



**Universidad
Norbert Wiener**

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA PROFESIONAL DE TECNOLOGIA MÉDICA

TESIS

**“ALTERACIÓN DE LOS MARCADORES INFLAMATORIOS SÉRICOS SEGÚN
LA SEVERIDAD DE LA INFECCIÓN POR SARS-CoV-2 EN PACIENTES DEL
HOSPITAL DE APOYO DEPARTAMENTAL MARIA AUXILIADORA, LIMA
2020”**

**“PARA OPTAR EL TÍTULO DE TECNOLOGO MEDICO EN LABORATORIO
CLINICO Y ANATOMIA PATOLOGICA”**

Presentado por:

Bachiller. ISABEL SILVA DELGADO

ASESOR DE TESIS

Dra. Delia Jesica Astete Medrano

LIMA – PERÚ

2022

Dedico este trabajo:

A toda mi familia. En especial a mi madre Angelica Delgado, por su apoyo y contribución a lo largo de mi vida y mis estudios.

Agradezco a:

En primer lugar, quiero agradecer a mi tutora Dra. Jessica Astete, quien con sus conocimientos y apoyo me guio a través de cada una de las etapas de este proyecto para alcanzar los resultados que buscaba.

También quiero agradecer al Hospital de Apoyo Departamental María Auxiliadora, por brindarme todos los recursos y herramientas que fueron necesarios para llevar a cabo el proceso de investigación. Por último, quiero agradecer a todos mi familia y mis compañeros, por apoyarme aun cuando mis ánimos decaían.

ASESOR DE TESIS

Dra. Delia Jesica Astete Medrano

JURADOS

Presidente: Dr. Juan Carlos Benites Azabache

Secretario: Mg. Víctor Huamán Cárdenas

Vocal: Mg. Carlos Hugo García

INDICE

CAPÍTULO I:.....	13
1.1. Planteamiento del Problema.....	13
1.2. Formulación del Problema	13
1.2.1 Problema general	14
1.2.1 Problemas específicos	14
1.3. Justificación.....	15
1.3.1. Teórica.....	15
1.3.2. Metodológica	15
1.3.3 Práctica	15
1.4. Objetivo.....	15
1.4.1. Objetivo general.....	15
1.4.2. Objetivos específicos	16
1.5. Delimitaciones	16
1.5.1. Temporal	16
1.5.2. Espacial	16
1.5.3. Recursos	16
CAPÍTULO II	17
2.1. Antecedentes	17
2.2. Base Teórica.....	21
CAPÍTULO III:.....	27

3.1. Metodología de investigación	27
3.2. Enfoque de Investigación.....	27
3.3. Tipo de investigación	27
3.4. Diseño de Investigación	27
3.5. Población, muestra y muestreo	27
3.6. Variables.....	29
3.7. Técnicas e instrumentos de recolección de datos.....	30
3.8. Plan de procesamiento y análisis de datos.....	31
3.9. Aspectos éticos.....	31
CAPÍTULO IV:.....	32
4.1 Resultados	32
4.2 Discusión.....	40
CAPÍTULO V:	42
5.1. Conclusión.....	42
5.2. Recomendaciones.....	43
6. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	44
ANEXOS.....	48

ÍNDICE DE TABLAS

TABLAS	Pág.
Tabla 1	
Distribución de las características de los participantes incluidos en el estudio. N=349.	32
Tabla 2	
Concentración de los marcadores inflamatorios de pacientes con COVID-19.	34
Tabla 3	
Concentración de LDH en los pacientes con COVID-19 leve (n=78), moderado (n=178), y severo (n=93) incluidos en el estudio.	35
Tabla 4	
Concentración de Interleucina 6 en los pacientes con COVID-19 leve (n=78), moderado (n=178), y severo (n=93) incluidos en el estudio.	36
Tabla 5	
Concentración de PCR en los pacientes con COVID-19 leve (n=78), moderado (n=178), y severo (n=93) incluidos en el estudio.	37
Tabla 6	
Concentración de dímero d en los pacientes con COVID-19 leve (n=78), moderado (n=178), y severo (n=93) incluidos en el estudio.	38
Tabla 7	
Concentración de ferritina en los pacientes con COVID-19 leve (n=78), moderado (n=178), y severo (n=93) incluidos en el estudio.	39

INDICE DE GRÁFICOS

FIGURA	Pág.
Figura 1 Diagrama de cajas y bigote para la distribución de LDH, Interleucina y ferritina en los pacientes con COVID-19. N= 349	33
Figura 2 Diagrama de cajas y bigote para la distribución de PCR y dímero D en los pacientes con COVID-19. N= 349	34
Figura 3 Distribución de la concentración de LDH según la severidad de los pacientes con COVID-19. Data en N	35
Figura 4 Distribución de la concentración de Interleucina 6 según la severidad de los pacientes con COVID-19. Data en N	36
Figura 5 Distribución de la concentración de PCR según la severidad de los pacientes con COVID-19. Data en N	37
Figura 6 Distribución de la concentración de dímero D según la severidad de los pacientes con COVID-19. Data en N	38
Figura 7 Distribución de la concentración de ferritina según la severidad de los pacientes con COVID-19. Data en N	39

Resumen

Introducción: La COVID-19 es una enfermedad que ocasiona neumonía e inflamación pudiendo incrementar los niveles séricos de los mediadores de fase aguda que pueden ser de utilidad para entender la severidad de la enfermedad. El objetivo de este estudio fue determinar las alteraciones de los marcadores inflamatorios séricos según la severidad de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes del Hospital de Apoyo Departamental María Auxiliadora, Lima 2020.

Materiales y Métodos: Se diseñó un estudio descriptivo de corte transversal en 349 pacientes atendidos en el Hospital de Apoyo Departamental María Auxiliadora. Se incluyeron pacientes de ambos sexos, de entre 18 a 96 años, con perfil inflamatorio disponible (para PCR, LDH, ferritina, Dímero D, e Interleucina), con resultado positivo de prueba rápida y/o molecular para SARS-CoV-2, en estadios leve, moderado, y severo, y con antecedentes de enfermedades crónicas (diabetes mellitus e hipertensión arterial).

Resultados: La edad promedio fue de 55.9 ± 17.2 años (rango 18 a 96 años), el 60.5% fueron varones y el grupo etario más frecuente fue de 61 a 70 años con 22.3%. Del total, 78 (22.3%) pacientes presentaron COVID-19 leve, 178 (51%) con COVID-19 moderado, y 93 (26.6%) severo. El promedio de concentración de LDH, PCR, dímero D, Interleucina y ferritina fue de 561.2 ± 266.1 U/l, 12.2 ± 11.5 mg/dl, 10.5 ± 84.3 µg/dl, 131.6 ± 402.9 pg/ml y 833.5 ± 626.0 ng/ml, respectivamente. Todos los marcadores fueron incrementándose conforme la severidad de COVID-19, de leve a severo para LDH 11 (14.1%) a 86 (92.5%), para interleucina 55 (70.5%) a 78 (83.9%), para PCR 68 (87.6%) a 91 (97.8%), para Dímero D de 64 (82.1%) a 84 (90.3%) y ferritina de 23 (32.1%) a 90 (96.8%).

Conclusión: Los marcadores inflamatorios séricos mostraron alteraciones con valores altos de interleucina, PCR, dímero D en pacientes con infección por SARS-CoV-2 en estadio moderado y severo, con relación al LDH y Ferritina mostraron valores altos en estadio leve, moderado y severo en pacientes atendidos en el Hospital de Apoyo Departamental María Auxiliadora, Lima 2020.

Palabras claves: Lactato deshidrogenasa, interleucina 6, proteína C reactiva, dímero D, ferritina, COVID-19.

Abstract

Introduction: COVID-19 is a disease that causes pneumonia and inflammation, which can increase the serum levels of the two acute-phase mediators that can be useful to understand the severity of the disease. The objective of this study was to determine the alterations in serum inflammatory markers according to the severity of the SARS-CoV-2 infection in patients of the Hospital de Apoyo Departamental María Auxiliadora, Lima 2020.

Materials and Methods: A descriptive cross-sectional study was designed cross-sectional study in 349 patients treated at the María Auxiliadora Departamental Support Hospital. Patients of both sexes, aged 18 to 85 years, with an available inflammatory profile (for CRP, LDH, ferritin, D-Dimer and Interleukin), with a positive rapid and / or molecular test result for SARS-CoV-2, were included in mild, moderate, and severe stages, and with a history of chronic diseases (diabetes mellitus and arterial hypertension).

Results: The average age was 55.9 ± 17.2 years (range 18 to 96 years), 60.5% were male and the most frequent age group was 61 to 70 years with 22.3%. Of the total, 78 (22.3%) patients had mild COVID-19, 178 (51%) with moderate COVID-19, and 93 (26.6%) severe. The mean concentration of LDH, CRP, D-dimer, interleukin and ferritin was 561.2 ± 266.1 U / l, 12.2 ± 11.5 mg / dl, 10.5 ± 84.3 μ g / dl, 131.6 ± 402.9 pg / ml and 833.5 ± 626.0 ng / ml, respectively. All markers increased according to the severity of COVID-19, from mild to severe for LDH 11 (14.1%) to 86 (92.5%), for interleukin 6, 55 (70.5%) to 78 (83.9%), for CRP 68 (87.6 %) to 91 (97.8%), for D-Dimer from 64 (82.1%) to 84 (90.3%) and ferritin from 23 (32.1%) to 90 (96.8%).

Conclusion: Serum inflammatory markers showed alterations with high values of interleukin, CRP, D-dimer in patients with SARS-CoV-2 infection in moderate and severe stages, in relation to LDH and Ferritin showed high values in mild, moderate and severe stages in patients treated at the María Auxiliadora Departamental Support Hospital, Lima 2020.

Key words: lactate dehydrogenase, interleukin 6, C-reactive protein, D-dimer, ferritin, COVID-19.

CAPÍTULO I:

EL PROBLEMA

1. EL PROBLEMA

1.1. Planteamiento del problema

En diciembre del 2019, se originó en Wuhan , China la pandemia por el *síndrome respiratorio agudo severo del coronavirus 2* (SARS-CoV-2) que se ha distribuido por todo el mundo ocasionando para inicios de octubre más de 34 millones de contagio y más de un 1.3 millones de muertes en todo el mundo (1). Este virus ocasiona la enfermedad por el coronavirus (COVID-19) en un cuadro rápido y progresivo de insuficiencia renal, trastornos coagulatorios y otras manifestaciones sistémicas (2,3)

Al ser una pandemia nueva y altamente contagiosa, se han utilizado estrategias farmacológicas y de inmunización conforme ha progresado la respuesta frente a esta enfermedad (4,5). Ante esta situación, las estrategias para enfrentar la pandemia incluyen la cuarentena, el diagnóstico rápido de casos sospechosos, y el uso de barreras de protección como mascarillas y protectores faciales. En este panorama, el laboratorio de análisis clínicos juega un rol importante, no solo en el diagnóstico de los pacientes con la infección por SARS-CoV-2 sino también en la valoración de los cambios fisiológicos a través de las magnitudes biológicas. Los hallazgos de laboratorio pueden variar entre los pacientes con COVID-19 (6,7).

Diversos estudios han reportado alteración de muchas magnitudes biológicas, siendo las principales el incremento de la proteína C reactiva (PCR), lactato deshidrogenasa (LDH), fibrinógeno, e interleucinas (8-9). Asimismo, también se han observado alteraciones hematológicas como trombocitosis, la linfopenia y anemia (6). También se ha reportado que el incremento gradual de estos marcadores está relacionado con la severidad de la enfermedad, y por consiguiente con la hospitalización y el ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) (10). Aunque estos cambios son constantes, no todos los países y

comunidades conocen los cambios de la población infectada con COVID-19 y como estos parámetros pueden variar tanto inter como intraindividual (11). Por ello, conocer la frecuencia de los cambios en los marcadores inflamatorios agudos puede mejorar el entendimiento de la enfermedad, así como un presuroso manejo clínico con posibilidad de mejorar el pronóstico de controlarse de inmediato esta tormenta inflamatoria (12).

Ante esta problemática, nos planteamos el siguiente problema de investigación:

1.2. Formulación del problema

1.2.1. Problema general

¿Cómo serán las alteraciones de los marcadores inflamatorios séricos según la severidad de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes del Hospital de Apoyo Departamental María Auxiliadora, Lima 2020?

1.2.2. Problemas específicos

1. ¿Cómo serán las alteraciones del lactato deshidrogenasa, según la severidad de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes del Hospital de Apoyo Departamental María Auxiliadora, Lima 2020?
2. ¿Cómo serán las alteraciones de la interleucina 6, según la severidad de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes del Hospital de Apoyo Departamental María Auxiliadora, Lima 2020?
3. ¿Cómo serán las alteraciones de la proteína C reactiva, según la severidad de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes del Hospital de Apoyo Departamental María Auxiliadora, Lima 2020?
4. ¿Cómo serán las alteraciones de la dimero D, según la severidad de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes del Hospital de Apoyo Departamental María Auxiliadora, Lima 2020?

5. ¿Cómo serán las alteraciones de ferritina, según la severidad de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes del Hospital de Apoyo Departamental María Auxiliadora, Lima 2020?

1.3. Justificación

1.3.1. Teórica

El valor teórico del estudio se fundamenta en el conocimiento de los cambios de los marcadores inflamatorios de fase aguda en los pacientes con infección por SARS-CoV-2 en el Hospital de Apoyo Departamental María Auxiliadora, con lo cual se podrá cuantificar los casos de pacientes con alteraciones de estos marcadores según la gravedad en la que se encuentran.

1.3.2. Metodológica

El aporte metodológico de este estudio se fundamenta en la cuantificación de los valores séricos de los marcadores inflamatorios según la gravedad de infección por SARS-CoV-2, y el consiguiente análisis estadístico de datos.

1.3.3 Práctica

El aporte práctico del proyecto radica en el desarrollo de valoración de los marcadores séricos inflamatorios en pacientes con infección por SARS-CoV-2 en el Hospital de Apoyo Departamental María Auxiliadora, como parte de los programas de prevención de la enfermedad durante el estado de emergencia.

1.4. Objetivo:

1.4.1 Objetivo General

Describir las alteraciones de los marcadores inflamatorios séricos según la severidad de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes del Hospital de Apoyo Departamental María Auxiliadora, Lima 2020.

1.4.2 Objetivos Específicos

- Describir las alteraciones del lactato deshidrogenasa, según la severidad de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes del Hospital de Apoyo Departamental María Auxiliadora, Lima 2020.
- Describir las alteraciones de la interleucina 6, según la severidad de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes del Hospital de Apoyo Departamental María Auxiliadora, Lima 2020.
- Describir las alteraciones de la proteína C reactiva, según la severidad de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes del Hospital de Apoyo Departamental María Auxiliadora, Lima 2020.
- Describir las alteraciones de la dimero D, según la severidad de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes del Hospital de Apoyo Departamental María Auxiliadora, Lima 2020.
- Describir las alteraciones de ferritina, según la severidad de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes del Hospital de Apoyo Departamental María Auxiliadora, Lima 2020.

1.5. Delimitaciones

1.5.1. Temporal

El desarrollo de este proyecto se llevará de manera retrospectiva del año 2020.

1.5.2. Espacial

El presente estudio se desarrollará en el en el Servicio de Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica del Hospital de Apoyo Departamental María Auxiliadora, Lima, Perú.

1.5.3. Recursos

El presente estudio se desarrollará con recursos propios de la institución, además los costos indirectos del estudio serán cubiertos íntegramente por el investigador. Finalmente, este estudio cuenta recursos humanos en la asesoría y conducción del proyecto en el Hospital de Apoyo Departamental María Auxiliadora.

CAPÍTULO II:

MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes.

2.1.1 Antecedentes internacionales

Zhang et al. (2020) en su estudio titulado “Características clínicas de 140 pacientes infectados con SARS-CoV-2 en Wuhan, China” evaluaron las características clínicas y el estado de alergia de los pacientes infectados con SARS-CoV-2. Los autores extrajeron, analizaron registros médicos electrónicos que incluían datos demográficos, manifestaciones clínicas, comorbilidades, datos de laboratorio y materiales radiológicos de 140 pacientes hospitalizados con COVID-19, con resultado confirmado de infección viral por SARS-CoV-2. Hallaron una proporción de aproximadamente 1:1 de hombres (50,7%) y mujeres con COVID-19, con una mediana de edad general de 57 años. Todos los pacientes eran casos adquiridos en la comunidad. Fiebre (91,7%), tos (75,0%), fatiga (75,0%) y síntomas gastrointestinales (39,6%) fueron las manifestaciones clínicas más frecuentes, mientras que la hipertensión (30,0%) y la diabetes mellitus (12,1%) fueron las comorbilidades más frecuentes. Varios pacientes informaron sobre la hipersensibilidad al fármaco (11,4%) y la urticaria (1,4%). Los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC, 1,4%) y los fumadores actuales (1,4%) fueron raros. La opacidad en parches o en vidrio esmerilado bilateral (89,6%) fue el signo más común de hallazgo radiológico. En la mayoría de los pacientes se observaron linfopenia (75,4%) y eosinopenia (52,9%) y pacientes no graves tras el ingreso hospitalario. Se asociaron niveles significativamente más altos de dímero D, proteína C reactiva y procalcitonina con los pacientes graves en comparación con los pacientes no graves (todos $p < 0,001$). Los autores detallan que en 140 casos de COVID-19 hospitalizados sugiere que la eosinopenia junto con la linfopenia pueden ser un indicador potencial para el diagnóstico. La edad avanzada, el alto número de comorbilidades y anomalías de laboratorio más prominentes se asociaron con pacientes graves (7).

Akilesh et al. (2020) en su estudio titulado “Correlación clínico-patológica multicéntrica de biopsias renales realizadas en pacientes con COVID-19 que se presentan con lesión renal aguda o proteinuria” evaluaron los hallazgos de la biopsia renal en pacientes vivos para identificar diversas patologías de enfermedad renal en pacientes con COVID-19 y su asociación con la infección por SARS-CoV-2. Realizaron unas series de casos en 17 biopsias de riñón nativas y 3 de trasplante realizadas a pacientes con infección por COVID-19 reciente o concurrente documentada tratados en siete grandes sistemas hospitalarios de los Estados Unidos (EE.UU). Sus resultados demostraron que los 17 pacientes tenían infección por COVID-19, pero solo 3 presentaron síntomas graves. La lesión renal aguda (AKI; n = 15) y la proteinuria (n=11) fueron las indicaciones más comunes para la biopsia y estos síntomas se desarrollaron al mismo tiempo o dentro de una semana de los síntomas de COVID-19 en todos los pacientes. Los pacientes presentaron el PCR, dimero D, y LDH incrementado, haptoglobina < 9 L, y Hemoglobina < 8.5 gr/dL. Ocho pacientes requirieron diálisis, pero otros mejoraron con el manejo conservador. Concluyen que los casos de infección por COVID-19 incluso sintomáticamente leve se acompañaron de lesión renal y/o proteinuria intensa que motivó una biopsia renal de diagnóstico (13).

Guan et al. (2020) en su estudio titulado “Características clínicas de la enfermedad por coronavirus 2019 en China” en 1099 pacientes (mediana de edad 47 años) con COVID-19 confirmado de 552 hospitales en 30 provincias, regiones autónomas y municipios de China continental hasta el 29 de enero de 2020. El criterio de valoración principal compuesto fue la admisión a una UCI, el uso de ventilación mecánica o la muerte. El 41,9% de los pacientes fueron mujeres y el criterio principal de valoración combinado se presentó en 67 pacientes (6,1%), incluido el 5,0% que ingresaron en la UCI, el 2,3% que se sometió a ventilación mecánica invasiva y el 1,4% que falleció. Los síntomas más frecuentes fueron fiebre (43,8% al ingreso y 88,7% durante la hospitalización) y tos (67,8%). La diarrea fue infrecuente (3,8%). Al ingreso, la opacidad en vidrio deslustrado fue el hallazgo radiológico más común

en la tomografía computarizada (TC) de tórax (56,4%). La linfocitopenia estaba presente en el 83,2% de los pacientes al ingreso, seguido de trombocitopenia en 36,2%, leucopenia en 33,7%, y la mayoría de los pacientes tenían niveles elevados de PCR. Los autores concluyen que durante los primeros 2 meses del brote actual, COVID-19 se manifestó en los pacientes a menudo sin presentación de fiebre y muchos no tenían hallazgos radiológicos anormales, mientras que PCR estuvo incrementado en la mayoría (8).

Wang et al., (2020) en su estudio titulado “Características clínicas de 69 casos de enfermedad por coronavirus 2019 en Wuhan, China” revisaron las características clínicas de 69 pacientes que fueron hospitalizados en el Hospital Unión en Wuhan entre el 16 de enero y el 29 de enero de 2020. Incluyeron pacientes con promedio de edad de 42 años (rango intercuartílico 35,0-62,0) y 32 pacientes (46%) eran hombres. Los síntomas más frecuentes fueron fiebre (60 [87%]), tos (38 [55%]) y fatiga (29 [42%]). La mayoría de los pacientes recibieron terapia antiviral (66 [98,5%] de 67 pacientes) y terapia con antibióticos (66 [98,5%] de 67 pacientes); 18 (26,9%) de 67 pacientes habían sido dados de alta y 5 pacientes habían fallecido, con una tasa de mortalidad del 7,5%. Según la SpO₂ más baja durante el ingreso, los casos se dividieron en el grupo SpO₂ ≥ 90% (n = 55) y el grupo SpO₂ <90% (n = 14). Las 5 muertes ocurrieron en el grupo de SpO₂ <90%. En comparación con el grupo de SpO₂ ≥ 90%, los pacientes con SpO₂ <90% del grupo eran mayores y mostraban más comorbilidades y niveles plasmáticos más altos de interleucina (IL) 6, IL10, LDH y PCR. Los autores concluyen que la COVID-19 muestra fiebre frecuente, tos seca y aumento de citocinas inflamatorias y marcadores de fase aguda, con una mortalidad de 7,5% (6).

Wan et al. (2020) en su estudio titulado “Características clínicas y tratamiento de los pacientes con COVID-19 en el noreste de Chongqing” evaluaron las características relacionadas a esta enfermedad mediante la recopilación de características epidemiológicas, clínicas, hallazgos de laboratorio, características radiológicas, tratamiento y resultados clínicos de 135 pacientes en el noreste de Chongqing. Analizaron 135 pacientes

hospitalizados con COVID-19, con mediana de edad de 47 años (RIQ: 36-55) y no hubo diferencias significativas entre los sexos (53,3% hombres). La mayoría de los pacientes tuvo contacto con personas del área de Wuhan. Cuarenta y tres (31,9%) pacientes tenían una enfermedad subyacente, principalmente hipertensión (13 [9,6%]), diabetes (12 [8,9%]), enfermedad cardiovascular (7 [5,2%]) y malignidad (4 [3,0%]). Los síntomas comunes incluyeron fiebre (120 [88,9%]), tos (102 [76,5%]) y fatiga (44 [32,5%]). La tomografía computarizada de tórax mostró sombras parcheadas bilaterales u opacidad en vidrio esmerilado en los pulmones de todos los pacientes. Todos los pacientes recibieron terapia antiviral (135 [100%]), terapia antibacteriana (59 [43,7%]) y corticosteroides (36 [26,7%]). Además, muchos pacientes recibieron medicina tradicional china (124 [91,8%]). En comparación con los casos leves, los graves tenían linfopenia y niveles plasmáticos más altos de PCR, LDH. Tiempo de protrombina, dímero, entre otros. Los autores concluyen que las características clínicas y las terapias de 135 pacientes con COVID-19 demostraron tos y fiebre, y una serie de marcadores serológicos agudos incrementados en pacientes con COVID-19 (14).

2.1.2. Antecedentes nacionales

Llaro-Sánchez et al. (2020) en su estudio titulado “Características clínico-epidemiológicas y análisis de sobrevida en fallecidos por COVID-19 atendidos en establecimientos de la Red Sabogal-Callao 2020” describieron estos componentes en fallecidos por COVID-19 en un estudio retrospectivo en 23 pacientes. Sus resultados demostraron que las principales características epidemiológicas fueron el sexo masculino, la edad (60- 79 años) y la presencia de comorbilidades (hipertensión arterial y obesidad). Los principales signos y síntomas fueron disnea, fiebre, y tos. Las alteraciones de los valores de laboratorio demostraron una leucocitosis, linfopenia y LDH aumentado. Al día cinco la probabilidad de sobrevida general fue del 43-48 % Concluyen que los principalmente los

fallecidos fueron varones, adultos mayores, con enfermedades crónicas y en estadios COVID-19 moderada/severa. (15).

2.2. Bases teóricas

2.2.1. Generalidades sobre SARS-CoV-2

El 31 de diciembre de 2019, China notificó el brote a la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el 1 de enero se cerró el mercado de mariscos de Huanan, en Wuhan donde se cree comenzó la pandémica COVID-19. El 7 de enero, el virus fue identificado como un coronavirus que tenía >95% de homología con el coronavirus de murciélago y >70% de similitud con el SARS-CoV (16). Desde entonces el SARS-CoV-2 se ha expandido a todo el mundo ocasionando una gran carga por enfermedad (1).

El SARS-CoV-2 es un retrovirus, con ARN monocatenario envuelto y de sentido positivo, miembro de la familia coronaviridae y del orden Nidovirales. Se considera a este virus como zoonótico y aun no se ha establecido la especie intermediaria entre el murciélago y el hombre. Esta familia de virus consta de dos subfamilias (Coronavirinae y Torovirinae) y dentro de los primeros se pueden derivar en: Alphacoronavirus, betacoronavirus, gammacoronavirus y deltacoronavirus (17).

Los betacoronavirus incluyen al SARS-CoV (coronavirus humano del síndrome respiratorio agudo severo) y al MERS-CoV (síndrome respiratorio de Oriente Medio). El SARS-CoV-2 también pertenece al betacoronavirus.

2.2.2. Transmisión de SARS-CoV-2

El SARS-CoV-2 puede infectar a pacientes de todas las edades, pero son muy susceptibles los adultos mayores (3). La infección se transmite a través de gotas grandes generadas durante la tos y los estornudos por pacientes sintomáticos, pero también puede ocurrir en personas asintomáticas y antes de la aparición de los síntomas (18). Los pacientes pueden ser infecciosos mientras duren los síntomas e incluso durante la recuperación clínica. Estas

gotitas de *plügggen* infectadas pueden extenderse de 1 a 2 metros y depositarse en las superficies. Además, el virus puede permanecer viable en numerosas superficies durante días en condiciones atmosféricas favorables, pero es destruido en menos de un minuto por desinfectantes comunes como hipoclorito de sodio o peróxido de hidrógeno (19)

2.2.3. Patogenia de SARS-CoV-2

La infección se adquiere por inhalación de estas gotitas o por tocar superficies contaminadas por ellas y luego tocarse la nariz, boca y ojos. El virus también está presente en las heces y también se plantea la hipótesis de la contaminación del suministro de agua y la transmisión posterior a través de aerosoles/vía fecal oral (20). El período de incubación varía de entre 2 a 14 días, con un promedio de 5 días. El receptor de angiotensina 2 (ECA 2) es el principal receptor a través del cual el virus entra en la mucosa respiratoria y puede trascender a múltiples órganos ocasionando cuadros de enfermedad (20).

2.2.3. Características clínicas

Las características clínicas de COVID-19 son variadas, desde un estado asintomático hasta un síndrome de dificultad respiratoria aguda y disfunción multiorgánica. Las características clínicas comunes incluyen fiebre, tos, dolor de garganta, dolor de cabeza, fatiga, dolor de cabeza, mialgia y dificultad para respirar (21). Por lo tanto, son indistinguibles de otras infecciones respiratorias. En un subconjunto de pacientes, al final de la primera semana, la enfermedad puede progresar a neumonía, insuficiencia respiratoria y muerte. Esta progresión se asocia con un aumento extremo de citocinas inflamatorias, incluidas IL2, IL6, TNF α , IL10, entre otras (21). La mediana de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la disnea es de 5 días, la hospitalización de 7 días y el síndrome de dificultad respiratoria aguda de 8 días. Las complicaciones en los casos severos (30%) con ingreso a UCI incluyeron lesión pulmonar aguda, shock y lesión renal aguda.

2.2.3. Factores de riesgo

Los factores de riesgo para el incremento de la incidencia de infección por SARS-CoV-2, incluyen varones adultos (mediana de 34-59 años), y personas con comorbilidades (5,6,22). Estas comorbilidades pueden incluir diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, y enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares (15,23,24,25). Los resultados adversos y la muerte son más comunes en los ancianos y en aquellos con comorbilidades subyacentes (aproximadamente 75% de los casos fatales), mientras que la tasa de mortalidad en pacientes adultos hospitalizados oscila entre el 4 y el 11% (letalidad de 3%) (21,31).

2.2.6. Severidad de la infección por SARS-CoV-2.

El Ministerio de Salud (MINSA) estableció una clasificación clínica de los casos de COVID-19 (26):

Covid-19 Leve, se caracteriza por una infección respiratoria aguda que tiene al menos dos síntomas como: tos, malestar general, dolor de garganta, fiebre y congestión. No requiere hospitalización, pero si aislamiento domiciliario y seguimiento a distancia o presencial si posee factores de riesgo.(22, 26). Valores de PaFi: >200 mmHg, (27)

Covid-19 Moderado, se caracteriza por una infección respiratoria aguda con al menos un criterio como: disnea/dificultad respiratoria, Frecuencia respiratoria >22 rpm, saturación de oxígeno $<95\%$, signos clínicos/radiológicos de neumonía, hipotensión o shock. En estos casos requiere hospitalización (22, 26). Valores de PaFi: $\geq 100 - 200$ mmHg (27)

Covid-19 Severo, se caracteriza por una infección respiratoria aguda grave que requiera hospitalización con presencia de sepsis y/o dos más criterios: Frecuencia respiratoria > 30 rpm, dificultad respiratoria grave o hipoxemia severa, $PaO_2 < 60$, signos clínicos de fatiga muscular aleteo nasal, desbalance toraco-abdominal, Estos pacientes requieren hospitalización (23, 26). Valores de PaFi: < 100 mmHg. (27)

2.2.7. Pruebas diagnósticas

Pruebas “rápidas”: son los que detectan los anticuerpos (IgG, IgM) que fueron generados como respuesta inmunitaria contra el virus. Están basadas en la detección de anticuerpos del hospedador mediante diversos formatos de inmunocromatográfica, incluyendo la detección con oro coloidal y demás. Estos tienen poca sensibilidad y no están recomendadas para el diagnóstico del COVID-19 (28).

Prueba Molecular: es una prueba múltiple de RT-PCR, en tiempo real destinada a la detección cualitativa in vitro se basa en la detección del ARN viral (detecta diferentes regiones genómicas constantes), de las muestras clínicas de los pacientes infectados, del síndrome respiratorio agudo severo del coronavirus 2 (SARS-CoV2), en muestras de las vías respiratorias superior e inferior, durante la fase aguda de la infección (29).

2.2.8. Marcadores inflamatorios séricos

Algunos de los componentes del plasma que se alteran durante la inflamación, se denominan marcadores inflamatorios. Una de las familias de marcadores inflamatorios más conocidas son los reactantes de fase aguda, o proteínas, cuyas concentraciones plasmáticas disminuyen o aumentan al menos un 25% durante el proceso inflamatorio, a pesar de su nombre también responden a procesos inflamatorios crónicos. Estas proteínas alteran sus concentraciones plasmáticas debido a la presencia de citocinas proinflamatorias secretadas por macrófagos, monocitos activados o células endoteliales que estimulan su producción en el hígado, donde se sintetizan. Si bien, no permiten conocer la localización exacta ni la causa de la respuesta inflamatoria. (30,31).

Deshidrogenada Láctica (DHL), es una enzima que se encuentra en muchos tejidos del cuerpo, especialmente en el corazón, el hígado, el riñón, el sistema musculoesquelético, y las células sanguíneas del cerebro y los pulmones, actúa sobre piruvatos y lactatos con una interconversión del dinucleótido de adenina-nicotinamida (DAN), así como de su forma

reducida: DANH, pasa a la sangre por destrucción de tejidos (traumática, infecciosa o neoplásica), por lo que su elevación es un signo inespecífico de lesión tisular (15, 28)

Interleucina 6, Es una glicoproteína secretada por macrófagos, linfocitos T, células endoteliales y fibroblastos para estimular la respuesta inmune a las lesiones, especialmente quemaduras u otros daños en los tejidos que conducen a la inflamación. Su liberación esta inducida por la interleucina 1, interviene en la producción de inmunoglobulinas, en la diferenciación de linfocitos B, activa los linfocitos T citotóxicos, células plasmáticas, modula la hematopoyesis y participa en la síntesis de proteínas de fase aguda en el hígado. El bloqueo de la producción de interleucina 6 puede reducir la inflamación y ayudar al sistema inmunitario a combatir el covid-19 (28,33).

Proteína C reactiva (PCR), es una proteína inespecífica sintetizada en el hígado, utilizada como una medida predictiva de inflamación, se encuentra en pequeñas cantidades en el plasma, pero su concentración Aumenta durante procesos inflamatorios, infecciosos, traumáticos o tumorales. En la actualidad está teniendo una baja especificidad diagnóstica, sin embargo, se considera un marcador de inflamación. Los niveles de PCR en sangre están estrechamente relacionados con los estímulos inflamatorios. La PCR aumenta rápidamente (>0,5 mg/dL) después de la estimulación inflamatoria, las primeras 6 horas y el pico a las 48 horas son proporcionales al tiempo extendido del proceso inflamatorio. Cuando el proceso inflamatorio va desapareciendo, su concentración en la sangre se reduce considerablemente. Tiene un tiempo de vida media de 18 horas; sin embargo, todavía es alta durante procesos inflamatorios crónicos (artritis reumatoide, TBC y tumores extensos) (28, 32,33)

dimero D, es un fragmento terminal de los enlaces de fibrina en la cascada de coagulación sanguínea, útil en pacientes con sospechas de trombosis venosa profunda o tromboembolismo pulmonar, su presencia en el plasma revela que hay proceso de coagulación y procesos de fibrinólisis reactiva. Estudios muestran que la mayoría de los pacientes con infección por SARS, que fallecen se asocia principalmente con problemas de coagulación; por lo tanto, el dímero D se usa como un marcador importante en los casos de

COVID 19. En el embarazo y artritis reumatoide se puede apreciar falso nivel aumentado del dimero D. (28,32,33)

Ferritina, es un compuesto de hierro trivalente, que se une a una proteína denominada apoferritina para formar una proteína soluble, que constituye el principal depósito de hierro en los tejidos hepáticos, medula ósea, bazo y entre otros. se utiliza como parámetro clínico en el diagnóstico diferencial de la anemia por estar presente en equilibrio con las reservas de hierro en otras partes del cuerpo. En caso de lesiones tisulares extensas los niveles sanguíneos se encuentran elevados, también se usa como un reactante de fase aguda moderada, porque los macrófagos y los histiocitos son estimulados por citocinas inflamatorias. Existe un mecanismo de retroalimentación entre las citocinas y la ferritina para el control de mediadores antiinflamatorios y proinflamatorios; de tal forma, la liberación de citoquinas induce la producción de ferritina, pero la ferritina a su vez Induce la producción de citocinas antiinflamatorias y proinflamatorias (28,32,33)

CAPÍTULO III: DISEÑO METODOLÓGICO

3.1. Método de investigación

El presente trabajo de investigación tiene un método inductivo, ya que a partir de conceptos generales se describirán finalmente conclusiones sobre las alteraciones de los marcadores inflamatorios.

3.2. Enfoque de investigación

El enfoque del estudio es cuantitativo, ya que se empleó la data recolectada de los procesos del analizador cobas e411 y el analizador Stago compact max 2, en los meses comprendidos de abril – octubre del 2020, para el análisis y probar la hipótesis planteada.

3.3. Tipo de investigación

El presente trabajo es de tipo aplicativo. ya que busca ampliar los conocimientos de los marcadores inflamatorios según su gravedad, en los pacientes diagnosticados con SARS-CoV-2.

3.4. Diseño de investigación

Según la manipulación de la variable, este estudio tiene un corte transversal.

Según la fuente de toma de datos, este estudio es retrospectivo.

3.5. Población, muestra y muestreo

3.5.1. Población

La población de estudio estuvo constituida por 1200 pacientes diagnosticados con la infección por SARS-CoV-2 en el Hospital de Apoyo Departamental María Auxiliadora, durante el periodo de abril a octubre del 2020. Los cuales fueron clasificados por la severidad de su sintomatología.

3.5.2. Muestra

La muestra del estudio estuvo conformada por 349 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión, con un nivel de confianza del 95% y un error del 5%.

Para ello se emplea la siguiente formula:

$$n = \frac{N \times Z_a^2 \times p \times q}{d^2 \times (N - 1) + Z_a^2 \times p \times q}$$

Donde:

N: Tamaño de la población

Z: 1.96 para un nivel de confianza del 95 %

p: Proporción esperada (0.5)

q: 1-p

Error: 5%

Reemplazando:

$$n = \frac{1200 \times 1.96^2 \times 0.5 \times 0.5}{0.05 \times (800 - 1) + 1.96^2 \times 0.5 \times 0.5}$$

$$n = 349$$

3.5.2.1. Criterios de inclusión

1. Pacientes de ambos sexos.
2. Pacientes de entre 18 a 96 años.
3. Pacientes con resultados de perfil inflamatorio disponible.
4. Pacientes con resultado positivo de prueba rápida o prueba molecular para SARS-CoV-2.

5. Paciente con COVID-19 en estadios leve, moderado, y severo.
6. Pacientes con antecedentes de enfermedades crónicas (diabetes mellitus e hipertensión arterial).

3.5.2.2. Criterios de exclusión

1. Pacientes gestantes.
2. Pacientes con tuberculosis.
3. Pacientes con reinfección por el SARS-CoV-2.
4. Pacientes con infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH).

3.5.3. Muestreo

Muestreo no probabilístico, ya que se tomaron para el estudio datos de adultos con resultados de marcadores inflamatorios, según la severidad de su sintomatología.

3.6. Variables y operacionalización

3.6.1. Variable 1.

Marcadores inflamatorios séricos.

3.6.2. Variable 2.

Severidad de la infección por SARS-CoV-2.

3.6.3. Operacionalización de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	DIMENSIONES	INDICADOR	ESCALA VALORATIVA
Marcadores inflamatorios séricos	Grupo de moléculas relacionadas directamente con los procesos inflamatorios.	LDH Interleucina 6 PCR Dimero D Ferritina	UI/l pg/mL mg/dL μg/mL ng/mL	240 – 480 < 7.0 0.0 – 0.5 < 0.5 15 – 150
Severidad de la infección por SARS-CoV-2.	Grado de alteración funcional respiratoria debido a la progresión de la infección causada por el SARS-CoV-2	Leve Moderado Severo	PAFI mmHg	≥200 ≥100 - 200 ≤100

3.7. Técnicas e instrumentos de recolección de datos

3.7.1. Técnica

Técnica de revisión documental de fuentes secundarias de reporte de resultados de marcadores inflamatorios séricos e historias clínicas en pacientes con infección por SARS-CoV-2.

3.7.2. Descripción de instrumentos

Ficha de recolección de datos (Anexo 2).

3.7.3. Validación

La validación de la Ficha de recolección de datos será por tres jurados expertos.

3.7.4. Confiabilidad

No requiere un análisis previo de confiabilidad (34).

3.8. Plan de procesamiento y análisis de datos

Los resultados de los marcadores inflamatorios séricos (LDH, interleucina 6, Proteína C reactiva , Dímero D y ferritina) en pacientes con infección por SARS-CoV-2 fueron ubicados en el sistema de gestión de datos (Infinity) y sus datos clínicos fueron extraídos de las historias clínicas del área de archivo, del Hospital de Apoyo Departamental María Auxiliadora, con el uso del Código Internacional de Enfermedades (CIE 10) para la ubicación de pacientes con COVID-19. Estos datos fueron recolectados por cada mes del estudio (abril - octubre del 2020), con el uso de la Ficha de recolección de datos (Anexo 2) diseñada para el estudio.

Estos datos fueron codificados en una Matriz de recolección de datos en SPSS v22.0 (Armonk, USA) para Linux. En esta base de datos se desarrolló la construcción de tablas y gráficos, y el análisis estadístico por estadística descriptiva, para estimar las frecuencias relativas, absolutas, y la estimación de medidas de tendencia central (media, mediana, moda), presentándose los datos como porcentajes y datos numéricos con desviaciones estándares según corresponda.

3.9. Aspectos éticos

Este proyecto tiene la aprobación del Comité de Ética e Investigación del Hospital de Apoyo Departamental María Auxiliadora, por tanto, cumple los aspectos éticos de investigación en Salud (Anexo 3). No requerirá de consentimiento informado, el autor del proyecto se compromete a cumplir con la declaración de Helsinki y el código de ética del tecnólogo médico (título X, artículo 50 título I, artículo 04), los datos de los pacientes solo serán conocidos por el autor, por lo que por ningún motivo están serán vulnerados.

CAPÍTULO IV:

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 RESULTADOS

Se incluyeron 349 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión del estudio. La edad promedio fue de 55.9 años con una desviación estándar de 17.2 y un rango de 18 a 96 años. Cuando se ha determinado las características de los participantes del estudio se puede evidenciar que la mayor frecuencia de edad estuvo en el grupo de 61 a 70 años y 51 a 60 años con 22.3 y 19.8%, respectivamente. En cuanto el sexo, 60.5% de pacientes fueron varones y 39.5% mujeres (Tabla 1).

En la tabla 1: Demuestra que los pacientes con COVID 19, 78 (22.3%) fueron casos leves, moderados 178 (51%) y 93(26.6%) casos severos.

Tabla 1. Distribución de las características de los participantes incluidos en el estudio.

N=349

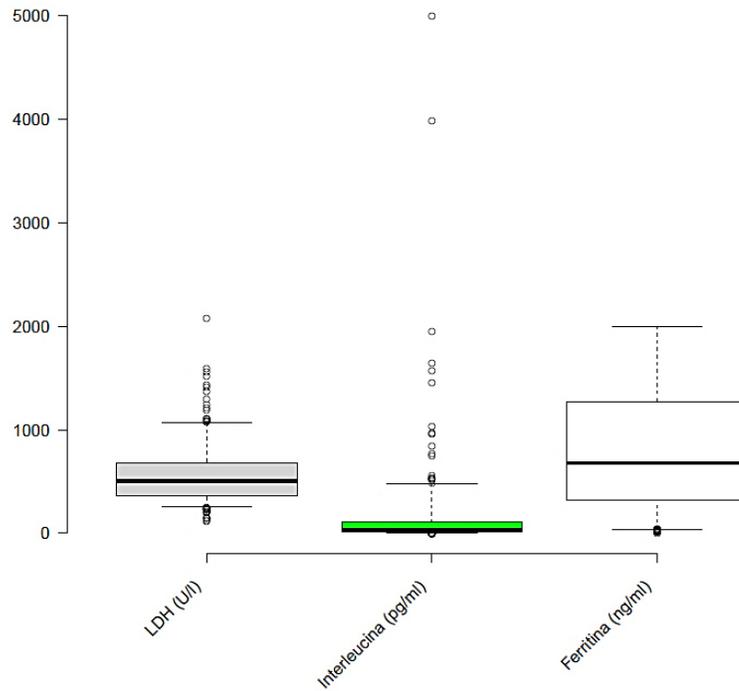
Características	Total	
	N	%
Sexo		
Varón	211	60.5
Mujer	138	39.5
Grupo etario		
<41	65	18.6
41-50	62	17.7
51-60	69	19.8
61-70	78	22.3
71-80	50	14.3
>80	25	7.2
COVID-19		
Leve	78	22.3
Moderado	178	51
Severo	93	26.6

Fuente: Primaria

Creación propia

4.1.1. Concentraciones de los marcadores inflamatorios según la severidad de la infección por SARS-CoV-2

La estimación de las concentraciones de los marcadores inflamatorios se muestra en la Figura 1. El promedio de concentración de LDH fue de 561.2 ± 266.1 U/l, de Interleucina 6 fue de 131.6 ± 402.9 pg/ml y de ferritina fue de 833.5 ± 626.0 ng/ml, respectivamente.

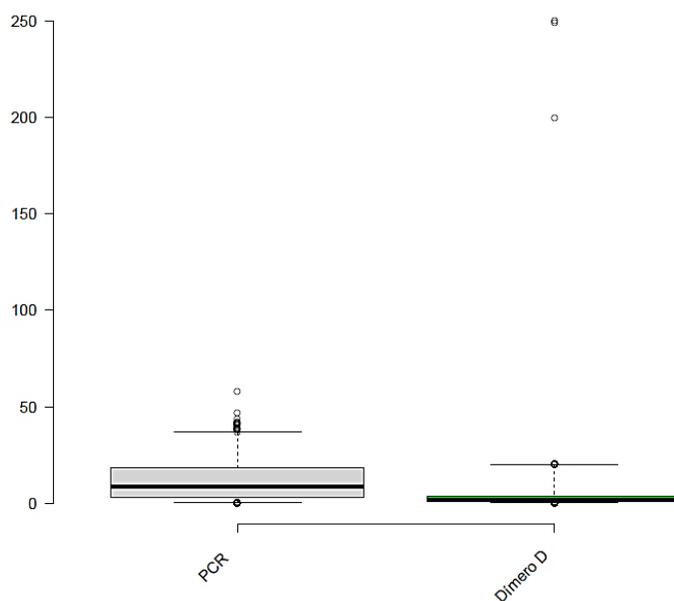


Fuente: Primaria

Creación propia

Figura 1. Diagrama de cajas y bigote para la distribución de LDH, Interleucina y ferritina en los pacientes con COVID-19. N= 349

Otros marcadores inflamatorios han incluido a Proteína C reactiva (PCR) y los productos de degradación del dimero D (Figura 2). El promedio de concentración de PCR fue de 12.2 ± 11.5 mg/dl y para dimero D fue de 10.5 ± 84.3 μ g/dl.



Fuente: Primaria

Creación propia

Figura 2. Diagrama de cajas y bigote para la distribución de PCR y dímero D en los pacientes con COVID-19. N= 349

De los 349 pacientes se estimaron rangos de concentración de los principales marcadores inflamatorios, así el rango de concentración para LDH fue de 109 a 2073 U/l, para Interleucina 6 fue de 1.5 a 5000 pg/dl, para PCR fue de 0.1 a 57.9 mg/dl, para dímero D fue de 0.13 a 1310 μ g/ml, y para ferritina fue de 0.49 a 2000 ng/ml. (Tabla 2).

Tabla 2. Concentración de los marcadores inflamatorios de pacientes con COVID-19.

Marcadores	Promedio	Desviación estándar	Rango	IC95%
LDH (U/l)	561.2	266.1	109 a 2073	533.3 a 589.11
IL 6 (pg/ml)	131.6	402.9	1.5 a 5000	89.3 a 173.85
PCR (mg/dl)	12.2	11.5	0.1 a 57.9	11.0 a 13.41
Dímero D (μ g/ml)	10.5	84.3	0.13 a 1310	1.6 a 19.33
Ferritina (ng/ml)	833.5	626.0	0.49 a 2000	767.8 a 899.18

Fuente: Primaria

Creación propia

4.1.2- Alteraciones del LDH según la severidad de la infección por SARS-CoV-2

Cuando se determinó la concentración de LDH según la severidad de la infección por SARS-CoV-2 hallamos niveles elevados en 98 (55.1%) y 86 (92.5%) pacientes con COVID-19 moderado y severo, respectivamente. (Tabla 3 y Figura 3). Se verificó que estos valores que valores altos fueron aumentando conforme progresaba la severidad de la enfermedad

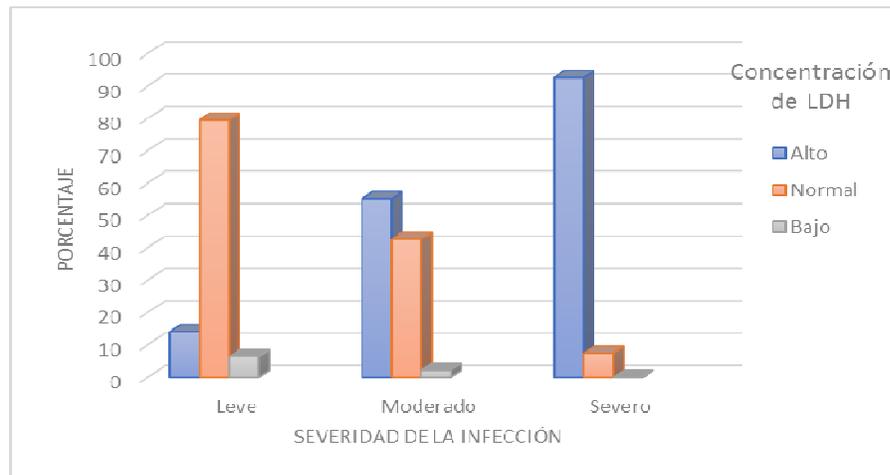
Tabla 3. Concentración de LDH en los pacientes con COVID-19 leve (n=78), moderado (n=178), y severo (n=93) incluidos en el estudio.

		COVID-19		
		Leve	Moderado	Severo
LDH (U/l)	Alto	11 (14.1)	98 (55.1)	86 (92.5)
	Normal	62 (79.5)	76 (42.7)	7 (7.5)
	Bajo	5 (6.4)	4 (2.2)	0 (0)
Total:		78	178	93

Fuente: Primaria

Creación propia

Con relación a los casos leves, se verificó que 62 (79.5%) presentaron concentraciones normales para LDH y 76 (42.7%) para los casos moderados. (Tabla 3 y Figura 3)



Fuente: Tabla 3

Creación propia

Figura 3. Distribución de la concentración de LDH, según la severidad de la infección por SARS-CoV-2

4.1.3. Alteraciones de la Interleucina 6 según la severidad de la infección por SARS-CoV-2

Con relación a la concentración de Interleucina según la severidad por SARS-CoV-2 hallamos niveles elevados en 55 (70.5%), 147 (82.6%), y 78 (83.9%) de pacientes con COVID-19 leve, moderado, y severo, respectivamente. (Tabla 4).

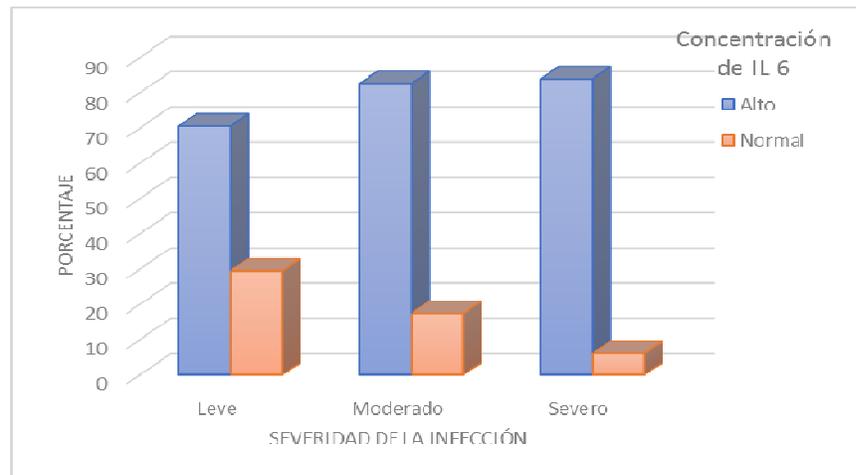
Tabla 4. Concentración de Interleucina 6 en los pacientes con COVID-19 leve (n=78), moderado (n=178), y severo (n=93) incluidos en el estudio.

		COVID-19		
		Leve	Moderado	Severo
Interleucina (pg/ml)	Alto	55 (70.5)	147 (82.6)	78 (83.9)
	Normal	23 (29.5)	31 (17.4)	15 (6.1)
Total:		78	178	93

Fuente: Primaria

Creación propia

La Tabla 4 y Figura 4, demuestran que estos valores fueron aumentando conforme progresaba la severidad de la enfermedad.



Fuente: Tabla 4

Creación propia

Figura 4. Distribución de la concentración de Interleucina 6, según la severidad de la infección por SARS-CoV-2

4.1.3. Alteraciones de Proteína C reactiva, según la severidad de la infección por SARS-CoV-2

Los resultados de la concentración de PCR según la severidad por SARS-CoV-2 demostraron niveles elevados en 68 (87.6%), 163 (91.6%), y 91 (97.8%) de pacientes con COVID-19 leve, moderado, y severo, respectivamente. (Tabla 5)

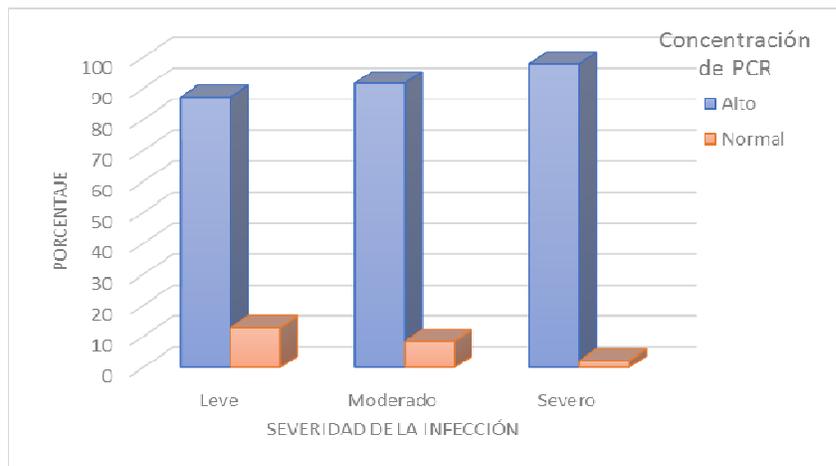
Tabla 5. Concentración de PCR en los pacientes con COVID-19 leve (n=78), moderado (n=178), y severo (n=93) incluidos en el estudio.

		COVID-19		
		Leve	Moderado	Severo
PCR (mg/dl)	Alto	68 (87.2)	163 (91.6)	91 (97.8)
	Normal	10 (12.8)	15 (8.4)	2 (2.2)
Total:		78	178	93

Fuente: Primaria

Creación propia

La tabla 5 y Figura 5, demuestran que estos valores fueron aumentando conforme progresaba la severidad de la enfermedad.



Fuente: Tabla 5

Creación propia

Figura 5. Distribución de la concentración de PCR , según la severidad de la infección por SARS-CoV-2

4.1.4. Alteraciones del dímero D, según la severidad de la infección por SARS-CoV-2

Cuando se determinó la concentración de Dímero D según la severidad hallamos niveles elevados en 64 (82.1%), 152 (85.4%), y 84 (90.3%) de pacientes con COVID-19 leve, moderado, y severo, respectivamente. (Tabla 6).

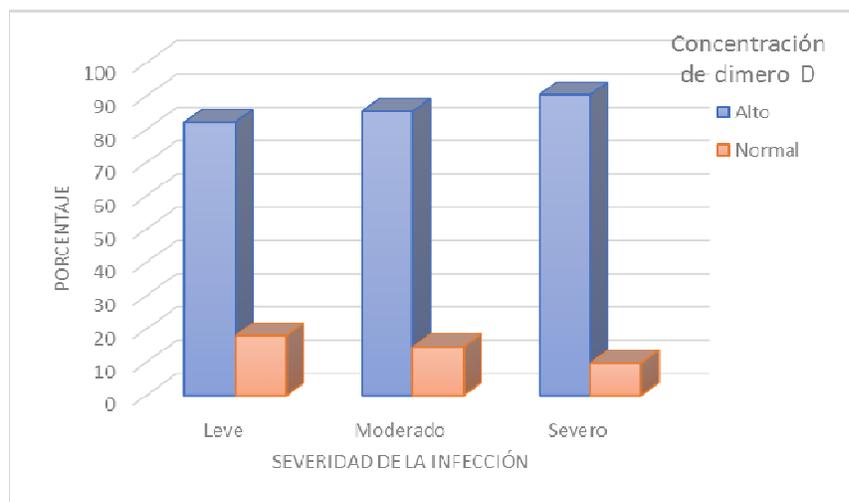
Tabla 6. Concentración de dímero D en los pacientes con COVID-19 leve (n=78), moderado (n=178), y severo (n=93) incluidos en el estudio.

		COVID-19		
		Leve	Moderado	Severo
Dímero D (µg/ml)	Alto	64 (82.1)	152 (85.4)	84 (90.3)
	Normal	14 (17.9)	26 (14.6)	9 (9.7)
Total:		78	178	93

Fuente: Primaria

Creación propia

La Tabla 6 y Figura 6, demuestran que estos valores fueron aumentando conforme progresaba la severidad de la enfermedad.



Fuente: Tabla 6

Creación propia

Figura 6. Distribución de la concentración de dímero D, según la severidad de la infección por SARS-CoV-2

4.1.5. Alteraciones de la Ferritina según la severidad de la infección por SARS-CoV-2

Cuando se determinó la concentración de ferritina según la severidad hallamos niveles elevados en 160 (55.1%), y 90 (96.8%) de pacientes con COVID-19 moderado, y severo, respectivamente. Con relación a los casos leves, se verificó que 51 (65.4%) presentaron concentraciones normales (Tabla 7).

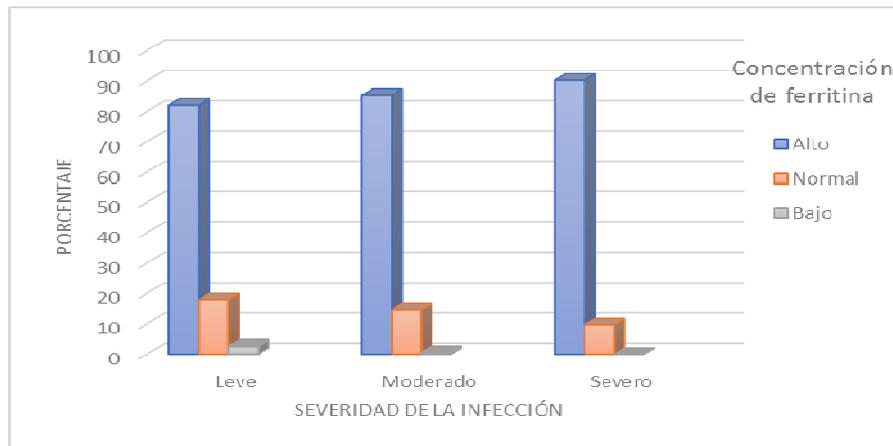
Tabla 7. Concentración de ferritina en los pacientes con COVID-19 leve (n=78), moderado (n=178), y severo (n=93) incluidos en el estudio.

		COVID-19		
		Leve	Moderado	Severo
Ferritina (ng/ml)	Alto	25 (32.1)	160 (55.1)	90 (96.8)
	Normal	51 (65.4)	17 (9.6)	3 (3.2)
	Bajo	2 (2.6)	1 (0.6)	0 (0)
Total:		78	178	93

Fuente: Primaria

Creación propia

La Tabla 7 y Figura 7, demuestran que estos valores fueron aumentando conforme progresaba la severidad de la enfermedad.



Fuente: Tabla 7

Creación propia

Figura 7. Distribución de la concentración de ferritina, según la severidad de la infección por SARS-CoV-2

4.2. DISCUSIÓN

En el presente estudio se evaluaron las alteraciones de los marcadores inflamatorios séricos según la severidad de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes del Hospital de Apoyo Departamental María Auxiliadora en Lima, demostrando que la mayoría de los marcadores evaluados tuvieron incrementos sustanciales en estadios moderados y severos de la enfermedad.

Nuestros resultados son coincidentes con otros estudios que han evaluado población con neumonía por SARS-CoV-2, el estudio de **Zhang et al. (2020)** en 140 pacientes infectados con SARS-CoV-2 en Wuhan, China mostraron niveles significativamente más altos de dímero D, PCR y procalcitonina con los pacientes graves en comparación con los pacientes no graves (todos $p < 0,001$) (7). Estos resultados concuerdan con lo hallado en este estudio donde los pacientes con COVID-19 estadio severo presentaron mayores niveles de dímero D y PCR. Otro estudio en población americana también ha demostrado incrementos en los marcadores de fase aguda. **Akilesh et al. (2020)** evaluaron y reportaron en pacientes americanos un incremento de PCR, dímero D, y LDH (13). Todos estos marcadores fueron hallados incrementados en población peruana con COVID-19 como demuestran nuestros resultados.

Los marcadores de fase aguda son el conjunto de moléculas involucradas en la fase inicial del ataque frente a una infección y se encuentran progresivamente elevados conforme se da un proceso infeccioso. **Guan et al. (2020)** en 1099 pacientes chinos de 552 hospitales en 30 provincias, regiones autónomas y municipios de China continental tuvieron niveles elevados de PCR hasta 10 veces más del valor normal. (5) Otros estudios durante el inicio de la pandemia en China también han demostrado incrementos de la concentración de marcadores inflamatorios de fase aguda. El estudio de **Wang et al., (2020)** en 69 casos de enfermedad por coronavirus 2019 en Wuhan, China con promedio de edad de 42 años mostraron que los pacientes con SpO₂ <90% y estadios más severos de la neumonía tuvieron niveles plasmáticos más altos de interleucina (IL) 6, IL10, LDH y PCR. (6). Por su parte, **Wan et al. (2020)** en 135 pacientes en el noreste de Chongqing demostraron que, a diferencia de los casos leves, los graves tenían linfopenia y niveles plasmáticos más altos de PCR,

LDH, tiempo de protrombina, y dímero D. (14). Todos estos hallazgos concuerdan con lo demostrado en este estudio que sitúa a LDH, PCR y dímero D, como los principales marcadores inflamatorios elevados en todos los estadios y que presentan cambios cuando la enfermedad se agrava.

De hecho, recientemente se ha vinculado los niveles incrementados de LDH, PCR y ALT estuvieron relacionados directamente con estadios más severos y mortalidad en pacientes con COVID-19. (34) Esta característica de factor de severidad se ha demostrado en población mexicana que comparte, entre otros, ciertas características de riesgo con la población peruana.

En Perú, el estudio de **Llaro-Sánchez et al. (2020)** Ha demostrado que las alteraciones de los valores de laboratorio como leucocitosis, linfopenia y LDH aumentado estuvieron vinculados con casos más severos de COVID-19. (15). El estudio de **Moya-Salazar et al., (2021)** también ha remarcado el papel de los marcadores de fase aguda como importantes en la progresión de la COVID-19 en población rural. (35) En efecto, ambos estudios concuerdan con los hallazgos de este estudio y plantean incrementos de los marcadores séricos de fase aguda según la severidad de la COVID-19. Hoy en día se ha evidenciado que estos marcadores pueden predecir la COVID-19 cuando se encuentran niveles altos de LDH, PCR, ferritina y dímero D. (36) Por otra parte, también estos marcadores pueden ser de mal pronóstico y estar asociados con la severidad de la neumonía por SARS-CoV-2. (37)

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIÓN

Conclusiones: Los datos de este estudio, concluye que:

- Los marcadores inflamatorios séricos mostraron alteraciones con valores altos de interleucina, PCR, dímero D en pacientes con infección por SARS-CoV-2 en estadio moderado y severo, con relación al LDH y Ferritina mostraron valores altos en estadio leve, moderado y severo en pacientes atendidos en el Hospital de Apoyo Departamental María Auxiliadora, Lima 2020.
- La concentración del lactato deshidrogenasa, mostraron valores altos en los estadios moderado y severo de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes del Hospital de Apoyo Departamental María Auxiliadora, Lima 2020.
- La concentración de interleucina, mostraron valores altos en los estadios leve, moderado y severo de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes del Hospital de Apoyo Departamental María Auxiliadora, Lima 2020.
- La concentración de la proteína C reactiva mostraron valores altos en estadios leve, moderado y severo de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes del Hospital de Apoyo Departamental María Auxiliadora, Lima 2020.
- La concentración de dímero D mostró valores altos en estadios leve moderado y severo de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes del Hospital de Apoyo Departamental María Auxiliadora, Lima 2020.
- La concentración de ferritina mostró valores altos en estadios moderado y severo de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes del Hospital de Apoyo Departamental María Auxiliadora, Lima 2020.

Finalmente, concluimos que los marcadores inflamatorios pueden predecir la severidad de la infección por SARS-CoV-2, siendo de gran ayuda en el pronóstico de esta enfermedad.

5.2. Recomendaciones

Debido a nuestros resultados se recomienda:

- Desarrollar estudios de asociación entre los niveles de los marcadores inflamatorios con los síntomas y la sobrevida posterior a la infección por SARS-CoV-2.
- Desarrollar estudios de seguimiento para conocer si existen cambios en la concentración de estos marcadores inflamatorios conforme la evolución de los pacientes según la severidad de la COVID-19.
- Es recomendable el monitoreo de estos marcadores ya que como se ha descrito en este estudio están sujetos a cambios conforme la severidad de la enfermedad, pasando de concentraciones bajas hacia concentraciones límite en los estadios severos de la COVID-19.
- Se recomienda ampliar este estudio en población de adultos mayores de otros centros de salud y comunidades ya que pueden existir diferencias en los procesos de enfermedad.

REFERENCIAS

1. Xu XW, Wu XX, Jiang XG, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ*. 2020;368:m606.
2. Lu CW, Liu XF, Jia ZF. 2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored. *Lancet*. 2020; 30313(20): 5S0140-6736.
3. Bernheim A., Mei X., Huang M., Yang Y., Fayad Z.A., Zhang N. Chest CT findings in coronavirus disease-19 (COVID-19): relationship to duration of infection. *Radiology*. 2020:200463.
4. Huang Y, Tu M, Wang S, et al. Clinical characteristics of laboratory confirmed positive cases of SARS-CoV-2 infection in Wuhan, China: a retrospective single center analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020:101606.
5. Xiong Y, Sun D, Liu Y, et al. Clinical and high-resolution CT features of the COVID-19 Infection: comparison of the initial and follow-up changes. *Invest Radiol*. 2020.
6. Wang Z, Yang B, Li Q, et al. Clinical features of 69 cases with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020.
7. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020; 75(7):1731-41.
8. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):1708-1720.
9. Pormohammad A, Ghorbani S, Baradaran B, Khatami A, Turner RJ, Mansournia MA, et al. Clinical characteristics, laboratory findings, radiographic signs and outcomes of 61,742 patients with confirmed COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis. *Microb Pathog*. 2020 Oct; 147: 104390.
10. Zhang ZL, Hou YL, Li D-T, Li FZ. Laboratory findings of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Clin Lab Invest*. 2020; 80(6).1-5.
11. Chen L, Liu HG, Liu W, et al. Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020;43(0):E005.
12. Mangalmurti N, Hunter CA. Cytokine Storms: Understanding COVID-19. *Immunity* 2020; 53(1):19-25.
13. Akilesh S, Nast CC, Yamashita M, Henriksen K, Charu V, Troxell ML, et al. Multicenter Clinicopathologic Correlation of Kidney Biopsies Performed in COVID-19

- Patients Presenting With Acute Kidney Injury or Proteinuria. *Am J Kid Dis.* 2020; in press.
14. Wan S, Xiang Y, Fang W, Zheng Y, Li B, Hu Y, et al. Clinical features and treatment of COVID-19 patients in northeast Chongqing. *Med Virol.* 2020; 92(7):797-806.
 15. 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. *Horiz Med (Lima)* 2020; 20(2): e1229.
 16. Jiang F, Deng L, Zhang L. et al. Review of the Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Gen Intern Med* 2020; 35: 1545–1549.
 17. Kramer A, Schwebke I, Kampf G. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. *BMC Infect Dis* 2006;6:130.
 18. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. *N Engl J Med.* 2020.
 19. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and its inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect.* 2020 :S0195–6701(20)30046.
 20. Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr* 2020; 87: 281–286.
 21. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395:507–13.
 22. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan,China: a descriptive study. *Lancet* 2020.
 23. 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.
 24. Burrell C, Howard C, Murphy F. Fenner and White's medical virology. 5th ed. New York: Academic Press; 2016.
 25. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci.* 2020; 63(3): 364-374.
 26. Ministerio de Salud (MINSA). R.M. N° 193-2020/MINSA Documento técnico: Prevención, diagnóstico y tratamiento de personas afectadas por COVID-19 en el Perú

- [Internet]. Perú: 14 abr 2020 [Consultado: 25 ene 2021] Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/473575-193-2020-minsa>
27. Villegas infante pf. factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes hospitalizados por covid-19 en el hospital marino molina scippa-essalud. [facultad de medicina “hipólito unanue”]; 2021. p. 28–40.
 28. OPS. Directrices de laboratorio para la detección y el diagnóstico de la infección por el virus responsable de la COVID-19 [Internet]. Whashington DC (EEUU): 08 jul 2020 [Consultado: 15 jun 2021]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52471>
 29. Padhi A, et al. Laboratory Diagnosis of Novel Coronavirus Disease 2019. En: Shailendra K. Coronavirus Disease 2019. Epidemiology, Pathogenesis, diagnosis and Therapeutics. 5 th ed. Singapore: Springer, 2020; 95-107. <https://doi.org/10.1007/978-981-15-4814-7>
 30. Vences M, Pareja J, Otero P et al. Factores asociados a mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19: cohorte prospectiva en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Lima, Perú [Internet]. Perú: 24 set 2020 [Consultado: 04 feb 2021] Disponible en: <https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.1241>
 31. 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) [Internet]. mar 2021 [Consultado: 18 ago 2021]; 21(1): e1379. Disponible en: <https://www.horizontemedico.usmp.edu.pe/index.php/horizontemed/article/view/1379>.
 32. Urquizo G, Arteaga R, Chacón P. UTILIDAD DE LOS REACTANTES DE FASE AGUDA EN EL DIAGNÓSTICO CLÍNICO. Rev. Méd. La Paz [Internet]. 2019 [Consultado: 06 mar 2021]; 25(2): 91-98. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-89582019000200013&lng=es.
 33. Alberto Gómez Gutiérrez, Casas C, Elena P. Interpretación clínica del laboratorio. 8va edición. Bogotá: Panamericana; 2014.
 34. Hernández SR. Metodología de la Investigación. 6ta Ed. México: Mc Graw Hill; 2018
 35. Moya-Salazar J, Cañari B, Sánchez-Llanos A, Hernández SA, Eche-Navarro M, Salazar-Hernández R, et al. Factores de riesgo en población rural andina con COVID-19: un estudio de cohorte retrospectivo. Infectio 2021; 25(4): 256-261
 36. Kaftan AN, Hussain MK, Algenabi AA, Naser FH, Enaya MA. Predictive Value of C-reactive Protein, Lactate Dehydrogenase, Ferritin and D-dimer Levels in Diagnosing COVID-19 Patients: a Retrospective Study. Acta Inform Med. 2021; 29(1):45-50.

37. Mardani R, Ahmadi Vasmehjani A, Zali F, Gholami A, Mousavi Nasab SD, Kaghazian H, et al. Laboratory Parameters in Detection of COVID-19 Patients with Positive RT-PCR; a Diagnostic Accuracy Study. Arch Acad Emerg Med. 2020; 8(1):e43.

ANEXOS

Anexo 1

“ALTERACIÓN DE LOS MARCADORES INFLAMATORIOS SÉRICOS SEGÚN LA SEVERIDAD DE LA INFECCIÓN POR SARS-CoV-2 EN PACIENTES DEL HOSPITAL DE APOYO DEPARTAMENTAL MARÍA AUXILIADORA, LIMA 2020”

FORMULACION DEL PROBLEMA	OBJETIVOS	VARIABLES	INDICADOR	INSTRUMENTO DE MEDICION	METODOLOGIA
<p>PROBLEMA GENERAL ¿Cómo serán las alteraciones de los marcadores inflamatorios séricos según la severidad de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes del Hospital de Apoyo Departamental María Auxiliadora, Lima 2020?</p>	<p>OBJETIVO GENERAL Describir las alteraciones de los marcadores inflamatorios séricos según la severidad de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes del Hospital de Apoyo Departamental María Auxiliadora, Lima 2020.</p>	<p>Variable 1: Marcadores inflamatorios séricos.</p>	<p>LDH Interleucina 6 PCR Ferritina Dimero D</p>	<p>Ficha de recolección de datos</p>	<p>Método de investigación Método deductivo.</p> <p>Enfoque de investigación Enfoque cuantitativo.</p> <p>Tipo de investigación Aplicado.</p> <p>Diseño de investigación Descriptiva, transversal, Retrospectivo</p> <p>Población: todos los pacientes con infección por SARS-CoV-2 del Hospital de Apoyo Departamental María Auxiliadora, durante, Abril – Octubre del 2020.</p>
<p>PROBLEMAS SECUNDARIOS 1. ¿Cómo serán las alteraciones del lactato deshidrogenasa, según la severidad de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes del Hospital de Apoyo Departamental María Auxiliadora, Lima 2020? 2. ¿Cómo serán las alteraciones de la interleucina 6 según la severidad de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes del Hospital de Apoyo Departamental María Auxiliadora, Lima 2020? 3. ¿Cómo serán las alteraciones de la proteína C reactiva, según la severidad de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes del Hospital de Apoyo Departamental María Auxiliadora, Lima 2020? 4. ¿Cómo serán las alteraciones de la ferritina, según la severidad de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes del Hospital de Apoyo Departamental María Auxiliadora, Lima 2020? 5. ¿Cómo serán las alteraciones del Dimero D, según la severidad de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes del Hospital de Apoyo Departamental María Auxiliadora, Lima 2020?</p>	<p>OBJETIVO ESPECIFICO 1. Describir las alteraciones del lactato deshidrogenasa, según la severidad de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes del Hospital de Apoyo Departamental María Auxiliadora, Lima 2020. 2. Describir las alteraciones de la interleucina 6, según la severidad de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes del Hospital de Apoyo Departamental María Auxiliadora, Lima 2020. 3. Describir las alteraciones de la proteína C reactiva, según la severidad de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes del Hospital de Apoyo Departamental María Auxiliadora, Lima 2020. 4. Describir las alteraciones de la ferritina, según la severidad de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes del Hospital de Apoyo Departamental María Auxiliadora, Lima 2020. 5. Describir las alteraciones del dimero D, según la severidad de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes del Hospital de Apoyo Departamental María Auxiliadora, Lima 2020.</p>	<p>Variable 2: Severidad de la infección por SARS-CoV-2.</p>	<p>Leve Moderado Severo</p>	<p>Ficha de recolección de datos</p>	<p>Muestra: pacientes con infección por SARS-CoV-2 del Hospital de Apoyo Departamental María Auxiliadora, con resultados de marcadores inflamatorios disponibles durante abril – octubre del 2020.</p> <p>Técnica Técnica de revisión documental de fuentes secundarias.</p> <p>Instrumentos Ficha de recolección de datos</p> <p>Análisis de Datos: Se realizó el análisis de datos mediante estadística descriptiva.</p>

Anexo 2

Ficha de recolección de datos

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	
ALTERACIÓN DE LOS MARCADORES INFLAMATORIOS SÉRICOS SEGÚN LA SEVERIDAD DE LA INFECCIÓN POR SARS-CoV-2 EN PACIENTES DEL HOSPITAL DE APOYO DEPARTAMENTAL MARIA AUXILIADORA, LIMA 2020*	
1. Demográficos.	
Edad: Sexo: Procedencia:	Observaciones: Historia clínica: Orden de laboratorio:
2. Diagnóstico de COVID-19	
Prueba rápida <input type="checkbox"/> IgG <input type="checkbox"/> IgM <input type="checkbox"/> Negativo	
Prueba molecular <input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo Observaciones: _____	
Severidad de Infección <input type="checkbox"/> Leve Valor del PaFi: <input type="checkbox"/> Moderado Síntomas: <input type="checkbox"/> Severo Radiografía y/o tomografía de tórax:	
3. Reactantes de fase aguda	
Marcador	Resultado
<input type="checkbox"/> LDH	
<input type="checkbox"/> Interleucina 6	
<input type="checkbox"/> PCR	
<input type="checkbox"/> Ferritina	
<input type="checkbox"/> Dímero D	
Observaciones _____	

Anexo 3

Aprobación Comité de Ética

"Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres"
"Año del Bicentenario del Perú: 200 años de independencia"

CONSTANCIA

El que suscribe, el **Presidente del Comité Institucional de Ética en la Investigación** del Hospital María Auxiliadora, **CERTIFICA** que el **PROYECTO DE TESIS**, Versión del **04 de junio del presente**; Titulado: "**ALTERACIÓN DE LOS MARCADORES INFLAMATORIOS SÉRICOS SEGÚN LA SEVERIDAD DE LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2 EN PACIENTES DEL HOSPITAL DE APOYO DEPARTAMENTAL MARIA AUXILIADORA, LIMA 2020**"; con Código Único de Inscripción: **HMA/CIEI/0025/2021**, presentado por la Investigadora: **Isabel SILVA DELGADO**; ha sido **REVISADA**.

Asimismo, concluyéndose con la **APROBACIÓN** expedida por el **Comité Institucional de Ética en Investigación**. No habiéndose encontrado objeciones de acuerdo con los estándares propuestos por el Hospital María Auxiliadora.

Esta aprobación tendrá **VIGENCIA** hasta el **17 de setiembre del 2022**. Los trámites para su renovación deben iniciarse por lo menos a 30 días hábiles previos a su fecha de vencimiento.

San Juan de Miraflores, **22 de Setiembre de 2021**.

Atentamente.



M.C. Alberto Emilio Zolezzi Franciso.
Presidente
Comité Institucional de Ética en Investigación
Hospital María Auxiliadora

AEZF/mags.
c.c. Investigadora.
c.c. Archivo.

