



**Universidad
Norbert Wiener**

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

Escuela Académico Profesional de Tecnología Médica

Tesis

**“Concentración de interleucina 6 en pacientes adultos con y sin síndrome
post covid en Lima, 2022”**

Para optar el Título Profesional de Licenciada en Tecnología Médica en
Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica

Presentado por:

AUTOR: BACH. TM. Azañedo Martínez, Lourdes Pilar
Código ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7650-2988>

LINEA DE INVESTIGACIÓN SALUD Y BIENESTAR

LIMA – PERÚ

2023

 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, LOURDES PILAR AZAÑEDO MARTINEZ egresado de la Facultad de Ciencias de la Salud y Escuela Académica Profesional de Tecnología Médica/ Escuela de Posgrado de la Universidad privada Norbert Wiener declaro que el trabajo académico
 “CONCENTRACIÓN DE INTERLEUCINA 6 EN PACIENTES ADULTOS CON Y SIN SÍNDROME POST COVID EN LIMA, 2022.”

Asesorado por el docente: MG. MOYA SALAZAR, JEEL JUNIOR

DNI: 47543872

ORCID: 0000-0002-7357-4940

tiene un índice de similitud de 9 nueve % con código 14912: 220540553 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

Lourdes Pilar Azañedo Martinez

DNI: 44382336



.....
Firma

Jeel Junior Moya Salazar

DNI: 47543872

Lima, 03 de abril de 2023

Dedico este trabajo:

A Dios, en especial lo dedico a mi padre Abel Azañedo y Urieta que se encuentra bajo la gloria de Dios, quien siempre velo por mi educación siendo mi apoyo en todo momento, a mi madre Lourdes Martinez Morales por ser mi mayor motivación e inspiración a diario para seguir adelante con mis metas y sueños, a mis hermanos: Abel, Luis y Williams, a mi tía Cecilia Martinez, a mis sobrinos: Abel, Rodrigo, André y Bruno, a mi cuñada Claudia, quienes son mi soporte y apoyo incondicional.

LPAM

Agradezco a:

A todo el equipo del Policlínico - Roal Laboratorios S.A.C, al equipo de la compañía JERICORP DIAGNOSTIC SAC representado por el Lic. Manuel Aliaga por las facilidades brindadas en este estudio a la Lic. Johana Cárdenas por su tiempo y dedicación, también un agradecimiento especial a mi asesor Mg. Jeel Junior Moya Salazar por su paciencia y apoyo en todo el camino.

ASESOR DE TESIS

Mg. JEEL JUNIOR MOYA SALAZAR

Código ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7357-4940>

Centro de Transformación Digital, Vicerrectorado de Investigación

Universidad Norbert Wiener

JURADOS

PRESIDENTE

MG. VICTOR RAUL HUAMAN CARDENAS

SECRETARIO

MG. CARLOS HUGO GARCIA VASQUEZ

VOCAL

MG. CESAR ALFONSO CHAMPA GUEVARA

ÍNDICE

CAPITULO I:	12
1.1. Planteamiento del problema	13
1.1. Formulación del problema	13
1.2. Objetivo	14
1.3. Justificación	15
1.4. Delimitación	16
CAPITULO II:	18
2.1. Antecedentes	18
2.2. Base teórica	24
2.3. Hipótesis	29
CAPITULO II: METODLOGÍA	31
3.1. Método de investigación	31
3.2. Enfoque de investigación	31
3.3. Tipo de investigación	31
3.4. Diseño de investigación	31
3.5. Población, muestra y muestreo	32
3.5.1. Población	32
3.5.2. Muestra	32
3.5.2.1. Criterios de inclusión	32
3.5.2.2. Criterios de exclusión	33
3.5.3. Muestreo	33
3.6. Variables y operacionalización	34
3.6.1. Variables	34
3.6.2. Operacionalización de variables	34
3.7. Técnicas e instrumentos de recolección de datos	35
3.7.1. Técnica	35
3.7.2. Descripción de instrumentos	35
3.7.3. Validación	35
3.7.4. Confiabilidad	35
3.8. Plan de procesamiento y análisis de datos	36
3.9. Aspectos éticos	37
CAPITULO IV: RESULTADOS Y DISCUSION	38
4.1. Resultados	38
4.2. Discusión	45
CAPITULO IV: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	49
4.1. Conclusiones	49
4.2. Recomendaciones	50
REFERENCIAS	51
ANEXOS	58

ÍNDICE DE TABLAS

TABLAS	Pág.
Tabla 1 Prueba T para las concentraciones de IL-6 en ambos grupos del estudio.	39
Tabla 2 Concentración de IL-6 según grupo etario. Datos en N(%)	39
Tabla 3 Concentración de IL-6 según sexo. Datos en N(%)	41
Tabla 4 Concentración de IL-6 según severidad de COVID-19. Datos en N(%)	42
Tabla 5 Concentración de IL-6 según secuela. Datos en N(%)	43

INDICE DE GRÁFICOS

FIGURA	Pág.
Figura 1 Distribución de la concentración entre pacientes con síndrome post COVID (casos) y pacientes sin este síndrome (controles). Beanplot	38
Figura 2 Concentración de IL-6 entre pacientes con síndrome post COVID (casos) y pacientes sin este síndrome (controles) según grupo etario.	40
Figura 3 Concentración de IL-6 entre pacientes con síndrome post COVID (casos) y pacientes sin este síndrome (controles) según sexo.	41
Figura 4 Concentración de IL-6 entre pacientes con síndrome post COVID (casos) y pacientes sin este síndrome (controles) según severidad de COVID-19.	42
Figura 5 Concentración de IL-6 entre pacientes con síndrome post COVID (casos) y pacientes sin este síndrome (controles) según tipo de secuela.	43

Resumen

Introducción: La COVID-19 ha generado un conjunto de síntomas que se mantienen luego de la primoinfección. Estas secuelas son denominadas como el síndrome post COVID, tienen manifestaciones inflamatorias donde las interleucinas pueden estar elevadas y pueden tener características clínicas diferentes según variables clínicas y demográficas. El objetivo de este estudio fue determinar la concentración de Interleucina 6 (IL-6) en pacientes adultos con y sin síndrome post COVID en Lima, 2022. **Materiales y Métodos:** Se diseñó un estudio observacional de corte transversal en 187 pacientes con síntomas (n=77, 41.2%) y sin síntomas. Se incluyeron muestras séricas de pacientes con síndrome post COVID, de ambos sexos, >18 años, con antecedentes de COVID-19, e inmunizados. La cuantificación de IL-6 se realizó por electroquimioluminiscencia en el analizador eCL8000 ECLIA a partir de muestras de suero. Se consideró como un rango de normalidad 1500-5000 pg/ml de IL-6 en ambos grupos. **Resultados:** Del total de pacientes 40 (51.9%) fueron mujeres y el rango etario más frecuente fue el de >60 años con 30 (39%) casos. La concentración de IL-6 en los pacientes con y sin síntomas fue de 6.3 ± 6.5 pg/ml (IC95% 4.8 a 7.7) y 17.3 ± 51.6 pg/ml (IC95% 7.7 a 27), respectivamente (p=0.083). En los pacientes con síntomas IL-6 estuvo elevada en los pacientes >60 años (13%), mujeres (16.9%), antecedentes de COVID-19 severos (15.6%) y en pacientes con secuelas respiratorias (19.5%) y neurológicas (13%). **Conclusión:** La concentración de IL-6 en pacientes adultos con síndrome post COVID es ligeramente menor que los pacientes sin síntomas, sin mostrar diferencias significativas, y existen un conjunto de características en pacientes con síntomas post COVID e IL-6 incrementada.

Palabras claves: COVID-19, interleucina, síndrome post COVID, SARS-CoV-2, Peru.

Abstract

Introduction: COVID-19 has generated a set of symptoms that persist after the primary infection. These sequelae are called post-COVID syndrome, they have inflammatory manifestations where interleukins may be elevated and they may have different clinical characteristics depending on clinical and demographic variables. The objective of this study was to determine the concentration of Interleukin 6 (IL-6) in adult patients with and without post-COVID syndrome in Lima, 2022. **Materials and Methods:** A cross-sectional study was designed in 187 patients with symptoms (n =77, 41.2%) and without symptoms. Serum samples from patients with post-COVID syndrome, of both sexes, >18 years old, with a history of COVID-19, and immunized were included. IL-6 quantification was performed by electrochemiluminescence on the eCL8000 ECLIA analyzer from serum samples. A threshold of 1500-5000 pg/ml of IL-6 was considered in both groups. **Results:** Of the total, 40 (51.9%) were women and the most frequent age range was >60 years with 30 (39%) cases. The concentration of IL-6 in patients with and without symptoms was 6.3 ± 6.5 pg/ml (95% CI 4.8 to 7.7) and 17.3 ± 51.6 pg/ml (95% CI 7.7 to 27), respectively (p=0.083). In patients with symptoms, IL-6 was elevated in patients >60 years (13%), women (16.9%), a history of severe COVID-19 (15.6%), and in patients with respiratory (19.5%) and neurological sequelae (13%). **Conclusion:** The concentration of IL-6 in adult patients with post-COVID syndrome is slightly lower than in patients without symptoms, without showing significant differences, and there is a set of characteristics in patients with post-COVID symptoms and increased IL-6.

Keywords: COVID-19, interleukin, post-COVID syndrome, SARS-CoV-2, Peru

CAPITULO I

EL PROBLEMA

1.1. Planteamiento del problema

La enfermedad por el nuevo coronavirus (COVID-19) ha generado altas tasas de muertes e infección en todo el mundo durante los tres años de pandemia. La COVID-19 es causada por el SARS-CoV-2, un virus respiratorio altamente contagioso que ocasiona un cuadro de neumonía atípica que cuadros leves, moderados y severos (1). La COVID-19 puede ocasionar problemas vasculares y hasta dejar secuelas post infección (2). El cuadro clínico de la COVID-19 así como las secuelas post infección están relacionadas con la respuesta inmunitaria durante la primoinfección y el desencadenamiento de un estado inflamatorio progresivo (3).

La respuesta inmunológica inicial incluye una tormenta de citoquinas pro inflamatorias que incluyen el incremento de interleucina 6, 12 y 18, proteína C reactiva, fibrinógeno y procalcitonina (4). La interleucina 6 (IL-6) es una glycoproteína secretora por células de respuesta inflamatoria como macrófagos y linfocitos, pero también es producida por fibroblastos y el endotelio en estadios inflamatorios (5). La liberación de esta IL-6 está inducida por una respuesta th1 linfocitaria y se incrementa en respuesta a

reactantes de fase aguda como el Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNFa). Esta citocina tiene una actividad antiinflamatoria cuando funciona como miocina y también pro inflamatorio (6). En pacientes con COVID-19 se ha visto que la IL-6 está relacionado con mayor fatalidad (7) y con cuadros de severidad (8). Tal es el punto del rol de la IL-6 que se recomienda el manejo con antagonistas de IL-6 en pacientes con COVID-19 (9) como una alternativa rápido para el manejo de los pacientes en estado crítico.

La IL-6 también se mantiene incrementado en pacientes con síndrome post COVID-19 pudiendo ser parte de los síntomas neuropsiquiátricos, respiratorios y gastrointestinales (10,11). En varios estudios se ha visto que este marcador es clave en el mantenimiento del estado inflamatorio del paciente con secuelas (12), diferenciándose según el sexo, edad y severidad del estado agudo de COVID-19 (13,14,15). En Perú aún no se ha cuantificado los niveles de IL-6 en pacientes con post COVID-19 siendo importante caracterizar esta concentración respecto al estado normoinflamatorio, a fin de entender el rol de este marcador inflamatorio para poder realizar actividades terapéuticas que permitan un mejor manejo de los pacientes (16).

Ante esta situación nos planteamos el siguiente problema de investigación:

1.2. Formulación del problema

1.2.1. Problema general

¿Cuáles será la concentración de Interleucina 6 en pacientes adultos con y sin síndrome post COVID en Lima, 2022?

1.2.2. Problemas específicos

1. ¿Cuáles será la concentración de Interleucina 6 según el grupo etario de los pacientes adultos con y sin síndrome post COVID en Lima, 2022?
2. ¿Cuáles será la concentración de Interleucina 6 según el sexo de los pacientes adultos con y sin síndrome post COVID en Lima, 2022?
3. ¿Cuáles será la concentración de Interleucina 6 según el tipo de secuela de los pacientes adultos con y sin síndrome post COVID en Lima, 2022?
4. ¿Cuáles será la concentración de Interleucina 6 según la severidad de la primo infección de los pacientes adultos con y sin síndrome post COVID en Lima, 2022?

1.3. Objetivo:

1.3.1. Objetivo General

Determinar la concentración de Interleucina 6 en pacientes adultos con y sin síndrome post COVID en Lima, 2022.

1.3.2. Objetivos Específicos

1. Estimar la concentración de Interleucina 6 según el grupo etario de los pacientes adultos con y sin síndrome post COVID en Lima, 2022.
2. Estimar la concentración de Interleucina 6 según el sexo de los pacientes adultos con y sin síndrome post COVID en Lima, 2023.
3. Determinar la concentración de Interleucina 6 según el tipo de secuela de los pacientes adultos con y sin síndrome post COVID en Lima, 2022.
4. Determinar la concentración de Interleucina 6 según la severidad de la primo infección de los pacientes adultos con y sin síndrome post COVID en Lima, 2022.

1.4. Justificación

1.4.1. Teórica

La importancia del estudio radica en la caracterización de IL-6 en pacientes con síndrome post COVID, ya que la evidencia científica sobre los procesos inflamatorios en estos pacientes aún continúa dilucidándose y gran parte de las investigaciones y terapias para controlar las secuelas están centradas en el manejo inflamatorio. El aporte teórico del presente proyecto en ese sentido se fundamenta en la cuantificación de las concentraciones en pacientes sin secuelas y con síndrome post COVID a fin de evidenciar diferencias en las concentraciones según las características de la enfermedad.

1.4.2. Metodológica

El aporte metodológico del presente proyecto radica en el manejo estadístico cuantitativo de datos de IL-6 en pacientes con y sin síndrome post COVID con lo cual se evidenciará diferencias en los promedios de concentración, así como entre los rangos normales.

1.4.3. Práctica

El aporte práctico del presente proyecto de investigación se fundamenta en el desarrollo operativo para la cuantificación de las concentraciones de IL-6 en pacientes con y sin síndrome post COVID, con ello se podrán aplicar los procedimientos de laboratorio para determinar estas concentraciones. Asimismo, la importancia práctica radica en la aplicabilidad de los resultados de este estudio, en principio, para conocer los niveles de IL-6 en los pacientes y poder interpretar estas concentraciones según su asociación con las características de la enfermedad.

1.5. Delimitaciones

1.5.1. Temporal

La presente investigación se desarrolló durante el año 2022.

1.5.2. Espacial

El presente estudio se desarrolló en el Laboratorio Clínico del Policlínico ROAL Lab. en Lima, Perú.

1.5.3. Recursos

La tesis se apoyó en la información obtenida a partir de la determinación de la concentración de IL-6 con el uso de métodos inmunológicos y reactivos diseñados para reconocer los valores de este marcador inmunológico. Además, se ha contado con recursos humano, financieros y logísticos para el desarrollo del estudio.

CAPITULO II

MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes

2.1.1. Antecedentes internacionales

Talvar *et al.*, (2022) “Interleucina 6 y su correlación con el COVID-19 en términos de resultados en una unidad de cuidados intensivos de un hospital rural: un estudio transversal” establecieron una correlación de COVID-19 con IL-6 en términos de resultados clínicos. Realizaron un estudio transversal de 200 pacientes que ingresaron en la unidad de cuidados intensivos (UCI) con reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) positiva para COVID-19 de enero a mayo de 2021. IL-6 sérica. Sus resultados demostraron que la IL-6 fue más alta en pacientes con una relación N:L y una puntuación HRCT aumentadas, la asociación de IL-6 con los resultados clínicos en términos de alta y expiración resultó ser estadísticamente no significativo. En conclusión, la IL-6 sérica no es un marcador potente para los resultados clínicos en pacientes de la UCI en términos de muerte frente a sobrevivientes. Sin embargo, los niveles de IL-6 al ingreso se pueden correlacionar con las puntuaciones de gravedad de la tomografía computarizada, así como con la relación N:L de los pacientes ingresados en una UCI (17).

Abd et al., (2021) “Niveles séricos de α 1-antitripsina, interleucina-1 β e interleucina-6 en pacientes iraquíes con COVID-19: un estudio transversal” compararon los niveles séricos de α 1-antitripsina (AAT), IL-1 β e IL-6 entre pacientes con COVID-19 e individuos sanos. Desarrollaron un estudio transversal en 90 personas, 45 controles sanos y 45 pacientes confirmados con COVID-19 mediante RT-qPCR en un hospital de aislamiento especializado en Bagdad entre noviembre de 2021 y marzo de 2022. Se tomaron muestras de sangre venosa y se aisló y almacenó suero para mediciones cuantitativas ELISA de AAT, IL-1 β e IL-6 (ELISA). Se utilizó IBM SPSS versión 24 para analizar los datos. Sus resultados mostraron un aumento significativo en los niveles séricos de AAT, IL-1 β e IL-6 en el grupo de pacientes con COVID-19 en comparación con el grupo de control sano con valores de $p < 0,001$ para cada uno de estos marcadores. En conclusión, las concentraciones de AAT fueron mayores durante la COVID-19; esta elevación es esencial durante la infección. Los niveles de IL-1 β e IL-6 también se elevaron durante el período de infección; sin embargo, los niveles altos desregulados pueden provocar el síndrome de liberación de citoquinas (18).

Nguyen et al., (2021) “Relación de los niveles de interleucina-6 en pacientes con COVID-19 con eventos cardíacos adversos mayores” en este estudio descriptivo se revisaron historias clínicas de pacientes con COVID-19 en cuatro hospitales de un sistema de salud de marzo a mayo de 2020, extrayendo información sobre las características basales, MACE (es decir, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda/embolia pulmonar o shock que requiere vasopresor). soporte),

mortalidad y niveles de IL-6. Sus resultados mostraron que de los 496 pacientes hospitalizados con COVID-19, a 191 pacientes se les extrajo un nivel de IL-6 y el 68 % tenía niveles elevados de IL-6. La población con IL-6 elevada tenía mayores probabilidades de desarrollar un MACE en comparación con la población con IL-6 normal ($P < 0,0001$, razón de probabilidad [OR] = 5,91, intervalo de confianza [IC] del 95 % = 2,65–14,11). La población con niveles elevados de IL-6 también tuvo tasas de mortalidad más altas (28,2 % frente a 5 %, $P = 0,0001$, OR = 7,47, IC del 95 % = 2,19–39,32) y una mayor incidencia de MACE y/o mortalidad (58,78 % frente a 20,00 %, $P < 0,0001$, OR = 5,7, IC del 95 %: 2,65–12,83) en comparación con la población normal con IL-6. Los autores concluyen que los niveles elevados de IL-6 en pacientes con COVID-19 pueden estar asociados con MACE y/o mortalidad. Monitorear los niveles de IL-6 en pacientes con COVID-19 puede ayudar a estratificar el riesgo de los pacientes (19).

Maeda et al., (2020) “La asociación del valor de la interleucina-6, los inhibidores de la interleucina y los resultados de los pacientes con COVID-19 en la ciudad de Nueva York” establecieron la efectividad de los inhibidores de la IL-6, como el tocilizumab, en un estudio retrospectivo que utilizó una cohorte consecutiva de 224 pacientes hospitalizados con COVID-19 en marzo de 2020. Los pacientes se dividieron en admitidos en la UCI (grupo UCI) y los que no (grupo sin UCI), y los datos clínicos incluyen el uso de tocilizumab fueron comparados. También se investigó la correlación entre el valor de IL-6 al ingreso y en el pico, y el uso de tocilizumab, así como los resultados clínicos. El grupo de la UCI tuvo tasas más altas de comorbilidades

preexistentes, como hipertensión, diabetes y enfermedad coronaria, y niveles más altos de IL-6 que el grupo sin UCI (todos $P < .05$). La edad, el pico de IL-6 y el pico de dímero D fueron predictores significativos de mortalidad hospitalaria (OR: 1,05 [1,01-1,09], $P = 0,012$; 1,001 [1,000-1,002], $P = 0,002$; OR: 1,10 [1,03-1,18], $p = 0,008$). La curva de características operativas del receptor mostró una mayor predictibilidad de la mortalidad hospitalaria con IL-6 en el pico que otros (área bajo la curva; IL-6 en el pico: 0,875 [0,87-0,942], IL-6 al ingreso: 0,794 [0,699-0,889], dímero D en el pico 0,787 [0,690-0,883], dímero D en el ingreso 0,726 [0,625-0,827]). La incidencia de infecciones fúngicas fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron tocilizumab que en los que no lo recibieron (13,0 % frente a 1,1 %, $P < .001$). Los autores concluyen que la edad, el pico de IL-6 y los niveles pico de dímero D fueron predictores significativos de mortalidad hospitalaria. Tocilizumab no disminuyó la mortalidad hospitalaria en nuestra cohorte (20).

Sayah et al., (2020) “Interleucina-6, procalcitonina y proporción de neutrófilos a linfocitos: parámetros inmunoinflamatorios potenciales para identificar formas graves y mortales de COVID-19” evaluaron el valor pronóstico de los biomarcadores inmunoinflamatorios en COVID-19, luego determinar los umbrales óptimos para evaluar las formas graves y fatales de esta enfermedad. Se incluyeron 153 pacientes con COVID-19 confirmado en este estudio, y clasificados en grupos no severos y severos. Los niveles plasmáticos de IL-6, proteína C reactiva (CRP), receptor de IL2 soluble (IL2R α), procalcitonina (PCT) y ferritina se midieron mediante un ensayo de quimioluminiscencia. El hemograma completo se realizó mediante el

analizador de hematología Convergys 3X®, el recuento de neutrófilos (NEU), la proporción de neutrófilos a linfocitos (NLR), la proporción derivada de neutrófilos a linfocitos (d-NLR) fueron significativamente más altos en las formas graves de COVID-19. El análisis de la curva ROC mostró que IL6 era el biomarcador inflamatorio más preciso. El punto de corte calculado de IL-6 (42 pg/ml) pudo clasificar correctamente > 90 % de los pacientes con respecto a su riesgo de gravedad (área bajo la curva ROC (AUROC) = 0,972) y el valor umbral de 83 pg/ml fue altamente predictivo de la progresión hasta la muerte (AUROC = 0,94, OR = 184) después de una mediana de 3 días. En conclusión, la IL-6 se correlacionó positivamente con otros marcadores inflamatorios y el análisis cinético destacó su valor para el seguimiento de pacientes con COVID-19 (21).

2.1.2. Antecedentes nacionales

Medina & Roman (2022) “Concentraciones plasmáticas de zinc e interleucina - 6 como biomarcadores predictores de severidad en pacientes COVID-19” tuvieron el objetivo de determinar las concentraciones de estos marcadores en pacientes con infección por SARS-CoV-2. Diseñaron un estudio observacional en pacientes de UCI y pacientes no hospitalizados analizando las variables demográficas y clínicas. Sus resultados demostraron que los pacientes hospitalizados tenían mayores síntomas y que los valores máximos de IL-6 se encontraban en los pacientes de UCI (168.5 pg/mL), frente a valores reducidos en pacientes no hospitalizados del grupo control (2 pg/mL). En conclusión, los pacientes que

estuvieron hospitalizados en UCI debido a COVID-19 exhibieron mayores concentraciones de IL-6 en plasma (22).

Veléz (2022) “Predicción de la mortalidad con marcadores inmunológicos-inflamatorios y hematológicos en pacientes críticos con COVID-19 que habitan en elevada altitud” estimaron la capacidad predictiva de mortalidad de un conjunto de variables fisiológicas en pacientes con COVID 19 severo. Diseñaron un estudio observacional en 223 pacientes que vivían a 2850 msnm, uso de ventilador mecánico y en UCI durante el 2021. Sus resultados mostraron que los pacientes (50 ± 12 años) fueron mayoritariamente varones (70,4%), y que las áreas bajo la curva ROC (AUC) para estimar la mortalidad fue de fueron: IL-6 24 h 0,636 (0,559-0,713) con un umbral de concentración de 11 pg/ml. Además, la IL-6 a las 24 horas mayores de 11 pg/ml tuvo un Hazard Ratio de 6,15. En conclusión la concentración sérica de IL-6 prefijo la mortalidad a los 28 días en pacientes críticos con COVID-19 (23).

Collazos (2022) “Concentraciones séricas de interleuquina 6 y su valor pronóstico de letalidad en adultos mayores con Covid-19” tuvieron como objetivo analizar evidencias científicas sobre las concentraciones séricas de la IL-6 y su valor pronóstico de letalidad en adultos mayores con COVID-19. Realizaron una investigación documental en revisión sistemática durante 2020-2022. Las concentraciones séricas de IL-6 en adultos mayores se incrementaron en comparación con los pacientes sin COVID-19, así los pacientes no graves y graves tuvieron un rango de concentración de 1,62 a 7,52 pg/L y 4,83 a 23,4 pg/L, respectivamente. Estas concentraciones se

relacionaron con la severidad y mayor letalidad de los casos severos de COVID-19. En conclusión, IL-6 es un marcador que se incrementa en casos severos de COVID-19 y se relaciona con peores desenlaces (24).

2.2. Bases teóricas

2.2.1. Generalidades sobre COVID-19

Existen actualmente más de 40 coronavirus, siendo la mayoría infecciosos para los animales. Dentro de estos el virus SARS-CoV-2 es el séptimo coronavirus conocido que infectan a los humanos. De estos sólo cuatro se consideran adquiridos en comunidad y son contagiosos para los humanos durante mucho tiempo, los tres restantes: SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2 parecen haber infectado a la población humana más recientemente por un salto entre especies. A pesar de las implicancias reducidas de su desarrollo en animales, estos tres han resultado en una alta tasa de mortalidad (25)

El SARS-CoV-2, al igual que los otros coronavirus, puede infectar el tracto gastrointestinal, tracto respiratorio o hasta el sistema nervioso central enfermedades en diferentes grados. Los coronavirus inicialmente clasificados en tres distintos grupos de coronavirus 1, 2 y 3 (26). La infección por SARS-CoV-2 podría inducir inmunidades humoral y celular que es esencial para acabar con el virus. En cualquier caso, una respuesta inmunitaria descontrolada o deficiente podría ocasionar inmunopatología inmediata y daño extremo a los pacientes (27). Los receptores de superficie celular ACE2 son los principales receptores para la infección celular del SARS-CoV-2, infectando así principalmente el tracto respiratorio y

gastrointestinal, ya que los receptores ACE2 son expresado por células epiteliales (28). Además, se ha identificado que la expresión de ACE2 se puede encontrar en células cerebrales, cardiomiocitos, células de vesículas seminales, riñón proximal túbulo y epitelio de la vesícula biliar (29).

2.2.2. Síndrome post COVID

Luego de la infección por SARS-CoV-2 muchos pacientes desarrollan síntomas duraderos que fluctúan con el tiempo y pueden tener consecuencias incapacitantes (30). Existe un conjunto de reportes que indican que con frecuencia los pacientes pueden reportar fatiga, anosmia, ageusia, mialgias, disnea, ansiedad, depresión, alteraciones gastrointestinales, y problemas cognitivos (31).

Ha esta condición ha sido denominada síndrome post Covid o COVID prolongado, y actualmente no hay consenso sobre su definición o criterios diagnósticos, aunque a partir del 1 de octubre de 2021 se le ha incluido en el un nuevo código Internacional de Enfermedades 10 (U09.9, “Condiciones post-COVID, no especificadas”) (31,32). Este conjunto de síntomas que se prolongan pueden significativamente ser la calidad de vida de los pacientes, provocan pérdidas económicas y de productividad y aumentan la carga asistencial (32,33). Aún no ha quedado claro si el post COVID es una prolongación final de la infección o una enfermedad diferente, pero se han reportado que los factores de riesgo de COVID-19 severo, como la edad, el sexo masculino o la obesidad, no se han relacionado completamente con el desarrollo de este síndrome (34). Los mecanismos subyacentes

específicos en síndrome prolongado de COVID se vienen estudiando y el daño tisular provocado por el virus, las alteraciones del microbioma o una reacción inmunitaria/inflamatoria desregulada en respuesta a la infección pueden estar involucradas (35-36). Esto en vista que la interrupción de las respuestas inmune e inflamatoria causada por una infección viral aguda (como los virus Chikungunya, SARS-CoV o MERS-CoV) puede conducir a trastornos a largo plazo, que pudieran explicar lo del COVID prolongado (36).

2.2.3. Respuesta inmune

Hay tres tipos de inmunidad en el cuerpo humano, inmunidad innata (que es la respuesta rápida contra infecciones), inmunidad adaptativa (que es la respuesta lenta), y la inmunidad pasiva que tiene dos elementos o bien: inmunidad natural que recibió del origen materno, y activa inmunidad que recibió a través de medicamentos como la vacunación. El SARS-CoV-2 transmitida a través de gotitas respiratorias al toser y estornudar, ingresa al sistema respiratorio a través de la cavidad nasal y comienza a replicarse a través del ingreso por el receptor ACE2, así luego, comienza la propagación viral, donde se puede detectar mediante hisopos nasales, en el tracto respiratorio el virus se enfrenta a una respuesta inmune innata activa. Mientras tanto la enfermedad se manifiesta clínicamente y una citoquina de respuesta innata puede ser predictiva del curso clínico posterior (37).

2.2.4. Respuesta inmune e inflamación

La infección por SARS-CoV-2 desencadena una respuesta inmunitaria tanto innata como adaptativa (38). La respuesta proinflamatoria excesiva del primero y la respuesta desregulada del huésped del último conducen al daño tisular. La subsiguiente desregulación inmunitaria generalizada e incontrolada libera cantidades masivas de citocinas y quimiocinas, lo que generalmente se denomina "tormenta de citocinas" (39). Además de la respuesta celular las vías del complemento juegan un rol clave en la hiperinflamación, reclutamiento de células inflamatorias y la activación de neutrófilos. La tormenta de citoquinas, conlleva a la activación de la vía de activación de macrófagos, lo que conduce a la liberación de IL-6 y TNF-alfa (38). En este contexto la IL-6 es un actor clave en la tormenta de citocinas, ya que activa varios tipos de células y forma un ciclo de retroalimentación positiva. La producción no regulada a gran escala de interleucinas, particularmente IL-6, estimula aún más varias vías de señalización celular, aumentando la producción de reactivos de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR).

2.2.5. Citocinas

La IL-6 aumenta drásticamente en pacientes con COVID-19, y existe evidencia que más de la mitad de los pacientes tenían niveles elevados de IL-6 durante las etapas severas de la enfermedad (40). Una IL-6 inicial más alta se correlacionó con la gravedad, la afectación pulmonar intersticial bilateral y otros marcadores inflamatorios agudos, incluso con cuadro prolongados de síntomas (33). En varias revisiones se ha identificado a la IL-6 como un marcador importante de la gravedad de la enfermedad y

predicador de mortalidad siendo buena para monitorear la respuesta terapéutica y realizar el seguimiento de los pacientes con síntomas prolongados (34). Otras citocinas proinflamatorias (como IL-2, IL-1 β , IL-8, IL-17, y TNF α) aumentan significativamente en pacientes con enfermedad grave (39).

2.2.9. Definición de términos básicos

COVID-19: Enfermedad respiratoria sistémica caracterizada por la infección del SARS-CoV-2 que puede tener un curso clínico diferencial, pudiendo tener una resolución luego de sintomatología leve o progresar a severidad con compromiso respiratorio (30).

SARS-CoV-2: virus de la familia Coronaviridae, exactamente delta-coronavirus, con un ssRNA de aproximadamente de 26 to 32 kb. Este virus presenta una proteína transmembrana denominada Spike “S” que permite el anclaje en el receptor ACE2 de las células humanas (27).

Sistema inmune: conjunto de tejidos, células y moléculas responsables de la respuesta humana frente a noxas (41).

Citoquina: proteína con carácter funcional capaz de activar, reducir, y prolongar una respuesta inmunológica (42).

Interleucina 6: citocina pleiotrópica con carácter proinflamatoria segregada principalmente por macrófagos celulares (40).

Síndrome post COVID: conjunto de síntomas luego de una infección por SARS-CoV-2 que se mantienen constantes y pueden generar complicaciones sistémicas. Estos síntomas incluyen fiebre, tos, disnea, problemas neurológicos, ansiedad, depresión, problemas dermatológicos, mialgia, problemas cognitivos y motores (32).

2.3. Hipótesis

2.3.1. Hipótesis general

H0: La concentración de Interleucina 6 no se encuentra incrementada en pacientes adultos con síndrome post COVID frente a los controles evaluados en Lima, 2022

H1: La concentración de Interleucina 6 se encuentra incrementada en pacientes adultos con síndrome post COVID frente a los controles evaluados en Lima, 2022

2.3.2. Hipótesis Específicos

1. La concentración de Interleucina 6 se encuentra incrementada en los pacientes con síndrome post COVID del grupo etario de 40 a 50 años.
2. La concentración de Interleucina 6 se encuentra incrementada en los pacientes con síndrome post COVID principalmente en varones.

3. La concentración de Interleucina 6 se encuentra incrementada principalmente en los pacientes con síndrome post COVID con secuelas neurológicas y respiratorias.

3. La concentración de Interleucina 6 se encuentra incrementada en los pacientes con síndrome post COVID con cuadro de primo infección severa frente a los controles evaluados en Lima, 2022

CAPITULO III

DISEÑO METODOLÓGICO

3.1. Método de investigación

No experimental, porque en este estudio no se realizará una manipulación directa de las variables del estudio, limitándose a observarlas y cuantificarlas (42).

3.2. Enfoque de investigación

El enfoque del estudio es cuantitativo, ya que el manejo de datos se realizará con un abordaje estadístico numérico para la estimación de las concentraciones de IL-6 (42).

3.3. Tipo de investigación

Corresponde a la investigación aplicada, ya que es el tipo de investigación cuyo propósito es dar solución a situaciones o problemas concretos e identificables a partir de protocolos y procesos ya delimitados (42).

3.4. Diseño de investigación

Según la manipulación de la variable

Estudio Observacional: Este estudio es observacional ya que no se realizará una manipulación intencionada de las variables del estudio (42).

Según el número de mediciones

Transversal: Este estudio es de corte transversal ya que los datos serán obtenidos en un solo momento durante el periodo de tiempo y se cuantificara la concentración de IL-6 (42).

Según la fuente de toma de datos

Retrospectivo: Este estudio es retrospectivo debido a que la recolección de datos se recolectara desde la ejecución del proyecto hacia atrás (42).

3.5. Población, muestra y muestreo

3.5.1. Población

La población del estudio estuvo conformada por las muestras de suero de los pacientes atendidos en el Policlínico ROAL durante los meses de enero a noviembre de 2022 (42).

3.5.2. Muestra

La muestra del estudio la constituyeron las 187 muestras de suero de los pacientes con síndrome post COVID atendidos en el Policlínico ROAL durante los meses de enero a noviembre de 2022 (42). Estos pacientes cumplieron los siguientes criterios de selección definidos previamente:

3.5.2.1. Criterios de inclusión

1. Muestras de pacientes con síndrome post COVID.
2. Muestra de pacientes de ambos sexos.
3. Muestra de pacientes mayores de 18 años.
4. Muestra de pacientes con antecedentes de infección por COVID-19.
5. Muestra de pacientes inmunizados frente a la COVID-19.
6. Muestra de pacientes con diferente procedencia de las provincias del Perú.
7. Muestra de pacientes con infección previa por SARS-CoV-2 sin secuelas (control).

3.5.2.2. Criterios de exclusión

1. Muestra de pacientes con antecedentes de enfermedades autoinmunes.
2. Muestras de pacientes embarazadas o con parto reciente.
3. Muestra de pacientes con uso de fármacos para el tratamiento de enfermedades crónicas.
4. Muestra de pacientes en terapia hormonal, diálisis o transfusión reciente.
5. Muestra de pacientes con neoplasias o con enfermedades debilitantes por inmunosupresión como VIH.
6. Muestra de pacientes sin infección por COVID-19.

3.5.3. Muestreo

El muestreo realizado para este estudio fue no probabilístico por conveniencia de tipo censal (42). Considerándose el total de pacientes con síndrome post COVID atendidos durante el periodo del estudio en el policlínico.

3.6. Variables y operacionalización

3.6.1. Variable directa

Variable 1: Concentración de Interleucina 6

3.6.2. Variable indirecta

Variable 2: Síndrome post COVID

3.6.3. Operacionalización de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	DIMENSIÓN	INDICADOR	ESCALA
Concentración de Interleucina 6	Niveles de concentración sérica de IL-6 obtenidas a partir del análisis inmunológico	Concentración sérica de IL-6 por cc de suero humano	Concentración normal Concentración alterada	pg/ml	1,8 pg/ml >1,8 pg/ml
Síndrome post COVID	Conjunto de síntomas correspondientes luego de una o más infecciones por SARS-CoV-2, que afectan al ser humano	Manifestaciones clínicas que den la idea del desarrollo de secuelas como consecuencia de una infección	Síntomas viscerales Síntomas somáticos	Síntomas y Signos	No presenta

	por un tiempo indeterminado.	primaria por SARS-CoV-2			
--	------------------------------	-------------------------	--	--	--

3.7. Técnicas e instrumentos de recolección de datos

3.7.1. Técnica

Técnica de revisión documental de fuentes primarias respecto a los informes de resultados de los perfiles inflamatorios de los pacientes con y sin síndrome post COVID.

3.7.2. Descripción de instrumentos

El instrumento fue la ficha de recolección de datos creada para el estudio (Anexo 2). En esta ficha se recolectaron datos de los síntomas y manifestaciones post COVID y de las concentraciones de IL-6 por cada paciente.

3.7.3. Validación

La Ficha de recolección de datos fue sometida a una evaluación de validez externa a través del juicio de tres jurados expertos (42). Al finalizar la validación se emitió un certificado de validez por cada jurado consultado (Anexo 3).

3.7.4. Confiabilidad

El instrumento en este estudio fue evaluado para estimar su confiabilidad usando la prueba de alfa de Crombach (42). Los resultados se presentan en el Anexo 4.

3.8. Plan de procesamiento y análisis de datos

Los pacientes fueron evaluados y examinados por consultorio externo con la finalidad de identificar los que presentan manifestaciones clínicas relacionadas con las secuelas de la primera infección por COVID-19. Estos pacientes fueron seleccionados e incluidos en el estudio. Las muestras de los pacientes fueron recolectadas por venopunción siguiendo las recomendaciones estándares para recolección de muestras (43) y fueron pre codificadas a fin de lograr el anonimato de los participantes del estudio.

En conjunto las muestras fueron codificadas en el sistema interno del sistema de procesamiento de muestras del laboratorio de inmunología. La determinación de las concentraciones de IL-6 se llevó a cabo por el método de electroquimioluminiscencia en el analizador automático eCL8000 ECLIA (LIFOTRONIC). Este equipo será calibrado antes de la corrida bioquímica y se seguirán las recomendaciones del fabricante para su uso (Anexo 5).

Los datos obtenidos de la corrida analítica fueron ingresados a la ficha de recolección de datos y esta tabulados hacia una matriz de datos disponible en STATA v4.0, donde se realizó el análisis estadístico descriptivo de las variables, con la estimación inicial de la distribución normal de los datos usando la prueba de Kolmogorov-Smirnov. La concentración anormal de IL-6 se interpretó siguiendo el umbral de prueba provisto por el fabricante (1500-5000 pg/ml). La diferencia en la concentración de IL-6 en pacientes con y sin síndrome post

COVID se realizó con la prueba de T-student para muestras independientes considerando un p-value de 0.05 y un intervalo de referencia de 95% con estadísticamente significativos.

3.9. Aspectos éticos

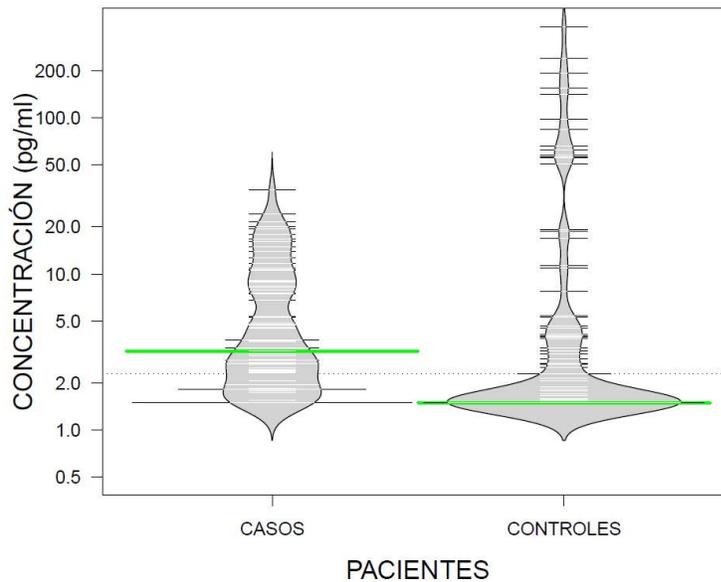
La presente investigación, por su naturaleza, tipo, diseño y estructura, no se opone a los aspectos éticos de la investigación científica, respetando los principios éticos de Beneficencia, Autonomía, Justicia y no maleficencia. Además, este estudio tiene la autorización y aprobación por la gerencia del policlínico (Anexo 6) y la aprobación por el Comité de ética e Investigación de la Universidad Norbert Wiener (Anexo 7).

CAPITULO IV

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Resultados

En total se incluyeron 187 pacientes al estudio, de estos 77 (41.2%) fueron pacientes con síndrome post COVID. En este grupo 40 (51.9%) fueron mujeres y el rango etario más frecuente fue el de >60 años con 30 (39%) casos seguido del grupo etario de 40 a 60 años con 26 (33.8%) pacientes. El promedio de concentración de IL-6 entre los casos y controles se muestra en la Figura 1.



Fuente: Primaria

Creación propia

Figura 1. Distribución de la concentración entre pacientes con síndrome post COVID (casos) y pacientes sin este síndrome (controles). Beanplot

La concentración de IL-6 en los casos fue de 6.3 ± 6.5 pg/ml (IC95% 4.8 a 7.7) mientras que en el grupo control a concentración fue de 17.3 ± 51.6 pg/ml (IC95% 7.7 a 27). Cuando se analizó la diferencia en la concentración entre ambos grupos no se hallaron diferencias significativas ($p=0.083$) entre ambos grupos como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Prueba T para las concentraciones de IL-6 en ambos grupos del estudio.

	Media	gl	Sig. (bilateral)
CASOS - CONTROLES	-1,757	76	,083

Fuente: Primaria

Creación propia

El análisis según el grupo etario de los pacientes con y sin síndrome post COVID se muestra en la Tabla 2. La mayoría de pacientes en ambos grupos no presentaron niveles altos de IL-6 independientemente del grupo etario en el que se encontraban.

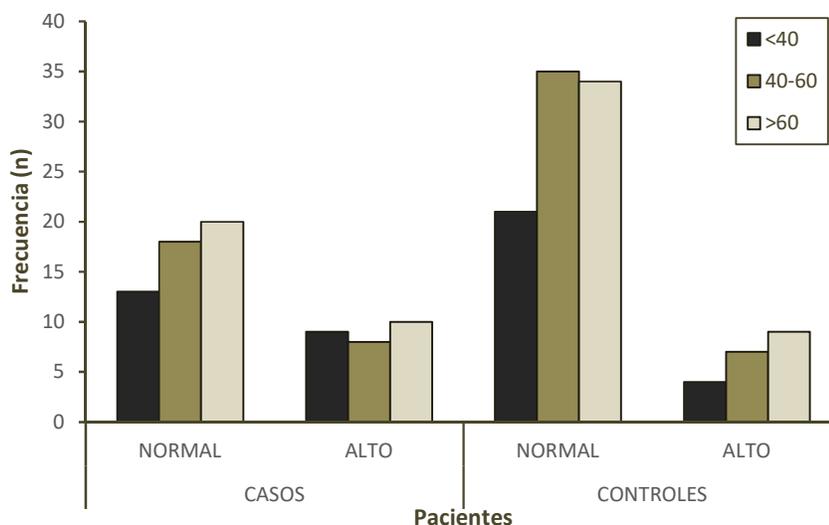
Tabla 2. Concentración de IL-6 según grupo etario. Datos en N(%)

Pacientes	IL-6	Grupo etario		
		<40	40-60	>60
CASOS	NORMAL	13 (16.9)	17 (22.1)	20 (26)
	ALTO	9 (11.7)	8 (10.4)	10 (13)
CONTROLES	NORMAL	21 (19.1)	35 (31.8)	34 (30.9)
	ALTO	4 (3.6)	7 (6.4)	9 (8.2)

Fuente: Primaria

Creación propia

Del total de pacientes se ha visto que la concentración de IL-6 estuvo elevada en los pacientes >60 años en 10 (13%) casos, seguidos de los pacientes <40 años con 9 (11.7%) de casos. En el grupo de control las concentraciones altas de IL-6 se hallaron en los pacientes >60 años y de 40 a 60 años en 9 (8.2%) y 7 (6.4%) de casos, respectivamente (Figura 2).



Fuente: Tabla 2

Creación propia

Figura 2. Concentración de IL-6 entre pacientes con síndrome post COVID (casos) y pacientes sin este síndrome (controles) según grupo etario.

El análisis según el sexo de los pacientes con y sin síndrome post COVID se muestra en la Tabla 3. La mayoría de pacientes en ambos grupos no presentaron niveles altos de IL-6, sin embargo, para todos los casos la frecuencia de pacientes con concentraciones altas se mantuvo en ambos sexos. Identificamos que para los casos las varones tuvieron concentraciones más altas de IL-6 con

14 (18.2%) de casos, mientras que el grupo control sin síndrome post COVID solo 11(10%) de las varones presentaron valores altos de IL-6.

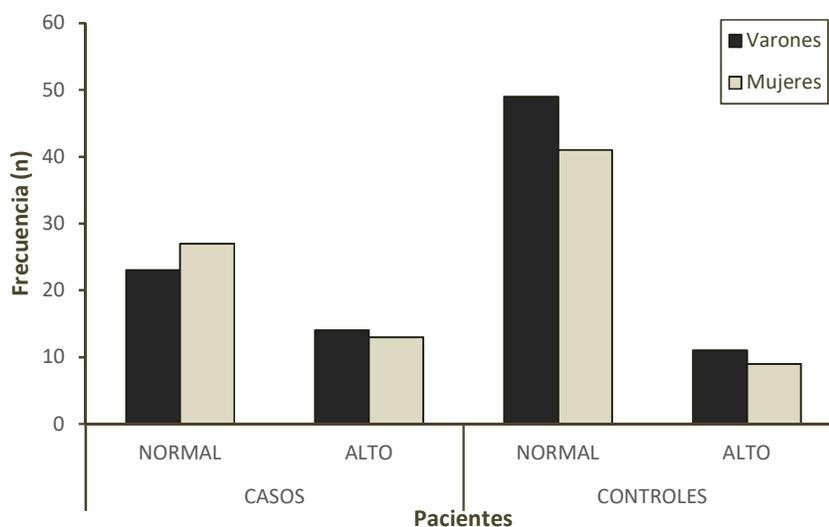
Tabla 3. Concentración de IL-6 según grupo sexo. Datos en N (%)

Pacientes	IL-6	Sexo	
		Varones	Mujeres
CASOS	NORMAL	23 (29.9)	27 (35.1)
	ALTO	14 (18.2)	13 (16.9)
CONTROLES	NORMAL	49 (44.5)	41 (37.3)
	ALTO	11 (10)	9 (8.2)

Fuente: Primaria

Creación propia

En el caso de los varones que tuvieron el síndrome post COVID también tuvieron mayor proporción de IL-6 incrementado (18.2% vs. 10%) (Figura 3).



Fuente: Tabla 3

Creación propia

Figura 3. Concentración de IL-6 entre pacientes con síndrome post COVID (casos) y pacientes sin este síndrome (controles) según sexo.

mayores concentraciones de IL-6 en 15 (19.5%) seguido de los pacientes con secuelas neurológicas con 10 (13%) casos (Figura 5).

4.2. DISCUSIÓN

Los resultados presentados en este estudio indican que la mayoría de los pacientes eran mujeres, y el grupo de edad más comúnmente afectado con el síndrome post COVID fue el de mayores de 60 años. Además, se encontró que la concentración de IL-6 en pacientes con síntomas fue ligeramente menor en comparación con aquellos sin síntomas. Esta diferencia, sin embargo, no fue estadísticamente significativa.

El papel de la IL-6 en la COVID-19 se ha estudiado ampliamente y varios estudios indican que está asociada con la gravedad y la mortalidad de la enfermedad (44,45). Previamente **Nguyen et al., (2021)** en 191 pacientes demostró que el 68 % tenía niveles elevados de IL-6, y estos tenían mayores tasas de mortalidad en comparación con la población normal con IL-6 (19). En Perú **Veléz (2022)** ha descrito en 223 pacientes que vivían a 2850 msnm que la IL-6 a las 24 horas >11 pg/ml ha predice el riesgo de mortalidad hacia los 28 días (23), mientras que **Collazos (2022)** demostró que los pacientes COVID-19 no graves y graves tuvieron un rango de concentración de 1,62 a 7,52 pg/L y 4,83 a 23,4 pg/L, respectivamente (24). Los resultados de este estudio, aunque no son estadísticamente significativos, respaldan estos hallazgos y sugieren que monitorear los niveles de IL-6 en pacientes con COVID-19 podría ser útil para identificar a aquellos con mayor riesgo de enfermedad grave.

Algunos estudios peruanos como el de **Medina & Roman (2022)** han demostrado en pacientes de UCI y pacientes no hospitalizados analizando las variables demográficas y clínicas. Sus resultados demostraron que los pacientes

hospitalizados tenían mayores síntomas y que los valores máximos de IL-6 se encontraban en los pacientes de UCI (168.5 pg/mL), frente a valores reducidos en pacientes no hospitalizados del grupo control (2 pg/mL) (22). También **Maeda et al., (2020)** demostró en una cohorte consecutiva de 224 pacientes hospitalizados con COVID-19 en marzo de 2020 que el grupo de la UCI tuvo niveles más altos de IL-6 que el grupo sin UCI ($p < 0.05$) (20). Por su parte **Abd et al., (2021)** en 45 controles sanos y 45 pacientes confirmados con COVID-19 demostraron un aumento significativo en los niveles séricos de IL-6 en el grupo de pacientes con COVID-19 en comparación con el grupo de control sano ($p < 0,001$) (18). Estos resultados no concuerdan con lo hallado en este estudio, ya que los pacientes con síndrome post COVID si bien pueden manifestar secuelas post primoinfección, el cuadro inflamatorio no es tan severo como en el pico de la enfermedad, por tanto, la IL-6 y otras no se encuentran tan incrementadas.

Otros estudios internacionales también apoyan nuestros resultados. El estudio de **Talvar et al., (2022)** demostró la asociación de IL-6 con los resultados clínicos en términos de alta y expiración resultó ser estadísticamente no significativo (17). Estos hallazgos concuerdan con lo reportado en este estudio, ya que las concentraciones no mostraron diferencias entre grupos de pacientes, en parte por las diferencias demográficas y clínicas durante la primoinfección y el curso de la COVID-19 (46).

Demostramos que los niveles de IL-6 eran más altos en pacientes con ciertas características, incluidos los mayores de 60 años, las mujeres, los que tenían antecedentes de COVID-19 grave y los pacientes con secuelas respiratorias o neurológicas. Estos hallazgos sugieren que estos grupos de pacientes pueden

tener un mayor riesgo de enfermedad grave y deben ser monitoreados más de cerca, como ha reportado **Maeda et al., (2020)** donde éxito mayor mortalidad hospitalaria con IL-6 en el pico (20).

Por otro lado, según algunas variables demográficas los pacientes con síndrome post COVID han presentado niveles altos de IL-6. El estudio de **Maeda et al., (2020)** por ejemplo ha demostrado que la edad, el pico de IL-6 y el pico de dímero D fueron predictores significativos de mortalidad hospitalaria (20). En este estudio IL-6 se a mantenido elevado en >60 años y en mujeres, donde puede jugar un rol en la aparición de secuelas (32). Además, muchas secuelas respiratorias post COVID están vinculadas a un incremento moderado de citoquinas inflamatorias, así, IL-6 puede estar jugando un rol, pero puede estar regulada por otros procesos inmunológicos que regulan su incremento según la respuesta celular inflamatorio (33).

Los marcadores de fase aguda son importantes rutas para cuantificar la severidad y gravedad de la enfermedad y sus secuelas, sin embargo, estas pueden estar sujetas a las características poblacionales, variables epidemiológicas virales y las evoluciones clínicas de los pacientes (47). La IL-6 ha demostrado ser un importante marcador inflamatorio para evaluar características clínicas de progresión, mortalidad y alta hospitalaria. El estudio de **Sayah et al., (2020)** determinó en 153 pacientes con COVID-19 confirmado en este estudio, y clasificados en grupos no severos y severos que IL-6 tuvo un punto de corte de 42 pg/ml y ha permitido clasificar correctamente > 90 % de los pacientes con respecto a su riesgo de gravedad, y el umbral de 83 pg/ml fue altamente predictivo de la progresión hasta la muerte (21). En este estudio

consideramos un umbral de 1500-5000 pg/ml como rango normal sin embargo en situaciones de enfermedades nuevas y síntomas emergentes es importante el monitoreo de estos valores de laboratorio. Es importante la evaluación de los intervalos de referencia como se ha realizado con otros marcadores en Perú (48) a fin de lograr un aseguramiento de la calidad en los resultados inmunológicos.

Las limitaciones de este estudio incluyen su pequeño tamaño de muestra y el hecho de que se realizó en un solo centro, lo que puede limitar la generalización de los hallazgos. Además, el estudio no examinó otros marcadores inflamatorios, lo que podría proporcionar una comprensión más completa de la respuesta inmunitaria en pacientes con COVID-19. Sin embargo, los resultados proporcionan más evidencia de la asociación entre IL-6 y la gravedad de los síntomas post COVID-19, particularmente en pacientes mayores de 60 años, mujeres y aquellos con antecedentes de COVID-19 grave o secuelas respiratorias o neurológicas (49). Se necesita más investigación para confirmar estos hallazgos y examinar la utilidad de la monitorización de IL-6 en la práctica clínica.

CAPITULO V

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

4.1. Conclusión

Este estudio tuvo por objetivo determinar la concentración de Interleucina 6 en 187 pacientes adultos con y sin síndrome post COVID atendidos en un policlínico de Lima, durante 2022, demostrando que:

1. La concentración de IL-6 en pacientes adultos con síndrome post COVID en Lima es ligeramente menor que los pacientes controles, aunque las concentraciones no son estadísticamente significativas.
2. Las concentraciones altas de IL-6 fueron halladas en pacientes adultos con síndrome post COVID en Lima mayores de 60 años, al igual que en los controles sin este síndrome.
3. Las concentraciones altas de IL-6 fueron halladas pacientes adultos mujeres con síndrome post COVID en Lima, a diferencia de los controles donde las concentraciones altas fueron reportadas en los varones.
4. Las concentraciones altas de IL-6 fueron halladas en pacientes adultos con secuela respiratoria y neurológica del síndrome post COVID en Lima, 2022.
5. Las concentraciones altas de IL-6 fueron halladas en pacientes adultos con síntomas severos de COVID-19 previo en comparación de los controles.

4.2. Recomendaciones

Este estudio ha determinado las concentraciones de IL-6 en 187 pacientes adultos con y sin síndrome post COVID atendidos en un policlínico de Lima, en base a sus resultados se recomienda que:

1. Se desarrollen estudios de seguimiento de los pacientes con síndrome post COVID a fin de conocer como fluctúan las concentraciones de IL-6.
2. Desarrollar estudios para evaluar otros marcadores inflamatorios como TNF, IL-12, IL-16, o cortisol, ya que el síndrome post COVID puede estar relacionado con la desregulación inmunológica y por tanto poseer un perfil único inflamatorio.
3. Se recomienda que a partir de nuestros estudios se evalúen pacientes con otras secuelas post COVID, estableciendo así diferencias y similitudes con nuestros hallazgos, ya que este síndrome es nuevo y es importante caracterizar sus manifestaciones clínicas y fisiológicas.
4. También se sugiere que se desarrollen estudios con poblaciones específicas, como ancianos y niños, con este síndrome a fin de describir las diferencias que puedan existir en la cuantificación de IL-6 y otros marcadores inflamatorios.

REFERENCIAS

1. Hadj Hassine I. Covid-19 vaccines and variants of concern: A review. *Rev Med Virol.* 2022; 32(4):e2313.
2. Montani D, Savale L, Noel N, Meyrignac O, Colle R, Gasnier M, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Eur Respir Rev.* 2022; 31(163):210185.
3. Merad M, Blish CA, Sallusto F, Iwasaki A. The immunology and immunopathology of COVID-19. *Science.* 2022; 375(6585):1122-1127.
4. Hu B, Huang S, Yin L. The cytokine storm and COVID-19. *J Med Virol.* 2021; 93(1):250-256.
5. Rose-John S. Interleukin-6 Family Cytokines. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2018; 10(2):a028415.
6. Suri A, Singh NK, Perumal V. Association of inflammatory biomarker abnormalities with mortality in COVID-19: a meta-analysis. *Bull Natl Res Cent* 2022; 46: 54.
7. Chen X, Zhao B, Qu Y, et al. Detectable serum SARS-CoV-2 viral load (RNAemia) is closely correlated with drastically elevated interleukin 6 (IL-6) level in critically ill COVID-19 patients. *Clin Infect Dis.* 2020.
8. Zhu J, Pang J, Ji P, Zhong Z, Li H, Li B, Zhang J. Elevated interleukin-6 is associated with severity of COVID-19: A meta-analysis. *J Med Virol.* 2021; 93(1):35-37.
9. Organización Mundial de la Salud. La OMS recomienda los antagonistas de los receptores de interleucina 6 para salvar vidas frente a la COVID-19. 6 de julio 2021. Disponible en :

<https://www.who.int/es/news/item/06-07-2021-who-recommends-life-saving-interleukin-6-receptor-blockers-for-covid-19-and-urges-producers-to-join-efforts-to-rapidly-increase-access>

10. Kappelmann N, Dantzer R, Khandaker GM. Interleukin-6 as potential mediator of long-term neuropsychiatric symptoms of COVID-19. *Psychoneuroendocrinology*. 2021; 131:105295.
11. Schultheiß C, Willscher E, Paschold L, Gottschick C, Klee B, Henkes SS, Bosurgi L, Dutzmann J, Sedding D, Frese T, Girndt M, Höll JI, Gekle M, Mikolajczyk R, Binder M. The IL-1 β , IL-6, and TNF cytokine triad is associated with post-acute sequelae of COVID-19. *Cell Rep Med*. 2022; 3(6):100663.
12. Queiroz MAF, Neves PFMd, Lima SS, Lopes JdC, Torres MKdS, Vallinoto IMVC, et al. Cytokine Profiles Associated With Acute COVID-19 and Long COVID-19 Syndrome. *Front. Cell. Infect. Microbiol*. 2022 ; 12:922422.
13. Ganesh R, Grach SL, Ghosh AK, Bierle DM, Salonen BR, Collins NM, et al. The Female-Predominant Persistent Immune Dysregulation of the Post-COVID Syndrome. *Mayo Clin Proc*. 2022; 97(3):454-464..
14. Patil SV, Gondhali G, Acharya A. Role of initial and follow-up IL-6 (Interleukin-6) titre in COVID-19 pneumonia: A single center experience. *ELECTRON J GEN MED*. 2022;19(5):em390
15. Chen LYC, Hoiland RL, Stukas S, Wellington CL, Sekhon MS. Confronting the controversy: interleukin-6 and the COVID-19 cytokine storm syndrome. *Eur Respir J*. 2020; 56(4):2003006.

16. Ulhaq ZS, Soraya GV. Anti-IL-6 receptor antibody treatment for severe COVID-19 and the potential implication of IL-6 gene polymorphisms in novel coronavirus pneumonia. *Med Clin (Barc)*. 2020;155(12):548-556.
17. Talwar D, Kumar S, Acharya S, Raisinghani N, Madaan S, Hulkoti V, Akhilesh A, Khanna S, Shah D, Nimkar S. Interleukin 6 and Its Correlation with COVID-19 in Terms of Outcomes in an Intensive Care Unit of a Rural Hospital:A Cross-sectional Study. *Indian J Crit Care Med*. 2022 Jan;26(1):39-42.
18. Abd HA, Kasim AA and Shareef LG. Serum levels of α 1-antitrypsin, interleukin-1 β and interleukin-6 in Iraqi COVID-19 patients: A cross-sectional study. *F1000Research* 2022, 11:921.
19. Nguyen N, Nguyen H, Ukoha C, Hoang L, Patel C, Ikram FG, Acharya P, Dhillon A, Sidhu M. Relation of interleukin-6 levels in COVID-19 patients with major adverse cardiac events. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2021; 35(1):6-9.
20. Maeda T, Obata R, Rizk DO D, Kuno T. The association of interleukin-6 value, interleukin inhibitors, and outcomes of patients with COVID-19 in New York City. *J Med Virol*. 2021; 93(1):463-471.
21. Sayah W, Berkane I, Guermache I, Sabri M, Lakhal FZ, Yasmine Rahali S, et al. Interleukin-6, procalcitonin and neutrophil-to-lymphocyte ratio: Potential immune-inflammatory parameters to identify severe and fatal forms of COVID-19. *Cytokine*. 2021; 141:155428.
22. Medina CSC, Roman PAV. Concentraciones plasmáticas de zinc e interleucina - 6 como biomarcadores predictores de severidad en

- pacientes COVID-19. [Tesis] Lima: Facultad de Medicina, Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas; 2022.
23. Vélez PJ. Predicción de la mortalidad con marcadores inmunológicos-inflamatorios y hematológicos en pacientes críticos con COVID-19 que habitan en elevada altitud. [Tesis] Lima: Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2022.
 24. Collazos LI. Marcadores bioquímicos como predictores de severidad en pacientes con Covid-19. [Tesis] Trujillo: Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Cesar Vallejo; 2022.
 25. Decaro N, Lorusso A. Novel human coronavirus (SARS-CoV2): A lesson from animal coronaviruses. *Vet Microbiol.* 2020 ; 244: 108693.
 26. Brian DA, Baric RS. Coronavirus genome structure and replication. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2005 ; 287:1–30.
 27. Kruse RL. Therapeutic strategies in an outbreak scenario to treat the novel coronavirus originating in Wuhan, China. *F1000Res* 2020; 9 : 72.
 28. Malik YS, Sircar S, Bhat S, Sharun K, Dhama K, Dadar M, Tiwari R, Chaicumpa W. Emerging novel coronavirus (2019-nCoV)-current scenario, evolutionary perspective based on genome analysis and recent developments. *Vet Q.* 2020; 40 : 68–76.
 29. Hikmet F, Méar, L, Uhlén M, Lindskog C. The protein expression profile of ACE2 in human tissues. *bioRxiv* 2020; 81.
 30. Borbone N, Piccialli G, Roviello GN, et al.. Nucleoside analogs and nucleoside precursors as drugs in the fight against SARS-CoV-2 and other coronaviruses. *Molecules.* 2021;26(4):986.

31. Brodin P. Immune determinants of COVID-19 disease presentation and severity. *Nat Med.* 2021;27(1):28–33.
32. Akbarialiabad H, Taghrir MH, Abdollahi A, et al.. Long COVID, a comprehensive systematic scoping review. *Infection.* 2021;49(6):1163–1186.
33. Maamar M, Artime A, Pariente E, Fierro P, Ruiz Y, Gutiérrez S, Tobalina M, Díaz-Salazar S, Ramos C, Olmos JM, Hernández JL. Post-COVID-19 syndrome, low-grade inflammation and inflammatory markers: a cross-sectional study. *Curr Med Res Opin.* 2022;38(6):901-909.
34. Altmann DM, Boyton RJ. Confronting the pathophysiology of long COVID. London: BMJ Opinion; 2020.
35. Yeoh YK, Zuo T, Lui GC, et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut.* 2021;70(4):698–706.
36. Amenta EM, Spallone A, Rodriguez-Barradas MC, et al. Postacute COVID-19: an overview and approach to classification. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(12):ofaa509.
37. Menachery VD. MERS-CoV and H5N1 influenza virus antagonize antigen presentation by altering the epigenetic landscape. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2018; 115 : E1012–E1021.
38. Catanzaro M, Fagiani F, Racchi M, Corsini E, Govoni S, Lanni C. Immune response in COVID-19: addressing a pharmacological

- challenge by targeting pathways triggered by SARS-CoV-2. *Signal Transduct Target Ther.* 2020; 5:84.
39. Samprathi M and Jayashree M. Biomarkers in COVID-19: An Up-To-Date Review. *Front. Pediatr.* 2021; 8:607647.
 40. Chen R, Sang L, Jiang M, Yang Z, Jia N, Fu W, et al. Medical treatment expert group for COVID-19. Longitudinal hematologic and immunologic variations associated with the progression of COVID-19 patients in China. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 146:89–100.
 41. Moya-Salazar J. Como entender el sistema inmune con memes : Parte 1. 1th Ed. Guayaquil : Editorial CIDE, Universidad Nacional de Guayaquil ; 2023,
 42. Hernández SR., Fernández Collado C., Baptista Lucio M. Metodología de la Investigación. 6a ed. México : McGraw-Hill; 2014.
 43. Clinical and Laboratory Standar Institute. Procedures for the Handling and Processing of Blood Specimens; Approved Guideline—Third. Edition. NCCLS document H18-A3. NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2004.
 44. Herold T, Jurinovic V, Arnreich C, Lipworth BJ, Hellmuth JC, Bergwelt-Baildon MV, et al. Elevated levels of interleukin-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *J Allergy Clin Imm.* 2020; 146(1) : 128-136.e4.
 45. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395(10223) : 497-506.

46. Taquet M, Dercon Q, Luciano S, Geddes JR, Husain M, Harrison PJ. Incidence, co-occurrence, and evolution of long-COVID features: A 6-month retrospective cohort study of 273,618 survivors of COVID-19. *PLoS Med.* 2021; 18(9):e1003773.
47. Moya-Salazar J, Córdor LY, Zuñiga N, Jaime-Quispe A, Moya-Salazar B, Chicoma-Flores K, Contreras-Pulache H. Alterations in the coagulation markers did not show differences with the severity of COVID-19 in Peruvian patients: A Cross-sectional single-center study. *Health Science Rep.* 2023; 6(3): e1105.
48. Moya-Salazar J, Cerda SP, Cañari B, Moya-Salazar MM, Contreras-Pulache H. Reference intervals of the sex hormonal profile in healthy women: a retrospective single-center study in Peru. *Heliyon* 2022; 8(9): e10592. doi: 10.1016/j.heliyon.2022.e10592.
49. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol* 2023; 21 : 133–146.

ANEXOS

Anexo 1

“CONCENTRACIÓN DE INTERLEUCINA 6 EN PACIENTES ADULTOS CON Y SIN SÍNDROME POST COVID EN LIMA, 2022”

PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	HIPOTESIS	VARIABLES	METODOLOGÍA
<p>Problema general:</p> <p>¿Cuáles será la concentración de Interleucina 6 en pacientes adultos con y sin síndrome post COVID en Lima, 2022?</p>	<p>Objetivo general:</p> <p>Determinar la concentración de Interleucina 6 en pacientes adultos con y sin síndrome post COVID en Lima, 2022.</p>	<p>Hipótesis general:</p> <p>La concentración de Interleucina 6 se encuentra incrementada en pacientes adultos con síndrome post COVID frente a los controles evaluados en Lima, 2022.</p>	<p>VARIABLE 1: Concentración de IL-6</p>	<p>ENFOQUE DE LA INVESTIGACIÓN: Cuantitativo.</p> <p>TIPO DE LA INVESTIGACIÓN: Aplicada.</p> <p>DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN: Observacional.</p> <p>MÉTODO DE LA INVESTIGACIÓN: No experimental</p> <p>POBLACIÓN: conformada por las muestras de suero de los pacientes atendidos en el Policlínico ROAL durante los meses de enero a noviembre de 2022</p> <p>MUESTRA: constituyeron las 187 muestras de suero de los pacientes con síndrome post COVID atendidos en el Policlínico ROAL durante los meses de enero a noviembre de 2022</p> <p>TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO DE DATOS: Técnica observacional documental. Instrumento ficha de recolección de datos.</p>
<p>1. ¿Cuáles será la concentración de Interleucina 6 según el grupo etario de los pacientes adultos con y sin síndrome post COVID en Lima, 2022?</p> <p>2. ¿Cuáles será la concentración de Interleucina 6 según el sexo de los pacientes adultos con y sin síndrome post COVID en Lima, 2022?</p> <p>3. ¿Cuáles será la concentración de Interleucina 6 según el tipo de secuela de los pacientes adultos con y sin síndrome post COVID en Lima, 2022?</p> <p>4. ¿Cuáles será la concentración de Interleucina 6 según la severidad de la primo infección de los pacientes adultos con y sin síndrome post COVID en Lima, 2022?</p>	<p>Objetivos específicos:</p> <p>1. Estimar la concentración de Interleucina 6 según el grupo etario de los pacientes adultos con y sin síndrome post COVID en Lima, 2022.</p> <p>2. Estimar la concentración de Interleucina 6 según el sexo de los pacientes adultos con y sin síndrome post COVID en Lima, 2022.</p> <p>3. Determinar la concentración de Interleucina 6 según el tipo de secuela de los pacientes adultos con y sin síndrome post COVID en Lima, 2022.</p> <p>4. Determinar la concentración de Interleucina 6 según la severidad de la primo infección de los pacientes adultos con y sin síndrome post COVID en Lima, 2022.</p>	<p>Hipótesis específicas:</p> <p>1. La concentración de Interleucina 6 se encuentra incrementada en los pacientes con síndrome post COVID del grupo etario de 40 a 50 años.</p> <p>2. La concentración de Interleucina 6 se encuentra incrementada en los pacientes con síndrome post COVID principalmente en varones.</p> <p>3. La concentración de Interleucina 6 se encuentra incrementada principalmente en los pacientes con síndrome post COVID con secuelas neurológicas y respiratorias.</p> <p>3. La concentración de Interleucina 6 se encuentra incrementada en los pacientes con síndrome post COVID con cuadro de primo infección severa frente a los controles evaluados en Lima, 2022.</p>	<p>VARIABLE 2: Síndrome post COVID</p>	

Anexo 2

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

CONCENTRACIÓN DE INTERLEUCINA 6 EN PACIENTES ADULTOS CON Y SIN SÍNDROME POST COVID EN LIMA, 2022

GRUPO: () CASO () CONTROL		FECHA :	
CÓDIGO :	NÚMERO DE FICHA :		
1. DATOS DEMOGRAFICOS			
EDAD	:	
SEXO	:	
SINTOMAS	:
	
COVID-PREVIO	:	() Leve	() Moderado () Severo
2. CUANTIFICACIÓN DE IL-6			
RESULTADO	<input type="text"/>	pg/dl	
OBSERVACIONES			

13							
14							
15							
	VARIABLE 2: Síndrome post COVID						
	DIMENSION 1: Síntomas viscerales						
16	Síntomatología asociada a post COVID	<input checked="" type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No	<input checked="" type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No	<input checked="" type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No
17							
18							
19							
20							
21							
22							
23							
	DIMENSION 2: Síntomas somáticos						
24	Síntomatología asociada a post COVID	<input checked="" type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No	<input checked="" type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No	<input checked="" type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No
25							
26							
27							

28									
29									
30									

Observaciones: Ninguna.

Opinión de aplicabilidad: Aplicable [X] Aplicable después de corregir [] No aplicable []

Apellidos y nombres del Juez validador: Mg: Hans Conrath Polache

DNI: 42513351

Especialidad del validador: Salud Pública Epidemiología y Neotoma

19 de Marzo de 2023

 Mg: Hans Conrath Polache
 Firma del Experto Informante.

¹Pertinencia: El ítem corresponde al concepto teórico formulado. ²Relevancia: El ítem es apropiado para representar al componente o dimensión específica del constructo
³Claridad: Se entiende sin dificultad alguna el enunciado del ítem, es conciso, exacto y directo
 Nota: Suficiencia, se dice suficiencia cuando los ítems planteados son suficientes para medir la dimensión

 Universidad Norbert Wiener	PRESENTACIÓN DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN		
	CÓDIGO: UPNW-EES-FOR-067	VERSIÓN: 01 REVISIÓN: 01	FECHA: 27/01/2023

Anexo 3 - FICHA DE VALIDACIÓN DEL INSTRUMENTO DE INVESTIGACION

"CONCENTRACIÓN DE INTERLEUCINA 6 EN PACIENTES ADULTOS CON Y SIN SÍNDROME POST COVID EN LIMA, 2022

Nº	DIMENSIONES / ítems	Pertinencia ¹		Relevancia ²		Claridad ³		Sugerencias
		Si	No	Si	No	Si	No	
	VARIABLE 1: Concentración de IL-6							
	DIMENSIÓN 1: Concentración normal	Si	No	Si	No	Si	No	
1	Niveles de Interleucina 6	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>		
2	DIMENSIÓN 2: Concentración alterada	Si	No	Si	No	Si	No	
3	Niveles de Interleucina 6	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>		
4	VARIABLE 2: Síndrome post COVID							
	DIMENSIÓN 1: Síntomas viscerales	Si	No	Si	No	Si	No	
5	Sintomatología asociada a post COVID	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>		
6	DIMENSIÓN 2: Síntomas somáticos	Si	No	Si	No	Si	No	
7	Sintomatología asociada a post COVID	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>		
8								

Anexo 3 - FICHA DE VALIDACIÓN DEL INSTRUMENTO DE INVESTIGACION
 "CONCENTRACIÓN DE INTERLEUCINA 6 EN PACIENTES ADULTOS CON Y SIN SÍNDROME POST COVID EN LIMA, 2022"

N°	DIMENSIONES / ítems	Pertinencia ¹		Relevancia ²		Claridad ³		Sugerencias
		Si	No	Si	No	Si	No	
	VARIABLE 1: Concentración de IL-6							
	DIMENSIÓN 1: Concentración normal							
1	Niveles de Interleucina 6	X		X		X		
2	DIMENSIÓN 2: Concentración alterada							
	DIMENSIÓN 2: Concentración alterada							
3	Niveles de Interleucina 6	X		X		X		
4	VARIABLE 2: Síndrome post COVID							
	DIMENSIÓN 1: Síntomas viscerales							
5	Síntomas asociados a post COVID	X		X		X		
6								
	DIMENSIÓN 2: Síntomas somáticos							
7	Síntomas asociados a post COVID	X		X		X		
8								

 UNIVERSIDAD NORORIENTAL		PROYECTO DE INVESTIGACIÓN	
CODIGO: UNN-IES-FOR-057	VERSION: 01 REVISION: 01	FECHA: 27/01/2023	

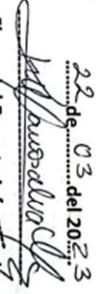
Observaciones: No hay observación

Opinión de aplicabilidad: Aplicable No aplicable

Apellidos y nombres del juez validador. Dr/Mg: Mauradua Medina Kavin del Pilar

DNI: 44699613

Especialidad del validador: Mg. exterior de los servicios de la salud.

22 de 03 del 2023

 Firma del Experto Insistente
 Dra. Karla Paz Martínez
 C.R. 1995
 C.P. 1995

*Pertinencia: El ítem corresponde al concepto teórico formulado. *Relevancia: El ítem es apropiado para representar al componente o dimensión específica del constructo.
 *Cantidad: Se entiende sin dificultad alguna el enunciado del ítem, es conciso, exacto y directo.
 *Notas: Suficiencia, se dice suficiencia cuando los ítems planteados son suficientes para medir la dimensión.

Anexo 4

RESULTADOS DE ANÁLISIS DE CONFIABILIDAD DE INSTRUMENTO

Resumen de procesamiento de casos

		N	%
Casos	Válido	35	100,0
	Excluido ^a	0	0,0
	Total	35	100,0

a. La eliminación por lista se basa en todas las variables del procedimiento.

Estadísticas de fiabilidad

Alfa de Cronbach	N de elementos
,085	6

Anexo 5

PROTOCOLOS REACTIVO INTERLEUKIN -6 ELECTROQUIMIOLUMINISCENCIA INMUNOENSAYO IL-6



Instruction For Use

【Product Name】
Interleukin-6 (Electrochemiluminescence Immunoassay)

【Order Information】

REF NO.	Package Size
689023	50T
689024	2×50T
689017	100T
689018	2×100T

【Intended Use】
Immunoassay for in vitro quantitative determination of Interleukin-6 (IL-6) in human serum and plasma. This assay can be used to aid in the management of critically ill patients as an early indicator for acute inflammation.
IL-6 is a single peptide chain composed of 212 amino acids, which is cleaved at the N-terminus to produce a 184 amino acid peptide with a molecular weight between 22-27 kDa⁽¹⁾. IL-6 is a pleiotropic cytokine mainly produced by mononuclear macrophage, endothelocyte and lymphoidocyte. It's exerting multiple biologic actions on different types of target cells with a wide range of biological effects, such as promoting B-cells proliferation and differentiation, promoting T-cells growth and cytotoxic T-cells differentiation. It cooperates with IL-3, G-CSF and GM-CSF to promote hematopoietic stem cells generation⁽²⁾.
Usually, IL-6 is few in the serum. But it can be rapidly induced in the course of acute inflammatory reactions associated with injury, trauma, stress, infection, brain death, necrosis, and other situations. Naturally it has been widely used in clinical diagnosis of acute or chronic inflammation⁽³⁾. In addition, sequential measurements of IL-6 in serum or plasma of patients admitted to the ICU (intensive care unit) showed to be useful in evaluating severity of SIRS (systemic inflammatory response syndrome)^(4,5).

【Test Principle】
Sandwich principle. Total duration of assay: 18 minutes

- > 1st incubation: a sample, biotinylated monoclonal IL-6-specific antibody and monoclonal IL-6-specific antibody labeled with a ruthenium complex react to form a sandwich complex.
- > 2nd incubation: After addition of streptavidin-coated microparticles, the complex binds to the solid phase via interaction of biotin and streptavidin.
- > Measurement: The reaction mixture is aspirated into the measuring cell where the microparticles are magnetically captured onto the surface of the electrode. Unbound substances are then removed with Buffer. Application of a voltage to the electrode then induces chemiluminescent emission which is measured by a photomultiplier.
- > Results are determined via calibration and a master curve provided via the reagent barcode.

【Main Components】
The reagent pack consists of MB, RA, RB, calibrators. Different lots cannot be used at the same time or mixed up together.

Components	Ingredients	Volume (100T)	Volume (2×100T)	Volume (50T)	Volume (2×50T)
(MB)	Streptavidin-coated microparticles, 0.75 mg/mL; 0.1M PBS; 0.05% ProClin™ 300	1×5.0 mL	2×5.0 mL	1×3.0 mL	2×3.0 mL
(RB)	Anti-IL-6-Ab-biotin, 1.0 mg/L; 25 mM EPPS; 0.05% ProClin™ 300	1×7.5 mL	2×7.5 mL	1×4.5 mL	2×4.5 mL
(RA)	Anti-IL-6-Ab-Ru(bpy) ₃ ²⁺ , 1.0 mg/L; 25mM EPPS; 0.05% ProClin™ 300	1×7.5 mL	2×7.5 mL	1×4.5 mL	2×4.5 mL
Calibrator (High)	Equinum serum, 0.05% ProClin™ 300	1×1.0 mL	1×1.0 mL	1×1.0 mL	2×1.0 mL
Calibrator (Low)	Equinum serum, 0.05% ProClin™ 300	1×1.0 mL	1×1.0 mL	1×1.0 mL	2×1.0 mL

ProClin™ is a trademark of the Dow Chemical Company or an affiliated company of Dow.

The assignment of calibrators value complies strictly with ISO 17511:2003, and this method can be traced back to the the 1st generation international reference standard NIBSC B9/548.

Materials and instruments required but not provided:

- > Aufer
- > Buffer
- > Concentrated Washing Buffer
- > eCL 8000 series Automated ECL Analyzer
- > Assay cup

【Storage and Shelf Life】
Unopened reagent should be placed at 2-8°C and will be valid for 12 months. Opened reagents should be stored at 2-8°C in 28 days, otherwise trashed.
After opening or using the calibrator and the quality control, they should be sealed. They can stable for 28 days at 2-8°C.
The expiration date is labeled on the box, rackpack and bottles.
Damaged, expired or contaminated reagents should be discarded.

【Applicable Instrument】
Automated ECL Analyzer: eCL 8000, eCL 8000i, eCL 8000p, eCL 8000x.

【Specimen collection, handling and storage】
Human serum and plasma added with heparin lithium, heparin sodium and EDTA-K₂, EDTA-K₁ anti-coagulants are recommended. Blood samples should be collected by standard operation of venous puncture; after complete coagulation, the tangible component should be removed by centrifugation. The sample should avoid bubbling during testing. Lipid layer floating on the upper of the sample should be removed. Samples with severe hemolysis are not in suggestion. Samples would better to be tested in 5 hours after collection, otherwise, should be stored 2-8°C for no more than 24 hours or -20°C, 90 days. Freezing and thawing cycle is permitted only once. The samples should be centrifuged before test if samples are deposited and frozen.

【Assay Procedure】
Testing procedures and precautions
Previous to operation, users should read the operational manual carefully to obtain system operation procedure, sample processing, security precaution, maintenance and other related information.
Set up Interleukin-6 (IL-6) test according to the operational manual.
Put the IL-6 rackpack into the correct analyzer slot to automatically suspend magnetic beads at least 30 min before testing.
The sample volume required for each IL-6 test is 30 µL.

Calibration
Calibration should be performed using lot-matching reagent and calibrators. Before calibration, the reagent and main curve information should be imported into the analyzer via radio frequency identification (RFID) reagent card (refer to Instrument user manual). The analyzer adjusts the main curve to produce working curve according to the calibrator results, and identifies validity of the working curve automatically.
Recalibration is recommended when:
(1) the reagents of different lot are used;
(2) the same lot of reagents were used on the analyzer beyond 28 days;
(3) quality control misses the target.

Quality control
In order to ensure the reliability of test results, it's recommended to test the control materials every 24 hours. After each calibration, reagent lot change, maintenance or failure reparation, quality control is recommended. The quality control results should fall within the scope of local regulations. If beyond, the analyzer status, reagents, calibration and other factors should be checked.

Calculation
The system software automatically calculates the analyte concentration using particular algorithm, and the result unit is pg/mL.

Specimen dilution
Samples exceeding the measuring range would be manually diluted with myoglobin-negative serum.
The recommended dilution ratio is 1:10, the concentration of the diluted sample must be >5000 pg/mL, and the diluted sample test results need to multiply dilution ratio.

【Biological reference interval】

1/2

According to serum test results of 320 asymptomatic human (male 160, female 160) in Guangdong Province, P. R. China, the percentile 95 gives reference range of < 6.6 pg/mL.

Due to differences in the region, race, gender and age, laboratories are recommended to set up their own reference ranges.

【Result Interpretation】

For explaining the result, the patient's overall clinical manifestation should be referred to, including symptoms, medical history and other relevant data and information.

【Limitations】

Test results are used only for clinical reference and cannot be used as the basis for diagnosis or rule-out of diseases alone. Even the concentration of IL-6 reached 200000 pg/mL, hook effect is unobservable.

When the sample containing bilirubin ≤25 mg/dL, lipid ≤1500 mg/dL, total protein ≤10 g/dL, biotin ≤30 ng/mL, hemoglobin ≤1.0 g/dL, HAMA ≤100 ng/mL, interference deviation to the test result lies within ±10%. The test result would not be interfered by rheumatoid factor (1540 IU/mL).

【Measuring Range】

The measuring range of the kit is 1.5-5000 pg/mL. For samples with IL-6 content below the lower detection limit, the results are reported in <1.5 pg/mL. If the IL-6 content is above the upper detection limit, then the sample should be diluted and re-tested. The results are reported after multiplying with the dilution factor.

【Analytical Performance】

Lower limit of measurement

The lower detection limit is 1.5 pg/mL (repeatability study, n = 20).

Accuracy

The relative bias of measuring international reference materials (NIBSC 89/548) should fall between 0.90 and 1.10.

Linearity

The correlation coefficient (Pearson's r) is not less than 0.9900 in the interval of 1.5-5000 pg/mL.

Within-run precision (repeatability)

The coefficient of variation (CV) is less than 8%.

Between-lot precision

The coefficient of variation (CV) is less than 10%.

Analytical specificity

This assay shows cross-reactivity with the following analogs.

Analog	Concentration (ng/mL)	Cross-reactivity
Interleukin-1α	200	≤0.01%
Interleukin-1β	200	≤0.01%
Interleukin-2	200	≤0.01%
Interleukin-3	50	≤0.1%
Interleukin-4	200	≤0.01%
Interleukin-6	200	≤0.01%
Interferon-γ	200	≤0.01%
TNF-α	200	≤0.01%

【Method Comparison】

Measuring fresh clinical samples with Lifotronic and Roche IL-6 electrochemiluminescence immunoassay, respectively, two results gave linear correlation.

Regression equation: $y=0.9939x + 9.6364$, Pearson's $r=0.9820$ (concentration range: 5.3-3481 pg/mL).

【Precaution and Warning】

The kit is only used for vitro diagnostics. When using the kit, it's necessary to comply with regulations in the laboratory.

All reagents and samples including specimen, calibrators and control materials, should avoid foaming before and during test. Test results of the kit are for clinical reference only, and clinical evaluation of patients should be combined with their symptoms and signs, medical history, other laboratory examination results and treatment responses.

Due to factors such as methodology or antibody specificity, testing identical samples with reagents from different manufacturers may get different results, and the results from different kits should not compare directly, lest cause the wrong medical explanation; It's suggested that laboratorians should point out the characteristics of used reagent in the test report to the clinician. In serial monitoring, if the reagent type is changed, a continuous parallel test should be performed and comparison of the results to the former to determine new baseline value.

This product contains animal-sourced materials and may have potential biological risk. All samples and test wastes should be treated as the source of infection, and all wastes must be disposed according to local regulations.

H-07-R05A391-00003 A1

The preservative ProClin™ 300 contains 3% 2-methyl-4-isothiazolin-3-one (MIT) and 5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one (CMIT), will be harmful if inhalation, contact with skin and/or swallow, and may be toxic to aquatic organisms; Sodium azide may react with lead and copper pipe fittings to produce metal azides with high risk of explosion. Thus, proper personal protection should be adopted while handling the reagent. And the reagent should be flushed with a large amount of water to prevent accumulation of azides when pouring off, abandoned reagents should be dealt with in compliance with local regulations.

【Symbol】

Symbol	Title of Symbol	Symbol	Title of Symbol
	Manufacturer		Consult instructions for use
	Authorized representative in the European Community		In vitro diagnostic medical device
	Use by		Indicates this device is in compliance with Europe Directive.
	Lot number		Sufficient for <n> tests
	Serial number		Biological risks
	Temperature limitation		This way up
	Catalogue number		

【Reference】

1. Song, M.; Kellum, J. A., Interleukin-6. *Critical Care Medicine*, **2005**, 33 (12): S463-S465.
2. Kishimoto, T.; Hirano, T., A new interleukin with pleiotropic activities. *BioEssays*, **1988**, 9 (1): 11-15.
3. Pinsky, M. R.; Vincent, J. L.; Deviere, J.; Alegre, M.; Kahn, R. J.; Dupont, E., Serum Cytokine Levels in Human Septic Shock: Relation to Multiple-System Organ Failure and Mortality. *Chest*, **1993**, 103 (2): 565-575.
4. Oda, S.; Hirasawa, H.; Shiga, H.; Nakanishi, K.; Matsuda, K.; Nakamura, M., Sequential measurement of IL-6 blood levels in patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS)/sepsis. *Cytokine*, **2005**, 29 (4): 169-175.
5. Dama, P.; Ledoux, D.; Nys, M.; Vrindts, Y.; Grooten, D. D.; Franchimont, P.; Lamy, M., Cytokine Serum Level During Severe Sepsis in Human IL-6 as a Marker of Severity. *Annals of Surgery*, **1992**, 215 (4): 356-362.

【Manufacturer】

Shenzhen Lifotronic Technology Co., Ltd.
Unit A, 4th Floor, Building 15, Yijing Estate, No.1008 Songbai Road, Nanshan District, Shenzhen City, Guangdong Province, 518055, P.R.China
E-mail: Inter-service@lifotronic.com

【European Representative】

Shanghai International Holding Corp. GmbH (Europe)
Eiffelstrasse 80, 20537 Hamburg, Germany
Tel. +49-40-2513175 Fax. +49-40-255726

【Version and Revision】

Version: A1
Issue Date: 20 Aug.2020

Anexo 6

AUTORIZACIÓN PARA REALIZACIÓN DE TEISIS POR EL CENTRO DE SALUD



POLICLINICO ROAL - LABORATORIOS S.A.C.

AUTORIZACIÓN DEL MINISTERIO DE SALUD N° 0094-2004/145-09D.S.S.
MEDICINA GENERAL - PEDIATRÍA - GINECOLOGÍA - DERMATOLOGÍA - GASTROENTEROLOGÍA ENDOSCOPIAS
CARDIOLOGÍA ELECTROCARDIOGRAMA - PSICOLOGÍA - NEBULIZACIONES - TÓPICO - DENTAL
LABORATORIO DE ANÁLISIS - CLÍNICOS ECOGRAFÍAS - RAYOS X

“Año de la unidad, la paz y el desarrollo”

Lima, martes, 21 de marzo de 2023

CONSTANCIA DE EJECUCIÓN DE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

El presente documento da constancia que el Laboratorio Clínico del Policlínico ROAL ha colaborado satisfactoriamente con el proyecto titulado “Concentración de Interleucina 6 en pacientes adultos con y sin síndrome post COVID en Lima, 2022” realizado por la bachillera en Tecnología Médica **Pilar Azañedo Martínez** durante el año 2023, bajo la asesoría del Mg. Jeel Moya Salazar.

Se le ha brindado las facilidades para el acceso a los datos de las pruebas séricas de laboratorio de los pacientes con diagnóstico de síndrome post COVID, conforme los objetivos y fines planteados. Se ha supervisado las actividades respetando los cronogramas establecidos y se han coordinado la recolección de datos con sus asesores previa revisión del proyecto y aprobación de su desarrollo.

Se expide la siguiente constancia para los requerimientos solicitados

Atentamente,


Dr. JOSE LUIS RAYMUNDO FLORES
CMP 018374 RNE 011867

Mz.7 Lt.23 - Laura Caller - Los Olivos - 1er Piso(costado centro salud Laura Caller)Telf.: 544-3988
Horario de Atención: Lunes a Sabado de 7:00 am. A 10:00pm./ Domingos de 8:00 am A 2:00 pm

Anexo 7

APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA – UNIVERSIDAD NORBERT WIENER



COMITÉ INSTITUCIONAL DE ÉTICA PARA LA INVESTIGACIÓN

CONSTANCIA DE APROBACIÓN

Lima, 24 de marzo de 2023

Investigador(a)
Lourdes Pilar Azañedo Martínez
Exp. N°: 0224-2023

De mi consideración:

Es grato expresarle mi cordial saludo y a la vez informarle que el Comité Institucional de Ética para la investigación de la Universidad Privada Norbert Wiener (CIEI-UPNW) **evaluó y APROBÓ** los siguientes documentos:

- Protocolo titulado: “**Concentración de Interleucina 6 en pacientes adultos con y sin síndrome post COVID en Lima, 2022**” Versión 02 con fecha 24/03/2023.
- Formulario de Consentimiento Informado Versión (no aplica) con fecha (no aplica).

El cual tiene como investigador principal al Sr(a) Lourdes Pilar Azañedo Martínez y al investigador colaborador Jeel Moya Salazar.

La APROBACIÓN comprende el cumplimiento de las buenas prácticas éticas, el balance riesgo/beneficio, la calificación del equipo de investigación y la confidencialidad de los datos, entre otros.

El investigador deberá considerar los siguientes puntos detallados a continuación:

1. **La vigencia** de la aprobación es de **dos años** (24 meses) a partir de la emisión de este documento.
2. **El Informe de Avances** se presentará cada 6 meses, y el informe final una vez concluido el estudio.
3. **Toda enmienda o adenda** se deberá presentar al CIEI-UPNW y no podrá implementarse sin la debida aprobación.
4. Si aplica, **la Renovación** de aprobación del proyecto de investigación deberá iniciarse treinta (30) días antes de la fecha de vencimiento, con su respectivo informe de avance.

Es cuanto informo a usted para su conocimiento y fines pertinentes.

Atentamente,

Yenny Marisol Bellido Fuente
Presidenta del CIEI-UPNW



Avenida República de Chile N°432. Jesús María
Universidad Privada Norbert Wiener
Teléfono: 706-5555 anexo 3290 Cel. 981-000-698
Correo: comite.etica@unwiener.edu.pe

NOMBRE DEL TRABAJO

Informe final de tesis v1.1.

AUTOR

PILAR AZAÑEDO MARTINEZ

RECUENTO DE PALABRAS

10457 Words

RECUENTO DE CARACTERES

55482 Characters

RECUENTO DE PÁGINAS

69 Pages

TAMAÑO DEL ARCHIVO

1.2MB

FECHA DE ENTREGA

Mar 21, 2023 9:14 PM GMT-5

FECHA DEL INFORME

Mar 21, 2023 9:15 PM GMT-5**● 9% de similitud general**

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para cada base de datos.

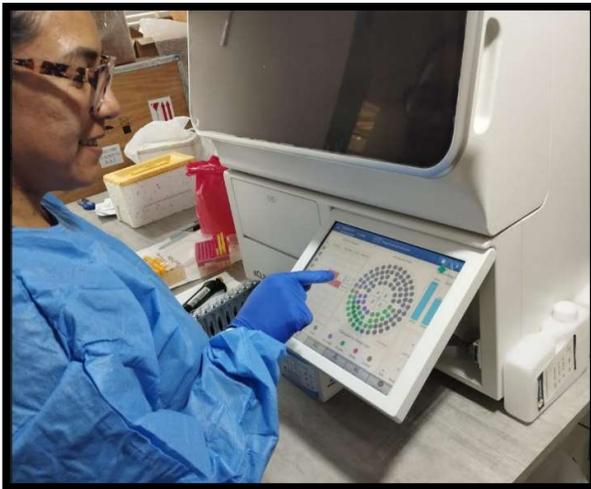
- 9% Base de datos de Internet
- Base de datos de Crossref
- 2% Base de datos de trabajos entregados
- 1% Base de datos de publicaciones
- Base de datos de contenido publicado de Crossref

● Excluir del Reporte de Similitud

- Material bibliográfico
- Material citado
- Bloques de texto excluidos manualmente
- Material citado
- Coincidencia baja (menos de 10 palabras)

Anexo 8

EVIDENCIA DEL TRABAJO DE CAMPO





Lifotronic

Interleukin-6 (Electrochemiluminescence Immunoassay)

Components

Control Material (High)	1x1.0 mL	REF 689017	IL-6
Control Material (Low)	1x1.0 mL		
Calibrator (High)	1x1.0 mL	LOT L022100500	IVD
Calibrator (Low)	1x1.0 mL		
MB	1x5.0 mL	25 MAR 2022	2°C / 8°C
RB	1x7.5 mL		
RA	1x7.5 mL		

Shenzhen Lifotronic Technology Co., Ltd.
 Unit A, 4th Floor, Building 15, Yijing Estate, No. 1008
 Songbai Road, Nanshan District, Shenzhen City,
 Guangdong Province, 518055, P.R.China

Shanghai International Holding Corp. GmbH (Europe)
 Eiffelstrasse 80, 20537 Hamburg, Germany
 Tel. +49-40-2513175 Fax. +49-40-255726

Shenzhen Lifotronic Technology Co., Ltd.

