron diferencias significativas según el sexo y la edad. En el caso del sexo, reportó diferencias significativas de los valores de Creatinina y PCR entre varones y mujeres; mientras que esta tesis reportó ello para la Creatinina, TGO y TGP. En el caso de la edad, reportó diferencias significativas de los valores de Dímero D entre mayores o igual de 60 años vs. menores de 60 años; mientras que esta tesis reportó ello para la Úrea, Creatinina, LDH, TGP, Procalcitonina, Potasio, Troponina T, y Dímero D. Sin embargo, el hecho de ser solo una evidencia científica, y que, además, esta haya abordado un pequeño de tamaño de muestra (49), no habría un punto de comparación para realizar una explicación adecuada de las diferencias encontradas entre los resultados de esa investigación con respecto a esta tesis.

Dado que esta tesis halló relevancia (por su mayor frecuencia de alteración) para los marcadores bioquímicos TGO y TGP, y que, al mismo tiempo, estos fueron relevantes según el sexo (porque sus valores altos fueron estadísticamente diferentes entre varones y mujeres); así como también, para el marcador bioquímico Dímero D, y que, al mismo tiempo, este fue relevante según la edad (porque sus valores altos fueron estadísticamente diferentes entre mayores y menores de 60 años), entonces, los laboratorios podrían considerar estos marcadores como potencialmente (escasa evidencia científica aún como para confirmar ello) a ser utilizados para grupos de riesgo específicos. Por ejemplo, podrían realizar seguimiento del marcador Dímero D en personas mayores o iguales de 60 años. Por otro lado, para realizar un seguimiento general a pacientes hospitalizados por COVID-19, se podrían considerar (según disponibilidad del laboratorio) también a los demás marcadores bioquímicos que esta tesis reportó que tuvieron una mayor frecuencia de alteración.

Como fortalezas de esta investigación, se tiene que es de las primeras en Latinoamérica, en evaluar marcadores bioquímicos de forma más amplia en pacientes hospitalizados con COVID-19, así como la primera en la región en describir la diferencia en las prevalencias entre estos biomarcadores y dos factores de riesgo importantes, como lo son el sexo y la edad. Esto último podría ayudar a actualizar la evidencia científica sobre qué grupos de riesgo necesitarían mayor atención, y mejorar la toma de decisiones sobre qué pruebas de laboratorio se deberían priorizar.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 Conclusiones

En esta población de pacientes hospitalizados por COVID-19, las mayores prevalencias de alteración se presentaron para los marcadores bioquímicos: glucosa, PCR, TGO, TGP, ferritina y Dímero D.

Con respecto al sexo, los varones presentaron una menor prevalencia tanto de valores bajos como altos de creatinina. Por otro lado, estos mismos presentaron mayores prevalencias de valores altos de TGO y TGP.

Con respecto a la edad, los pacientes mayores o iguales a 60 años tuvieron mayores prevalencias de valores altos de úrea, creatinina, LDH, PCT, troponina T, y Dímero D. En contraste, estos mismos presentaron menores prevalencias de valores bajos de úrea y creatinina, y de valores altos TGP; además de menores prevalencias tanto para valores bajos como altos de potasio.

5.2 Recomendaciones

Se recomienda confirmar la presencia de alguna comorbilidad de interés (por su relación con algún marcador bioquímico) mediante diversos exámenes médicos y/o laboratoriales. De esta forma, se estaría completamente seguro de que la alteración de alguno de estos biomarcadores se deba a la COVID-19.

Además, dado que existen pocos estudios sobre marcadores bioquímicos para esta población en Perú, se sugiere replicar con el fin de confirmar los resultados de este estudio, y en múltiples centros para ampliar la validez externa.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Esakandari H, Nabi-Afjadi M, Fakkari-Afjadi J, Farahmandian N, Miresmaeili SM, Bahreini E. A comprehensive review of COVID-19 characteristics. *Biological Procedures Online*. 2020;22:19.
2. Covid 19 en el Perú - Ministerio del Salud [Internet]. [citado 3 de mayo de 2022]. Disponible en: https://covid19.minsa.gob.pe/sala_situacional.asp
3. Llaro Sánchez MK, Gamarra Villegas BE, Campos Correa KE, Llaro Sánchez MK, Gamarra Villegas BE, Campos Correa KE. Características clínico-epidemiológicas y análisis de sobrevida en fallecidos por COVID-19 atendidos en establecimientos de la Red Sabogal-Callao 2020. *Horizonte Médico (Lima)*. 2020;20(2).
4. Escobar G, Matta J, Ayala R, Amado J, Escobar G, Matta J, et al. Características clinicoepidemiológicas de pacientes fallecidos por covid-19 en un hospital nacional de Lima, Perú. *Revista de la Facultad de Medicina Humana*. 2020;20(2):180-5.
5. Mendoza Ticona A, Valencia Mesias G, Quintana Aquehua A, Cerpa Chacaliaza B, García Loli G, Álvarez Cruz C, et al. Clasificación clínica y tratamiento temprano de la COVID-19. Reporte de casos del Hospital de Emergencias Villa El Salvador, Lima-Perú. *Acta Médica Peruana*. 2020;37(2):186-91.
6. 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. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*. 2020;37(2):253-8.
7. Pan F, Yang L, Li Y, Liang B, Li L, Ye T, et al. Factors associated with death outcome in patients with severe coronavirus disease-19 (COVID-19): a case-control study. *International Journal of Medical Sciences*. 2020;17(9):1281-92.
8. Kermali M, Khalsa RK, Pillai K, Ismail Z, Harky A. The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19 - A systematic review. *Life Sciences*. 2020;254:117788.

9. Lauc G, Sinclair D. Biomarkers of biological age as predictors of COVID-19 disease severity. *Aging*. 2020;12(8):6490-1.
10. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 2020;57(6):389-99.
11. Lozada Requena I, Núñez Ponce C. COVID-19: respuesta inmune y perspectivas terapéuticas. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*. 2020;37(2):312-9.
12. Frater JL, Zini G, d'Onofrio G, Rogers HJ. COVID-19 and the clinical hematology laboratory. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2020;42 Suppl 1:11-8.
13. Aboughdir M, Kirwin T, Abdul Khader A, Wang B. Prognostic Value of Cardiovascular Biomarkers in COVID-19: A Review. *Viruses*. 2020;12(5).
14. Bernal C. Proceso de investigación científica. En: *Metodología de la Investigación*. Tercera edición. Bogotá, Colombia; p. 106-9.
15. Zheng Y, Zhang Y, Chi H, Chen S, Peng M, Luo L, et al. The hemocyte counts as a potential biomarker for predicting disease progression in COVID-19: a retrospective study. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2020;58(7):1106-15.
16. Lagadinou M, Salomou EE, Zareifopoulos N, Marangos M, Gogos C, Velissaris D. Prognosis of COVID-19: Changes in laboratory parameters. *Le Infezioni in Medicina*. 2020;28(suppl 1):89-95.
17. Ipanaqué C, Hilario K, Huamán L, Jiménez Y, Julián-Guevara K, Isla F, et al. Biomarcadores asociados al pronóstico de formas severas y críticas de COVID-19. *Rev Med Trujillo*. 2021;16(1):1-8.

18. 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 Med (Lima)*. 2021;21(1):e1379-e1379.
19. Ravelo J, Cáceres U, Becerra C, Mendivil S, Vásquez ME, Aguirre W, et al. Early predictors of hospital mortality in patients with COVID-19 Pneumonia at a level III Hospital, Lima, Peru. *SciELO Preprints*. 2020;1-20.
20. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1021-8.
21. Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*. 2020;18(6):1324-9.
22. Artifoni M, Danic G, Gautier G, Gicquel P, Boutoille D, Raffi F, et al. Systematic assessment of venous thromboembolism in COVID-19 patients receiving thromboprophylaxis: incidence and role of D-dimer as predictive factors. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50(1):211-6.
23. Favaloro EJ, Thachil J. Reporting of D-dimer data in COVID-19: some confusion and potential for misinformation. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(8):1191-9.
24. Casado Flores J, Blanco Quirós A. Procalcitonina: un nuevo marcador de infección bacteriana. *Anales de Pediatría*. 2001;54(1):69-73.
25. 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*. 2020;127:104370.

26. Wang L. C-reactive protein levels in the early stage of COVID-19. *Med Mal Infect.* 2020;50(4):332-4.
27. 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.* 2020;14:1753466620937175.
28. Tan C, Huang Y, Shi F, Tan K, Ma Q, Chen Y, et al. C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early. *J Med Virol.* 2020;92(7):856-62.
29. Petrosillo N, Viceconte G, Ergonul O, Ippolito G, Petersen E. COVID-19, SARS and MERS: are they closely related? *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* 2020;26(6):729-34.
30. Ahn DG, Shin HJ, Kim MH, Lee S, Kim HS, Myoung J, et al. Current Status of Epidemiology, Diagnosis, Therapeutics, and Vaccines for Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 2020;30(3):313-24.
31. Zhou MY, Xie XL, Peng YG, Wu MJ, Deng XZ, Wu Y, et al. From SARS to COVID-19: What we have learned about children infected with COVID-19. *International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases.* 2020;96:710-4.
32. Pedersen SF, Ho YC. SARS-CoV-2: a storm is raging. *The Journal of Clinical Investigation.* 2020;130(5):2202-5.
33. Munayco C, Chowell G, Tariq A, Undurraga EA, Mizumoto K. Risk of death by age and gender from CoVID-19 in Peru, March-May, 2020. *Aging (Albany NY).* 2020;12(14):13869-81.

34. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62.
35. Qiu H, Wu J, Hong L, Luo Y, Song Q, Chen D. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020;20(6):689-96.
36. Dhochak N, Singhal T, Kabra SK, Lodha R. Pathophysiology of COVID-19: Why Children Fare Better than Adults? *Indian Journal of Pediatrics*. 2020;87(7):537-46.
37. Brodin P. Why is COVID-19 so mild in children? *Acta Paediatr*. 2020;109(6):1082-3.
38. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;81(2):e16-25.
39. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(1):110-8.
40. CDC COVID-19 Response Team. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - United States, February 12-March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(12):343-6.
41. Escalera Antezana JP, Lizon Ferrufino NF, Maldonado Alanoca A, Alarcon De la Vega G, Alvarado-Arnez LE, Balderrama Saavedra MA, et al. Risk factors for mortality in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Bolivia: An analysis of the first 107 confirmed cases. *Infez Med*. 2020;28(2):238-42.
42. Burki T. COVID-19 in Latin America. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(5):547-8.
43. Fraser B. COVID-19 strains remote regions of Peru. *Lancet (London, England)*. 2020;395(10238):1684.

44. Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian Journal of Pediatrics*. 2020;87(4):281-6.
45. Ludwig S, Zarbock A. Coronaviruses and SARS-CoV-2: A Brief Overview. *Anesthesia and Analgesia*. 2020;131(1):93-6.
46. Rod JE, Oviedo-Trespalacios O, Cortes-Ramirez J. A brief-review of the risk factors for covid-19 severity. *Rev Saude Publica*. 2020;54:60.
47. Petrakis D, Margină D, Tsarouhas K, Tekos F, Stan M, Nikitovic D, et al. Obesity - a risk factor for increased COVID-19 prevalence, severity and lethality (Review). *Molecular Medicine Reports*. 2020;22(1):9-19.
48. Lighter J, Phillips M, Hochman S, Sterling S, Johnson D, Francois F, et al. Obesity in Patients Younger Than 60 Years Is a Risk Factor for COVID-19 Hospital Admission. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):896-7.
49. Johnston SL. Asthma and COVID-19: Is asthma a risk factor for severe outcomes? *Allergy*. 2020;75(7):1543-5.
50. Kruglikov IL, Scherer PE. The Role of Adipocytes and Adipocyte-Like Cells in the Severity of COVID-19 Infections. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(7):1187-90.
51. Zhou Y, Chi J, Lv W, Wang Y. Obesity and diabetes as high-risk factors for severe coronavirus disease 2019 (Covid-19). *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;e3377.
52. Hu B, Huang S, Yin L. The cytokine storm and COVID-19. *Journal of Medical Virology*. 2020;
53. Lozada J. Investigación Aplicada: Definición, Propiedad Intelectual e Industria. *CienciAmérica: Revista de divulgación científica de la Universidad Tecnológica Indoamérica*. 2014;3(1):47-50.

54. Hernández R, Fernández C, Baptista P. Definiciones de los enfoques cuantitativo y cualitativo, sus similitudes y diferencias. En: Metodología de la Investigación. Quinta edición. México: McGraw-Hill; 2014. p. 4-6.
55. ROCHE - eLabDoc [Internet]. [citado 5 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://pim-eservices.roche.com/eLD/web/pe/es/home>
56. Ortega Calvo M, Cayuela Domínguez A. Regresión logística no condicionada y tamaño de muestra: una revisión bibliográfica. Revista Española de Salud Pública. 2002;76(2):85-93.
57. Cattelan AM, Di Meco E, Trevenzoli M, Frater A, Ferrari A, Villano M, et al. Clinical characteristics and laboratory biomarkers changes in COVID-19 patients requiring or not intensive or sub-intensive care: a comparative study. BMC Infectious Diseases. 2020;20(934):1-8.
58. Dujardin RWG, Hilderink BN, Haksteen WE, Middeldorp S, Vlaar APJ, Thachil J, et al. Biomarkers for the prediction of venous thromboembolism in critically ill COVID-19 patients. Thromb Res. 2020;196:308-12.
59. Figueira Gonçalves JM, Hernández Pérez JM, Acosta Sorensen M, Wangüemert Pérez AL, Martín Ruiz de la Rosa E, Trujillo Castilla JL, et al. Biomarkers of acute respiratory distress syndrome in adults hospitalised for severe SARS-CoV-2 infection in Tenerife Island, Spain. BMC Research Notes. 2020;13(1):555.
60. Foy BH, Carlson JCT, Reinertsen E, Padros I Valls R, Pallares Lopez R, Palanques-Tost E, et al. Association of Red Blood Cell Distribution Width With Mortality Risk in Hospitalized Adults With SARS-CoV-2 Infection. JAMA Netw Open. 2020;3(9):e2022058.
61. Javanian M, Bayani M, Shokri M, Sadeghi-Haddad-Zavareh M, Babazadeh A, Yeganeh B, et al. Clinical and laboratory findings from patients with COVID-19

- pneumonia in Babol North of Iran: a retrospective cohort study. *Rom J Intern Med.* 2020;58(3):161-7.
62. Keddie S, Ziff O, Chou MKL, Taylor RL, Heslegrave A, Garr E, et al. Laboratory biomarkers associated with COVID-19 severity and management. *Clin Immunol.* 2020;221:108614.
63. Poggiali E, Zaino D, Immovilli P, Rovero L, Losi G, Dacrema A, et al. Lactate dehydrogenase and C-reactive protein as predictors of respiratory failure in CoVID-19 patients. *Clin Chim Acta.* 2020;509:135-8.
64. Vences MA, Pareja-Ramos JJ, Otero P, Veramendi-Espinoza LE, Vega-Villafana M, Mogollón-Lavi J, et al. Factores asociados a mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19: cohorte prospectiva en un hospital de referencia nacional de Perú. *Medwave.* 2021;21(06):e8231-e8231.
65. Li T, Guo Y, Zhuang X, Huang L, Zhang X, Wei F, et al. Abnormal liver-related biomarkers in COVID-19 patients and the role of prealbumin. *Saudi J Gastroenterol.* 2020;26(5):272-8.
66. Zhang JJ, Cao YY, Tan G, Dong X, Wang BC, Lin J, et al. Clinical, radiological, and laboratory characteristics and risk factors for severity and mortality of 289 hospitalized COVID-19 patients. *Allergy.* 2021;76(2):533-50.
67. Oualim S, Abdeladim S, Ouarradi AE, Bensahi I, Hafid S, Naitlho A, et al. Elevated levels of D-dimer in patients with COVID-19: prognosis value. *Pan Afr Med J.* 2020;35(Suppl 2):105.
68. 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.* 2020;146(1):128-136.e4.

69. Salinas M, Blasco Á, Santo-Quiles A, Lopez-Garrigos M, Flores E, Leiva-Salinas C. Laboratory parameters in patients with COVID-19 on first emergency admission is different in non-survivors: albumin and lactate dehydrogenase as risk factors. *J Clin Pathol.* 2021;74(10):673-5.
70. Li C, Jiang J, Wang F, Zhou N, Veronese G, Moslehi JJ, et al. Longitudinal correlation of biomarkers of cardiac injury, inflammation, and coagulation to outcome in hospitalized COVID-19 patients. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology.* 2020;147:74-87.
71. Ferrari D, Motta A, Strollo M, Banfi G, Locatelli M. Routine blood tests as a potential diagnostic tool for COVID-19. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7):1095-9.
72. Myhre PL, Prebensen C, Jonassen CM, Berdal JE, Omland T. SARS-CoV-2 Viremia is Associated With Inflammatory, But Not Cardiovascular Biomarkers, in Patients Hospitalized for COVID-19. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(9):e019756.
73. Dahan S, Segal G, Katz I, Hellou T, Tietel M, Bryk G, et al. Ferritin as a Marker of Severity in COVID-19 Patients: A Fatal Correlation. *Isr Med Assoc J.* 2020;22(8):494-500.
74. Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu KL, Li J, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7):1116-20.
75. Wang J, Guo S, Zhang Y, Gao K, Zuo J, Tan N, et al. Clinical features and risk factors for severe inpatients with COVID-19: A retrospective study in China. *PLoS One.* 2020;15(12):e0244125.

ANEXOS

Anexo N°1: Matriz de consistencia

Título de la investigación: “Alteración de marcadores bioquímicos en pacientes hospitalizados por COVID-19 en la institución de salud privada Suiza Lab desde junio del 2020 a junio del 2021”

Formulación del problema	Objetivos	Hipótesis	Variables	Diseño metodológico
<p>Problema General:</p> <p>¿Cuál será la prevalencia de marcadores bioquímicos alterados en pacientes hospitalizados por COVID-19 en la institución de salud privada Suiza Lab desde junio del 2020 a junio del 2021?</p>	<p>Objetivo General:</p> <p>Determinar la prevalencia de marcadores bioquímicos alterados en pacientes hospitalizados por COVID-19 en la institución de salud privada Suiza Lab desde junio del 2020 a junio del 2021.</p>	<p>Hipótesis General:</p> <p>La prevalencia de marcadores bioquímicos alterados en pacientes hospitalizados por COVID-19 en la institución de salud privada Suiza Lab desde junio del 2020 a junio del 2021, será mayor al 50% para la proteína C reactiva y el Dímero D, y menor al 50% para los demás restantes.</p>	<p><u>Variable 1:</u></p> <p>Biomarcadores bioquímicos</p> <p><u>Dimensiones:</u></p> <p>Proteína C reactiva, Dímero D, Ferritina, Glucosa, Úrea, Creatinina,</p>	<p>- Tipo de Investigación:</p> <p>Aplicada.</p> <p>- Método y diseño de la investigación:</p> <p>Observacional, descriptivo.</p> <p>- Población y muestra:</p>
<p>Problemas Específicos:</p>	<p>Objetivos Específicos:</p>	<p>Hipótesis Específicas:</p>		

<p>- ¿Cuál será la prevalencia de marcadores bioquímicos alterados en pacientes hospitalizados por COVID-19 en la institución de salud privada Suiza Lab desde junio del 2020 a junio del 2021, distribuidos por el sexo?</p> <p>- ¿Cuál será la prevalencia de marcadores bioquímicos alterados en pacientes hospitalizados por COVID-19 en la institución de salud privada Suiza Lab desde junio del 2020 a junio del 2021, distribuidos por la edad?</p>	<p>- Establecer la prevalencia de marcadores bioquímicos alterados en pacientes hospitalizados por COVID-19 en la institución de salud privada Suiza Lab desde junio del 2020 a junio del 2021, distribuidos por el sexo.</p> <p>- Determinar la prevalencia de marcadores bioquímicos alterados en pacientes hospitalizados por COVID-19 en la institución de salud privada Suiza Lab desde junio del 2020 a junio del 2021, distribuidos por la edad.</p>	<p>- Los varones serán los que presentarán una mayor prevalencia de marcadores bioquímicos alterados en pacientes hospitalizados por COVID-19 en la institución de salud privada Suiza Lab desde junio del 2020 a junio del 2021.</p> <p>- Las personas mayores de 60 años serán los que presentarán una mayor prevalencia de marcadores bioquímicos alterados en pacientes hospitalizados por COVID-19 en la institución de salud privada Suiza Lab desde junio del 2020 a junio del 2021.</p>	<p>Cloro en suero, Potasio en suero, Sodio en suero, Transaminasa oxalacética (AST/TGO), Transaminasa pirúvica (ALT/TGP), Deshidrogenasa láctica, Troponina T, Procalcitonina.</p> <p><u>Variable 2:</u> Demográficas</p> <p><u>Dimensiones:</u></p> <p>- Sexo - Edad</p>	<p>28 731 informes laboratoriales provenientes de pacientes hospitalizados por COVID-19 en la institución de salud privada Suiza Lab desde junio del 2020 a junio del 2021; muestra de 380 informes laboratoriales.</p>
---	---	---	---	---

Anexo N°2: Ficha técnica

Código del informe laboratorial:	
CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS	
1. Edad: _____ años	
2. Sexo:	
a) Masculino	
b) Femenino	
BIOMARCADORES BIOQUÍMICOS	
3. Proteína C reactiva: _____ mg/L	10. Potasio en suero: _____ mEq/L
4. Dímero D: _____ ug/L	11. Sodio en suero: _____ mEq/L
5. Ferritina: _____ ug/L	12. Transaminasa oxalacética: _____ U/L
6. Glucosa: _____ mg/dL	13. Transaminasa pirúvica: _____ U/L
7. Úrea: _____ mg/dL	14. Deshidrogenasa láctica: _____ UI/L
8. Creatinina: _____ mg/dL	15. Troponina T: _____ ng/mL
9. Cloro en suero: _____ mEq/L	16. Procalcitonina: _____ ng/mL

Anexo N°3: Metodologías de los marcadores bioquímicos

BIOMARCADORES BIOQUÍMICOS	
Proteína C reactiva Prueba inmunoturbidimétrica potenciada con partículas. La CRP humana se aglutina con las partículas de látex recubiertas con anticuerpos monoclonales anti-CRP. El precipitado se determina por turbidimetría.	Potasio en suero POTENCIOMETRÍA
Dímero D Prueba inmunoturbidimétrica potenciada con partículas. La CRP humana se aglutina con las partículas de látex recubiertas con anticuerpos monoclonales anti-CRP. El precipitado se determina por turbidimetría.	Sodio en suero POTENCIOMETRÍA
Ferritina ECLIA: Técnica sándwich. Duración total del ensayo: 18 minutos	Transaminasa oxalacética Método según la Federación Internacional de Química Clínica (IFCC) con activación por piridoxal-5'-fosfato.
Glucosa Método enzimático de referencia empleando hexoquinasa.	Transaminasa pirúvica Método según la Federación Internacional de Química Clínica (IFCC) pero sin activación por piridoxal-5'-fosfato. ³
Úrea Test cinético con ureasa y glutamato deshidrogenasa	Deshidrogenasa láctica Método según la Federación Internacional de Química Clínica (IFCC) pero sin activación por piridoxal-5'-fosfato. ³ . La tasa inicial de formación de NADH es directamente proporcional a la

	<p>actividad catalítica de la LDH. Se determina midiendo el aumento de la absorbancia a 340 nm.</p>
<p>Creatinina</p> <p>Esta prueba cinética colorimétrica se basa en el método de Jaffé. En una solución alcalina, la creatinina forma un complejo amarillo-rojizo con el picrato. La tasa de formación de colorante es proporcional a la concentración de creatinina en la muestra</p>	<p>Troponina T</p> <p>ECLIA: Técnica sándwich. Duración total del test: 18 minutos.</p>
<p>Cloro en suero</p> <p>POTENCIOMETRÍA</p>	<p>Procalcitonina</p> <p>ECLIA: Técnica sándwich. Duración total del test: 18 minutos.</p>

Anexo N°4: Carta de aprobación de la institución para la recolección de datos

Lima, 10 de noviembre del 2021

Jefa de Laboratorio de Suiza Lab,

Dra. Claudia Giovanna Gianoli Keller

De mi mayor consideración:

Yo, Melissa Melgarejo, Bachiller en Tecnología Médica de la Universidad Privada Norbert Wiener, tengo a bien dirigirme a usted para saludarla cordialmente, y asimismo solicitarle el permiso para la realización del proyecto de tesis “Alteración de marcadores bioquímicos en pacientes hospitalizados por COVID-19 en la institución de salud privada Suiza Lab desde junio del 2020 a junio del 2021”.

Específicamente, se le solicita permiso para la recolección de datos enteramente enfocados solo en las variables que el presente proyecto pretende evaluar. Es decir, no se incluirá datos personales que puedan afectar la confidencialidad, como: nombres del paciente, dirección, teléfonos o algún otro tipo de información personal que permita identificar al paciente.

Sin otro particular, agradezco su tiempo y atención.



SUIZA LAB S.A.C.
Dra. CLAUDIA GIANOLI KELLER
LABORATORIO CLINICO
CNP: 11799 RNE: 0798 IPCAP: 1227662

Anexo N°5: Aprobación del comité de ética.



**COMITÉ INSTITUCIONAL DE ÉTICA PARA LA
INVESTIGACIÓN**

Lima, 07 de noviembre de 2021

Investigador(a):
Melgarejo Cobian, Melissa
Exp. N° 1145-2021

Cordiales saludos, en conformidad con el proyecto presentado al Comité Institucional de Ética para la investigación de la Universidad Privada Norbert Wiener, titulado: **"ALTERACIÓN DE MARCADORES BIOQUÍMICOS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS POR COVID-19 EN LA INSTITUCIÓN DE SALUD PRIVADA SUIZA LAB DESDE JUNIO DEL 2020 A JUNIO DEL 2021"**, el cual tiene como investigador principal a **Melgarejo Cobian, Melissa**.

Al respecto se informa lo siguiente:

El Comité Institucional de Ética para la investigación de la Universidad Privada Norbert Wiener, en sesión virtual ha acordado la **APROBACIÓN DEL PROYECTO** de investigación, para lo cual se indica lo siguiente:

1. La vigencia de esta aprobación es de un año a partir de la emisión de este documento.
2. Toda enmienda o adenda que requiera el Protocolo debe ser presentado al CIEI y no podrá implementarla sin la debida aprobación.
3. Debe presentar 01 informe de avance cumplidos los 6 meses y el informe final debe ser presentado al año de aprobación.
4. Los trámites para su renovación deberán iniciarse 30 días antes de su vencimiento juntamente con el informe de avance correspondiente.

Sin otro particular, quedo de Ud.,

Atentamente



Yenny Marisol Bellido Fuentes
Presidenta del CIEI- UPNW

Anexo N°6: Informe del Test de Similitud

● 10% de similitud general

Principales fuentes encontradas en las siguientes bases de datos:

- 10% Base de datos de Internet
- Base de datos de Crossref
- 5% Base de datos de trabajos entregados
- 2% Base de datos de publicaciones
- Base de datos de contenido publicado de Cross

FUENTES PRINCIPALES

Las fuentes con el mayor número de coincidencias dentro de la entrega. Las fuentes superpuestas no se mostrarán.

1	repositorio.uwiener.edu.pe Internet	3%
2	hdl.handle.net Internet	3%
3	repositorio.unac.edu.pe Internet	<1%
4	Universidad Wiener on 2023-02-03 Submitted works	<1%
5	repositorio.unap.edu.pe Internet	<1%
6	repositorio.uwiener.edu.pe:8443 Internet	<1%
7	"Abdomen agudo como manifestación inicial de enfermedad de Kawas... Crossref	<1%
8	Universidad Wiener on 2022-12-19 Submitted works	<1%