



**UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA**

Niveles altos de interleucina-6 asociados a severidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 en clínica privada de Piura, 2020-2021

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE:**

Médico Cirujano

**AUTORA:**

Saldarriaga Heros, Helen Solansh (orcid.org/0000-0001-7095-2320)

**ASESOR:**

Mg. Soto Caceres, Victor Alberto (orcid.org/0000-0003-2030-0951)

**LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:**

Enfermedades Infecciosas y Transmisibles

**LÍNEA DE RESPONSABILIDAD SOCIAL UNIVERSITARIA:**

Promoción de la salud, nutrición y salud alimentaria

**PIURA - PERÚ**

**2022**

## **Dedicatoria**

Éste trabajo de grado se lo dedico en primer lugar a Dios, mi fiel fortaleza , luz y guía, por cuanto le debo la vida, todo lo que tengo y lo que soy , quien me regaló el conocimiento y sabiduría cada día, a mi madre Melissa Saldarriaga la mujer más maravillosa quien siempre creyó en mi , dándome ejemplo de superación, humildad y sacrificio, la cual se esforzaba cada año sin importar las dificultades dándome su apoyo incondicional para poder culminar mi formación profesional , a mi abuela Flora Heros que a pesar de sus años siempre estuvo conmigo cuando sentía que no podía mas, ella me enseñó a desafiar mis retos y cumplir mis metas , a mi tío Miguel Saldarriaga que me alentaba para no decaer permitiendo que mis primeras prácticas con agujas fueran con él, quien me enseñó el valor de la palabra y la empatía hacia los demás, a mi hermano Ismael Aguilar que me daba fuerzas para seguir adelante y para ser un ejemplo de superación para él, a mi abuelo Luis que aunque no esté ya conmigo anheló inmensamente que llegara este momento, a mi fiel amigo Greco que en mis momentos de soledad siempre me hizo sonreír. A mi asesor Victor Soto, por su paciencia, humanidad apoyo y comprensión durante el desarrollo de mi investigación.

## **Agradecimiento**

A Dios por darme la vida, por que su amor y su bondad no tienen fin, por permitirme sentir la satisfacción de lograr mis metas y permitir culminar mi investigación con éxito.

A mi familia por su apoyo incondicional en cada etapa de mi vida, por su aliento, fortaleza y confianza.

A mis docentes universitarios por mi formación académica y su exigencia cada año estudiantil, a mi asesor por su paciencia, motivación comprensión y apoyo.

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

|  |      |
|--|------|
| Carátula .....   | i    |
| Dedicatoria.....   | ii   |
| Agradecimiento.....  | iii  |
| Índice contenidos.....                                     | iv   |
| Índice de tablas.....                                      | vi   |
| Resumen.....   | vii  |
| Abstract.....  | viii |
| I. INTRODUCCIÓN.....                                       | 1    |
| II. MARCO TEÓRICO .....                                    | 2    |
| III. METODOLOGÍA .....                                     | 10   |
| 3.1. Tipo y diseño de investigación.....                   | 10   |
| 3.2. Variables y operacionalización.....                   | 10   |
| 3.3. Población, muestra, muestreo, unidad de análisis..... | 10   |
| 3.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos.....  | 12   |
| 3.5. Procedimientos.....                                   | 12   |
| 3.6. Métodos de análisis de datos.....                     | 12   |
| 3.7. Aspectos Éticos .....                                 | 13   |

|                           |    |
|---------------------------|----|
| IV. RESULTADOS .....      | 14 |
| V. DISCUSIÓN.....         | 18 |
| VI. CONCLUSIONES.....     | 22 |
| VII. RECOMENDACIONES..... | 23 |
| REFERENCIAS.....          | 24 |

ANEXOS

## ÍNDICE DE TABLAS

|  |    |
|--|----|
| <b>TABLA 1:</b> Niveles de il-6 según severidad del COVID. Clínica SANNA-Belén Piura 2020-2021.....                      | 14 |
| <b>TABLA 2:</b> Niveles de il-6 según características demográficas y clínicas. Clínica SANNA-Belén Piura 2020-2021.....  | 15 |
| <b>TABLA 3:</b> Niveles de il-6 según severidad del COVID-19 prueba de pruebas. Clínica SANNA-Belén Piura 2020-2021..... | 16 |

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar si los niveles altos de Interleucina 6 (IL-6) están asociados a severidad en pacientes Covid-19 en Clínica Privada de Piura en el periodo 2020-2021

**Métodos:** Diseño de investigación transversal, retrospectivo, no experimental, población de 200 pacientes, mediante fórmula de tamaño de muestra se obtuvieron 54 casos cuyo muestreo fue de tipo no probabilístico por conveniencia. Instrumentos fueron los expedientes clínicos de la Clínica Belén de Piura utilizándose una ficha de recolección de datos, se contó con aprobación del comité de ética de la UCV y se guardó confidencialidad en los resultados.

**Resultados:** Los niveles de IL-6  $<5.9$  pg/ml correspondieron al 37% y los niveles altos  $\geq 5.9$  pg/ml al 63% de los casos de COVID-19, la prevalencia de IL-6 en pacientes con coronavirus moderado es del 100%, la mayoría de casos se han presentado entre los 31-40 años 41,2%, sexo masculino 88,2%. Los niveles altos de IL-6 presentan una sensibilidad de 100% y especificidad del 41,6%

**Conclusiones:** Los niveles altos de IL-6 están relacionados con la severidad del covid-19 de los pacientes con coronavirus en en Clínica Privada de Piura en el periodo 2020-2021.

**Palabras clave:** Interleucina- 6, Infecciones por Coronavirus, Índice de severidad de la enfermedad (DeCS BIREME)

## ABSTRACT

**Objective:** To determine if high levels of Interleukin 6 (IL-6) are associated with severity in Covid-19 patients at the Private Clinic of Piura in the period 2020-2021

**Methods:** Cross-sectional, retrospective, non-experimental research design, population of 200 patients, by sample size formula, 54 cases were obtained whose sampling was non-probabilistic for convenience. Instruments were the clinical records of the Clínica Belén de Piura using a data collection form, the approval of the ethics committee of the UCV was had and the results were kept confidential.

**Results:** IL-6 levels  $<5.9$  pg/ml corresponded to 37% and high levels  $\geq 5.9$  pg/ml to 63% of COVID-19 cases, the prevalence of IL-6 in patients with moderate coronavirus is 100%, most cases have occurred between 31-40 years 41.2%, male 88.2%. High levels of IL-6 have a sensitivity of 100% and specificity of 41.6%

**Conclusions:** High levels of IL-6 are related to the severity of covid-19 in patients with coronavirus in the Private Clinic of Piura in the period 2020-2021.

**Keywords:** Interleukin-6, Coronavirus infections, Severity of illness index



## I. INTRODUCCIÓN

En el último trimestre del año 2019, China fue el punto central del brote de un nuevo coronavirus del tipo ARN positivo perteneciente a la familia Coronaviridae de orden Nidovirales llamado SARV-COV2, responsable del COVID-19, el cual se transmite rápidamente de persona a persona, produciendo diferentes enfermedades, desde un simple resfrío hasta una infección neumónica, llevando muchas veces hasta la muerte. (1)(2)

Su rápida diseminación se debe a la facilidad para ser transmitida a través de gotitas respiratorias que se expulsan y son aspiradas por personas en contacto directo e indirecto como la manipulación de superficies contaminadas para luego exponer mucosas de boca, nariz y ojos. (3)

Los pacientes infectados presentan diferentes signos y síntomas que van desde los casos leves como: tos seca, dolores articulares, cefaleas intensas, temperatura elevada, rinitis y en muchos casos episodios de diarrea y emesis, los moderados podrían desarrollar dificultad respiratoria, y en los casos severos hipoxemia llegando hasta la muerte. (4)(5)

El sistema inmunológico tiene con función identificar y defender el cuerpo humano de sustancias que puede llegar a ser letales como los virus. Se conoce que el COVID-19 alteraría la inmunidad produciendo que responda desproporcionadamente elaborando niveles inflamatorios extremadamente altos. La interleucina 6 (IL-6), es una citoquina que participa en la activación del proceso inflamatorio, produciendo una patología más severa y afiliándose con inflamación y daño pulmonar junto con insuficiencia múltiple de órganos, comprometiendo completamente la vida de los pacientes. (6)

Ante esta problemática descrita nos planteamos la siguiente pregunta: ¿Se considera a los niveles altos de IL-6 como índice de severidad en pacientes Covid-19 de pacientes Covid-19 en Clínica Privada de Piura en el periodo 2020-2021?

En la actualidad, a nivel mundial nos encontramos en un escenario devastador y preocupante a causa de un virus mortal, el que hoy conocemos como SARS-CoV2

que ha surgido propagándose de manera indiscriminada en todo el mundo logrando afectar a más de 200 países y millones de personas con porcentajes de morbimortalidad que cada día son más preocupantes. Siendo de gran importancia detectar y controlar la respuesta inflamatoria de esta patología en las primeras etapas de infección viral. La IL6 es una citoquina clave en los procesos inflamatorios, es por ello que controlar y conocer los niveles séricos de ésta podría ser un parámetro importante para los pacientes con COVID-19. (7)

Sin embargo, a pesar de la situación crítica a la que nos enfrentamos, no se dispone de indicadores fidedignos que permitan pronosticar la severidad y progresión la enfermedad (8) ya que se necesitan más estudios que confirmen o contradigan la efectividad de este biomarcador, permitiendo así una orientación y abordaje terapéutico específico para estos pacientes.

Por tal ende, la investigación presente tiene como objetivo general: determinar si los niveles altos de IL-6 están asociados a severidad en pacientes Covid-19 en Clínica Privada de Piura en el periodo 2020-2021

Para la obtención del objetivo principal nos apoyaremos los siguientes objetivos específicos: determinar la prevalencia de valores altos de IL-6 en pacientes Covid-19 en Clínica Privada de Piura, 2020-2021, evaluar la sensibilidad, especificidad y utilidad diagnóstica de la IL-6 como predictor de severidad en pacientes Covid-19 en Clínica Privada de Piura, 2020-2021, identificar la relación sociodemográfica con los niveles elevados de interlucina asociado a severidad de pacientes Covid-19 en Clínica Privada de Piura, 2020-2021.

## **II. MARCO TEÓRICO**

Galván et al, realizó un estudio observacional retrospectivo en el año 2021 en España para conocer ser si los valores de IL-6 predicen severidad en los pacientes COVID-19 y cómo responden a terapia con Tocilizumab, aplicándoseles dos pruebas laboratoriales a los 3 y 9 días ingresados respectivamente. Se utilizó una muestra de 146 pacientes conformados por 96 varones y 50 féminas del Hospital Universitario La Princesa, con una edad media de 63 años. El resultado obtenido fue que los valores superiores a 30 pg/mL de IL-6 fue un excelente predictor de

severidad y de ingreso a UCI para de ventilación mecánica y tratamiento con Tocilizumab. (9)

Xionen et al, en su estudio de cohorte ambispectivo realizada en el 2020 en Wuhan, con la finalidad de conocer los factores que se relacionan a gravedad y mortalidad en hospitalización de pacientes con COVID-19 del grupo etario adulto, reclutó a 548 pacientes del Hospital Tongji, a los cuales se les realizó prueba laboratorial a su ingreso e historial clínico completo para la obtención de datos. Se obtuvo que el sexo masculino, persona del grupo etario superior a los 65 años, leucocitosis con valores superiores a 10 cells/mm<sup>3</sup>, hiperglucemia fueron significativos en mortalidad en este estudio, al mismo tiempo, los niveles de citoquinas proinflamatorias elevadas como la IL-6 se asociaron a severidad en los pacientes hospitalizados y desarrollo de síndrome de distrés respiratorio agudo. (10)

Jing L et al. en el año 2020 en una investigación realizada en China con la finalidad de conocer propiedades de las respuestas de los linfocitos y perfiles de citoquinas en la sangre periférica de pacientes infectados por SARS-CoV-2, con un total de 40 participantes entre casos leves y graves se encontró que los valores de recuentos linfocitarios de células T CD4 y CD8, se encontraron debajo de los valores normales, sin embargo los niveles de IL-6 y la de IL-10 manifestaron incrementos aseptados en el grupo severo comparado con el grupo leve.(11)

Gorham et al. investigó en el año 2020, en Bélgica, a través de un estudio retrospectivo los niveles de IL-6 en pacientes críticos que presentaban COVID-19 en la unidad de cuidados intensivos, para determinar a través de mediciones de repetidas de IL-6 su asociación con severidad y resultado final del paciente. Se reclutó un total de 41 pacientes del Hospital Erasme en Bruselas en los que se llevó a cabo el procedimiento, obteniéndose una disparidad significativa en los valores séricos de IL-6 entre los pacientes supervivientes y los fallecidos en un tiempo de (p: 0,001); al mismo tiempo los pacientes fallecidos tuvieron un valor mas elevado de IL-6 que los supervivientes (720 [349–2116] vs. 336 [195–646] pg/mL, p = 0,01). El máximo resultado de IL-6 alcanzó un valor predictivo importante de mortalidad en unidad de cuidados intensivos (AUROC 0,73 [IC del 95%: 0,57 a 0,89]; p = 0,01). Concluyéndose que evaluar repetidamente IL-6, permitiría determinar a los

pacientes COVID-19 severamente enfermos que presentan un riesgo mayor de pronóstico negativo (12)

Liu et al, en el 2020 realizó un estudio de cohorte retrospectivo en China, proyectándose a conocer el valor pronóstico de pacientes de leves a severos de la IL-6, PCR, y procalcitonina de los pacientes COVID-19. Se agrupó un total de 140 individuos divididos en 107 casos leves y 33 severos, incrementándose respectivamente los valores de éstos en los pacientes: IL-6 en 95 pacientes (67,9 %), PCR 91 pacientes (65,0 %) y procalcitonina 8 pacientes (5,7 %). En esta investigación se demostró que la IL-6 y el PCR se podrían utilizar independientemente para pronosticar la severidad de COVID-19. Al mismo tiempo los pacientes con IL-6 superior a 32,1 pg/mL o PRC mayor a 41,8 mg/l tenían factibilidad para complicaciones graves. (13)

Xiohua C, en el año 2020, en China, realizó un estudio de investigación descriptivo, transversal y retrospectivo, teniendo como finalidad conocer la correlación entre la tormenta de citoquinas con una clase específica de pacientes del Hospital General del Comando de Teatro Central. La investigación que realizó incluyó pacientes con COVID-19 obteniendo una muestra de 48 pacientes, los que fueron agrupados de tres maneras diferentes teniendo en cuenta "Diagnóstico y tratamiento de la nueva neumonía por coronavirus (6ta edición)", en China. Se recolectaron los datos clínicos y laboratoriales necesarios para el estudio, se determinó la carga viral y sérica de los valores de interlucina-6. Se obtuvo como resultado que la carga viral en pacientes críticos era superior a la de los pacientes no críticos y estaba asociado a la gravedad de la enfermedad; al mismo tiempo el nivel de interlucina-6 en pacientes que presentaban COVID-19 con diagnóstico crítico era 10 veces superiores en comparación con otros pacientes. Es por ello que se concluye que los valores elevados de IL-6 se asocian a pacientes críticos, el estudio también serviría como objetivo terapéutico potencial para pacientes en estado crítico con una respuesta inflamatoria excesiva. (14)

Suxin W, en el año 2019 en un estudio realizado en China respecto a la situación de las citoquinas en sangre periférica de una muestra total de 123 sujetos con SARS-Cov-2, fragmentados en dos grupos diferentes conformados por 102 leves y

21 graves, presentándose de manera ordena en ambos grupos niveles bajos de CD8+T de 28,4% y 61,9%, CD4+T de 34,3% y 47,6% comunes en la neumonía por el nuevo coronavirus. En las citoquinas en estudio se analizaron la IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, obteniéndose que en los pacientes leves la IL-4, IL-10, e IL-17 se encontraban en rangos normales y sólo el 30% presenta la IL-6 levemente incrementada, en los pacientes graves IL-4, IL-10, IL-17 estaban en valores normales, sin embargo, el 76,19% de estos casos presentaba IL-6 incrementada. Por tal motivo se concluyó que los niveles incrementados de IL-6 se asociaban a pacientes severos. (15)

Broman et.al, en el año 2020, en Finlandia se realizó un estudio de investigación señalando que la liberación de citocinas es considerado como el mecanismo con mayor importancia que trae como consecuencia el síndrome de dificultad respiratoria aguda y por ende afecta los órganos diana de pacientes que presentan COVID-9 teniendo en cuenta que existen una serie de biomarcadores que permiten medir la severidad de esta patología. El presente estudio está conformado por una muestra total de 29 pacientes que son hospitalizados con diagnóstico de COVID-19, que se le estudiará los diferentes marcadores como proteína C reactiva, procalcitonina interleucina-6. Los resultados demostraron que aquellos pacientes que ingresaron a UCI presentaron valores séricos significativamente más elevados de interleucina-6 (IL-6), proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina, al mismo tiempo no existieron diferencias estadísticas entre los valores de dímero D, ferritina y niveles linfocitarios. Es por ello que se concluye que la interleucina seis es uno de los marcadores más fuertes de severidad en pacientes hospitalizados por COVID-9. (16)

Coomes et.al, en el año 2020, en Canadá se realizó una investigación con el objetivo de poder valorar de una serie de estudios que describen la respuesta de la interleucina-6 en personas hospitalizadas por diagnóstico de COVID-19. Se incluyeron en el metaanálisis 6 estudios de investigación de tipo cohorte recolectando una muestra total de 1302 pacientes hallándose que los valores de interleucina-6 en pacientes hospitalizados por esta patología complicada era 2.9 superior que aquellos pacientes que no presentaron complicaciones, al mismo tiempo aquellos pacientes que necesitaron ingresar a unidad de cuidados

intensivos tuvieron con dosaje la interleucina-6 3.24 veces mayor que quienes no ingresaron a UCI. (17)

Elshazli, en el año 2020, en Egipto realizando búsqueda sistemática en Web of Science, PubMed, Scopus y Science Direct, se incluyeron un total de 52 artículos elegibles con 6320 cohortes de COVID-19 confirmadas por laboratorio. Se realizó una comparación por pares entre la enfermedad grave y la enfermedad leve, la unidad de cuidados intensivos (UCI) frente a la admisión en la sala general y los pacientes fallecidos frente a los supervivientes para 36 parámetros de laboratorio. La diferencia de medias estandarizada (SMD) agrupada y los intervalos de confianza (IC) del 95 % se calcularon mediante el método de DerSimonian Laird/modelo de efectos aleatorios y se convirtieron al Odds ratio (OR). Se empleó el algoritmo del árbol de decisiones para identificar los factores de riesgo clave atribuidos a la enfermedad grave por COVID-19. Resultó que cohortes con niveles elevados de glóbulos blancos (WBC) (OR = 1,75), recuento de neutrófilos (OR = 2,62), dímero D (OR = 3,97), tiempo de protrombina (TP) prolongado (OR = 1,82), fibrinógeno (OR = 3,14), velocidad de sedimentación globular (OR = 1,60), procalcitonina (OR = 4,76), IL-6 (OR = 2,10) e IL-10 (OR = 4,93) tenían mayores probabilidades de progresión a fenotipo grave. El modelo de árbol de decisiones (sensibilidad = 100 %, especificidad = 81 %) mostró el alto rendimiento del recuento de neutrófilos en un valor de corte de más de  $3,74 \times 10^9/L$  para identificar pacientes con alto riesgo de COVID-19 grave. Asimismo, el ingreso en la UCI se asoció con niveles más altos de glóbulos blancos (OR = 5,21), neutrófilos (OR = 6,25), dímero D (OR = 4,19) y PT prolongado (OR = 2,18). Los pacientes con niveles altos de IL-6 (OR = 13,87), PCR (OR = 7,09), dímero D (OR = 6,36) y neutrófilos (OR = 6,25) tenían la mayor probabilidad de mortalidad. (18)

En el último mes del año 2019, la OMS dio a conocer el inicio del brote procediendo al cierre de el mercado de Wuhan, declarándose emergencia de salud pública el día 30 de enero del año siguiente oficializándose como pandemia en 11 de marzo del 2019. (19) Desde ese momento el SARS-CoV-2 empezó su expansión a nivel global causando muertes en aumento registrándose hasta la fecha de la oficialización de la pandemia 4291 fallecimientos y 118 000 casos en 114 países. (20)

Una completa secuenciación genómica sumada a un análisis filogenético revelaron que el coronavirus causante de COVID-19 es un  $\beta$ -coronavirus que consiste en un ARN unido a proteínas con una envoltura que se asemeja a una membrana. Se encuentra incluido dentro del subgrupo que pertenece al SARS, sin embargo, presenta diferencias claras, lo que sugiere que es posible que no tengan un ancestro común. (21) (22)

El SARS-CoV-2; retrovirus de ARN monocatenario envuelto (+), que pertenece a la familia Coronaviridae- orden Nidovirales. Este virus es considerado zoonótico y aún no se han confirmado especies intermedias entre murciélagos y humanos. Esta familia de virus consta de dos subfamilias (Coronavirinae y Torovirinae), y dentro de la primera se pueden derivar: alfacoronavirus, betacoronavirus, gammacoronavirus y deltacoronavirus. (23) El SARS-CoV-2 también es un betacoronavirus. (24)

La infección del SARS-Cov-2 inicia su proceso de transmisión por gotitas que se producen cuando los pacientes tanto sintomáticos como asintomáticos las expulsan a través de la tos y el estornudo, (25)

Las personas con ésta patología pueden ser infecciosos en tiempo que duren sus síntomas llegando en muchos casos el contagio durante el proceso de recuperación clínica. Las gotas expulsadas pueden extenderse hasta 2 metros e impregnarse en superficies en las que usualmente las personas están en contacto, permaneciendo viable durante días si se encuentra en condiciones atmosféricas favorables. (26) (27)

Se conoce actualmente que el periodo de contagio del COVID-19 tiene inicio aproximadamente dos días previos al inicio de la sintomatología, llegando a su pico máximo cuando éstos síntomas inician, disminuyendo luego de 7 días. Distintos estudios han señalado que es improbable que transcurridos 10 días del inicio de los síntomas exista contagio. (28) (29)

Los síntomas que se presentan en éstos pacientes son semejantes a los de la influenza con síntomas respiratorios bajos. Se considera que el 30%-90% de los pacientes presentan como síntoma principal fiebre, manifestándose con mayor

frecuencia en hospitalizador que en pacientes ambulatorios. Las cefaleas, malestar general, mialgias, odinofagia, la rinorrea son los síntomas más comunes en pacientes ambulatorios. Al mismo tiempo también se pueden presentar síntomas digestivos náuseas, vómitos o diarrea previos a la presencia de los síntomas respiratorios, así como la ageusia y anosmia. (30) (31)

La anosmia se observa como síntoma muy específico de COVID-19. En algunos pacientes con ésta patología existen síntomas del sistema nervioso como alteración de conciencia, mareos, convulsiones, agitación y signos meníngeos. (32)

Un estudio realizado a 99 pacientes en el 2019 en el Hospital de Wuhan se obtuvo que dentro de las principales manifestaciones clínicas que presentaron los pacientes el 82% presentó fiebre, 81% tos, 31% dificultad respiratoria, 11% dolor muscular, 9% confusión, 8% cefaleas, 5% disfagia, 4% rinorrea, 2% dolor torácico y diarrea. A nivel radiológico se observó patrón de opacidad en vidrio deslustrado el 14% y el 1% neumotorax. En el 17% del total de pacientes se presentó dificultad respiratoria, empeorando el 11% de ellos en un periodo corto de tiempo, falleciendo debido a falla multiorgánica. (33)

El SARS-CoV-2 ocasiona cambios en es sistema inmunológico, ocasionando que tenga respuestas desmesuradas e inusuales en el hospedador que se asocian a nosologías pulmonares severas. Los problemas pulmonares se manifiestan en pacientes críticos relacionados estrechamente a una tormenta de citoquinas, que se distingue por el incremento de los niveles séricos de citoquinas proinflamatorias como: IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, TNG e IFN, que producen una liberación indiscriminada de citoquinas que direcciona a severidad nosológica, a causa de que las citoquinas son de gran importancia en la inmunidad e inmunopatología de las enfermedades virológicas. (34) (35)

Los factores de riesgo primordiales en la descarga de citoquina es la observación de lesiones pulmonares mayores al 50%, con valores por debajo de los rangos normales de células T CD4 y CD8, pero con niveles plasmáticos que se incrementan de IL-6. (36)



La interleucina 6 es un mediador proinflamatorio imperante en el sistema inmunológico, de las tormentas de citocinas en patologías virales y afectación producida por síndrome de lanzamiento de citoquinas. También está relacionada a la supresión de la producción normal de LT, deprimiendo al huésped y originando linfopenia (37).

Los niveles de interleucina 6 (IL-6) están marcadamente incrementados en pacientes diagnosticados con COVID-19, por lo que la IL-6 sérica es probablemente el biomarcador más certero disponible para la gravedad de COVID-19. (38) (39)

Múltiples estudios realizados han demostrado previamente que existe elevación de IL-6 en procesos inflamatorios de múltiples afecciones, como es el caso del COVID-19 que no es una excepción, más aún si el sello fisiopatológico de esta patología durante la infección es la intensa inflamación y la tormenta de citocinas, explicándose así la elevación de IL-6 (40)

### **III. METODOLOGÍA**

#### **3.1. Tipo y diseño de investigación**

**3.1.1. Tipo de investigación:** Se desarrolló en nuestro estudio tipo de investigación descriptivo, observacional.

**3.1.2. Diseño de investigación:** Transversal, retrospectivo, no experimental.

#### **3.2. Variables y operacionalización**

- Niveles altos de IL-6
- Pacientes COVID-19

**VER ANEXO 1**

#### **3.3. Poblacion, muestra y muestreo**

**3.3.1. Población:** En nuestro estudio se conceptualizó como nuestra población de investigación a pacientes Covid-19 de la Clínica Sanna- Belén 2020-2021

##### **Criterios de inclusión**

- Todo paciente mayor de 18 años
- Toda historia clínica que cuente con medición de interlucina-6 y datos necesarios para su selección.
- Todo paciente con diagnóstico confirmado de COVID-19 dentro de las instalaciones de la Clínica Sanna- Belén 2020-2021

##### **Criterios de exclusión**

- Todo paciente que presenta discapacidad mental que obstaculice la elaboración de una historia clínica completa
- Todo paciente con enfermedades respiratorias crónicas
- Todo paciente con diagnóstico de enfermedades oncológicas

### 3.3.2. Muestra:

Para obtener el tamaño muestral se calculó con la población total de 200 pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión determinados por el investigador del estudio durante el periodo 2021-2022 Además, para este cálculo se tomará en cuenta la siguiente fórmula:

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

#### En dónde:

n= tamaño final de la muestra

N= total de la población

Z =1.96<sup>2</sup> (95% valor estándar a un nivel de confiabilidad)

p= 0.05 (50% probabilidad de éxito, o proporción de prevalencia asumida)

q= 0,95

d= 5 % un nivel de precisión

#### Reemplazando los datos:

n=  $200 \times 1,96^2 \times 0,05 \times 0,95 / 0,05^2 \times 199 + 1.96^2 \times 0,05 \times 0,95$

$36.49527/0.679976= 54$  casos

**3.3.3. Muestreo:** El muestreo aplicado en el presente estudio con fines de investigativos fue de tipo no probabilístico por conveniencia con motivo de que el tamizaje de los elementos que utilizamos está orientada a razón de las características necesarias para la investigación

**Unidad de análisis:** Pacientes Covid-19 de la Clínica Sanna- Belén 2020-2021

### **3.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos, validez y confiabilidad**

En el estudio realizado, se realizó una revisión de los expedientes clínicos de los pacientes con estancia hospitalaria en la Clínica Sanna- Belén 2020-2021 aplicándose técnica de estudio la recolección de datos documentados, teniendo en cuenta que se cumplan los los criterios de inclusión y exclusión expuestos anteriormente.

Fue elaborado por la investigadora una ficha para recolección de información utilizándosele como instrumento para poder registrar los datos obtenidos luego del análisis de los expedientes clínicos de los pacientes. Se examinaron los formatos clínicos de pacientes covid-19 que se les aplicó este examen laboratorial.

La ficha realizada plasma 4 ítems importantes: Dosaje de interleucina -6, factores sociodemográficos, factores clínicos, exámenes de laboratorio y radiológicos. VER ANEXO 2

### **3.5. Procedimientos**

Para la ejecución del presente estudio el comité de investigación y ética de la Facultad De Ciencias Médicas De La Universidad César Vallejo otorgó la autorización necesaria (Anexo 2). Luego se procedió a solicitar el permiso correspondiente a la Clínica Sanna- Belén, mediante una solicitud para que se nos permita acceder a la información necesaria para el estudio. Obtenido el permiso solicitado se procedió a extraer los datos necesarios para el estudio.

### **3.6. Métodos de análisis de datos**

Se tabularon los datos permitiendo conocer la frecuencia de las variables y conseguir las frecuencias relativas y absolutas, mediana, promedio y la varianza paralela por medio del SPSS 20.

### **3.7. Aspectos Éticos**

El presente estudio fue aprobado por el Comité de ética de la Universidad César Vallejo mediante dictamen 051-CEI-EPM-UCV-2022.

Es un estudio observacional, no experimental y retrospectivo, limitándose a la recopilación de datos de los expedientes clínicos, no poniendo en riesgo a los pacientes e investigadores, por tal motivo no se tuvo relación directa con los pacientes no siendo necesario un consentimiento informado, se obtuvo los permisos necesarios de la Clínica Sanna- Belén, para obtener los datos requeridos para nuestra investigación.

Cabe recalcar que se mantuvo en absoluta prudencia sobre la identificación de los sujetos estudiados, se recolectó sólo la información necesaria con fines de lograr los objetivos. Al mismo tiempo, se utilizó de manera correcta los datos obtenidos de los sujetos en estudio sin alteraciones en ellos manteniendo la veracidad de la información.

#### IV. RESULTADOS

**Tabla 1: NIVELES DE IL-6 SEGÚN SEVERIDAD DEL COVID. CLÍNICA SANNA-BELÉN PIURA 2020-2021**

|                 |            | Severidad del Covid |          |        |        | p     |
|-----------------|------------|---------------------|----------|--------|--------|-------|
|                 |            | Leve                | Moderado | Severo | Total  |       |
| Niveles de IL-6 | <5.9 pg/ml | 19                  | 1        | 0      | 20     | 0,001 |
|                 |            | 35,2%               | 1,9%     | ,0%    | 37,0%  |       |
|                 | >=5.9      | 1                   | 27       | 6      | 34     |       |
|                 | pg/ml      | 1,9%                | 50,0%    | 11,1%  | 63,0%  |       |
| Total           |            | 20                  | 28       | 6      | 54     |       |
|                 |            | 37,0%               | 51,9%    | 11,1%  | 100,0% |       |

Con respecto a la tabla 1 los niveles alto de IL-6: a se presentan en 37% y los niveles muy altos de IL-6 representan el 63% de los casos por otro lado los casos de seguridad para covid son leves en el 37% moderados en el 52% y severos en el 11% de ellas se observa que existe una relación estadística para la prueba chi cuadrado de Pearson.

**Tabla 2: NIVELES DE IL-6 SEGÚN CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS. CLÍNICA SANNA-BELÉN DE PIURA 2020-2021.**

|                                     |            | Niveles de IL-6 |               |             |               |        |
|-------------------------------------|------------|-----------------|---------------|-------------|---------------|--------|
|                                     |            | <5.9 pg/ml      |               | >=5.9 pg/ml |               |        |
|                                     |            | Recuent         | % del N de la | Recuent     | % del N de la |        |
|                                     |            | o               | columna       | o           | columna       |        |
| Años                                | 18-20 años | 15              | 75,0%         | 1           | 2,9%          | 0.0001 |
|                                     | 21-30 años | 1               | 5,0%          | 14          | 41,2%         |        |
|                                     | 31-40 años | 2               | 10,0%         | 14          | 41,2%         |        |
|                                     | 41-50 años | 1               | 5,0%          | 5           | 14,7%         |        |
|                                     | > 50 años  | 1               | 5,0%          | 0           | ,0%           |        |
| Sexo                                | Femenino   | 17              | 85,0%         | 4           | 11,8%         | 0,001  |
|                                     | Masculino  | 3               | 15,0%         | 30          | 88,2%         |        |
| Factores Clínicos                   | No         | 18              | 90,0%         | 1           | 2,9%          | 0,001  |
|                                     | Si         | 2               | 10,0%         | 33          | 97,1%         |        |
| Disnea                              | No         | 19              | 95,0%         | 0           | ,0%           | 0,001  |
|                                     | Si         | 1               | 5,0%          | 34          | 100,0%        |        |
| Saturación                          | >95%       | 18              | 90,0%         | 0           | ,0%           | 0,001  |
|                                     | < =95%     | 2               | 10,0%         | 34          | 100,0%        |        |
| Alteración del nivel de conciencia  | No         | 18              | 90,0%         | 1           | 2,9%          | 0,001  |
|                                     | Si         | 2               | 10,0%         | 33          | 97,1%         |        |
| Hipotensión Arterial                | No         | 20              | 100,0%        | 1           | 2,9%          | 0,001  |
|                                     | Si         | 0               | ,0%           | 33          | 97,1%         |        |
| Signos clínicos y radiológicos      | No         | 20              | 100,0%        | 10          | 29,4%         | 0,001  |
|                                     | Si         | 0               | ,0%           | 24          | 70,6%         |        |
| Recuento de Leucocitos <1000 cel/pl | No         | 20              | 100,0%        | 7           | 20,6%         | 0,001  |
|                                     | Si         | 0               | ,0%           | 27          | 79,4%         |        |

Pero la tabla número dos que establece la relación entre los factores sociológicos se establece principalmente las edades con valores de IL-6 altos para los 21 a 30 años en el 41.2% y para los pacientes con 31 a 40 años de edad también en el mismo porcentaje ambas variables están relacionadas entre sí por otro lado con respecto al sexo se observa 11.8% de pacientes femeninos con valores altos de IL-6s y para el sexo masculino se da en el 88.2% para el caso de valores altos de IL-6 existe una relación entre ambas variables otro lado pero el caso de los factores clínicos están presentes en el 97.1% de los valores alto de IL-6 y no estén presentes en el 2.9% de los valores altos de IL-6s a las variables están relacionadas entre sí para la prueba de chi cuadrada de Pearson por otro lado la disnea está presente en el 100% de los valores altos IL-6 existiendo relación estadística entre el valor alto y la disnea para el cajero saturación se da también valores por debajo del 95% n 100% de valores altos de IL-6s estableciéndose una relación estadística entre sí con respecto a las alteración de la conciencia se dan 97.1% en los valores altos IL-6. Asimismo para la hipotensión arterial se presentan con valores altos de IL-6 en el 97.1% y no se presentan con 2.9% para los valores altos de IL-6 dan a las variables están relacionadas entre sí para la prueba de chi cuadrada de Pearson en el caso de los signos clínicos y radiológicos se encuentran presentes en el 70.6% y no se encuentra en el 29.4% de ellos establece que existe una relación estadística entre las variables para el recuento de leucocitos se observa que presentan valores por debajo de 1000 células en el 79.4% y se presentan valores altos en el 20.6% ambas variables están relacionadas entre sí



**Tabla 3: NIVELES DE IL-6 SEGÚN SEVERIDAD DEL COVID-19 PRUEBA DE PRUEBAS. CLÍNICA SANNA- BELN DE PIURA. 2020-2021**

|                 |             | Severidad   |              |              |
|-----------------|-------------|-------------|--------------|--------------|
|                 |             | Severo      | No severo    | Total        |
| Niveles de IL-6 | <5.9 pg/ml  | 6<br>100,0% | 28<br>58,33% | 34<br>62,96% |
|                 | >=5.9 pg/ml | 0<br>0%     | 20<br>41,67% | 20<br>37,04% |
| Total           |             | 6<br>100,0% | 48<br>100,0% | 54<br>100,0% |

**Sensibilidad 100%, Especificidad 46,6%, VPP 17,6% VPN 100%**

Para la tabla 3 se observan los niveles altos de IL-6 que se presenta en el 37% y valores bajos en el 63% con respecto a la severidad se presenta en casos severos en el 11.1% y no son severos en el 88.9% observándose una sensibilidad de 100% y una especificidad del 46.6% un valor predictivo positivo del 17.6% y un valor predictivo negativo 100%.

## V. DISCUSIÓN

La interleucina-6 es una de las citoquinas encargadas de la activación y regulación inflamatoria del cuerpo, es por tal razón que cuando se presenta una infección por Sars-Cov-2; un incremento prematuro está relacionada a una mayor alteración orgánica producida por la tormenta de citoquinas. Los niveles de interleucina-6 en cada paciente varían, diferentes estudios señalan que podría estar correlacionado con las comorbilidades de los pacientes, lo cual nos haría suponer una carga inflamatoria superior agregada a la infección por la COVID-19.

Las investigaciones centradas en la pandemia del Sars-Cov-2 han profundizado sobre relación entre la patogenia de la enfermedad y el proceso inflamatorio. Se señala que la respuesta inmunológica multifactorial podría asociarse a la severidad de COVID-19. Los resultados obtenidos en éste estudio apoyan el incremento de los valores de interleucina 6 en asociación con otros parámetros laboratoriales, independiente al grupo etáreo. En los pacientes con ésta patología producida por el Sars-Cov-2 se observa concentraciones plasmáticas elevadas de citoquinas inflamatorias: interleucina-6 y TNF- $\alpha$ , así como aumento de otros marcadores inflamatorios.

Galván en un estudio no experimental en el año 2021 a nivel de España establece que los valores de la IL-6 predicen una gravedad de los pacientes de coronavirus en sentido. No nos encontramos datos no concluyentes en dónde se establece una sensibilidad baja, pero si presenta una especificidad alta por la cual sería un criterio diagnóstico para establecer su severidad conjuntamente con los criterios clínicos.

Xionem en una investigación realizado en el 2020 en China para establecer en este caso la gravedad y la mortalidad de los pacientes con la COVID 19, se establece que esa se fue mayor en varones con edad mayores 65 años y leucocitosis en ese sentido se establece que existe una relación estadística entre el sexo la edad y la cantidad de leucocitos siendo concordantes ambas investigaciones entre sí.

Jing para el caso del trabajo realizado en China en el año 2020, una investigación sobre la respuesta de la interleucina-6 y el perfil de citoquinas logró establecer en su estudio que existe un correlato lo cual también es coincidente con la investigación donde existen una relación estadística entre los factores socio epidemiológicos y también clínicos de los pacientes con respecto a la elevación de IL-6s.

Xiu, en su trabajo realizado en el 2020 en China, estableció que la carga viral y los valores de interleucina-6 en pacientes críticos era superior a la de los pacientes no críticos y estaba asociado a la gravedad de la enfermedad, por lo cual establece que los valores elevados de IL-6 se asocian a pacientes críticos.

Liu en una investigación desarrollada en el año 2020 en China establece que los valores IL-6 se presenta como una probable herramienta para pronosticar severidad sin embargo nosotros observamos que en el trabajo se presenta con indicadores para establecer su especificidad por la cual debe de ser tomado en cuenta para el descarte en los pacientes hospitalizados por la COVID-19 a nivel de la clínica.

Gorham, en un estudio desarrollado en el año 2020 en Bélgica, donde se investigó los valores de interleucina-6 en pacientes internados en la Unidad de cuidados intensivos, estableció que los valores séricos de los pacientes con COVID-19 señalaban severidad de la enfermedad, por tal motivo señaló que evaluar repetidamente los valores sanguíneos de IL-6, permitiría determinar a los pacientes COVID-19 severamente enfermos que presentan un riesgo mayor de pronóstico negativo.

Suxin en una investigación desarrollada en China evaluar los niveles de las IL-6 y linfocitos para establecer severidad en donde se menciona que los valores de IL-6 están elevadas en 76% de los casos en ese sentido otros observamos que solamente se ven con valores severos en el 11.1% discrepando ambos porcentajes con respecto a los grupos muestrales por lo cual existen divergencias con respecto a ambas investigaciones, teniendo que aún profundizarse más.

El caso de Broman y una investigación realizada en Finlandia estableció la evaluación de paciente con coronavirus y su reacción a IL-6 y proteínas y

presentando factores marcadores de severidad lo cual es concordante con una evaluación de descarte para el caso de los pacientes evaluados a nivel de Piura por lo cual ambas investigaciones entrega en concordancia.

Coomes, en una investigación desarrollada en el año 2020 en Canadá servicio de un trabajo dónde está haciendo respuesta IL-6 en pacientes con coronavirus observándose qué se encontró riesgos para la elevación de los leucocitos y para las IL-6 sin embargo cabe determinar que para nuestro estudio se encontró una relación estadística para las variables teniendo en cuenta que la sensibilidad es baja y la especificidad alta para el descarte de condiciones graves en estos pacientes.

Elshali , en el año 2020 en su investigación realizada comparando casos graves de la enfermedad con leves estableció que marcadores inflamatorios e infecciosos como leucocitos, neutrófilos a procalcitonina, velocidad de sedimentación globular, dímero D, interlucinas 6 y 10 tenían mayores probabilidades de progresión a fenotipo grave, con una sensibilidad y especificidad elevada para identificar pacientes con alto riesgo de COVID-19 grave ; relacionándose los niveles altos de IL-6, PCR , dímero D y neutrófilos a una mayor probabilidad de mortalidad.

La identificación de las pruebas laboratoriales o biomarcadores como la interlucina 6 que es capaz de discriminar entre los casos de COVID-19 severos y los que no, tomando en cuenta los valores base de ésta citoquina inflamatoria, a sido uno de los principales desafíos en la investigación aplicada. Al mismo tiempo, existen una serie de factores que no se incluyeron en nuestro estudio que representa retos fundamentales como: ser paciente que no presenta sintomatología (asintomático) pero con carga viral que tiene capacidad de diseminarse y contagiar convirtiendo a la población incluyendo a los ancianos en potenciales armas de propagación viral, al mismo tiempo pacientes con comorbilidades.

Se considera que los pacientes con el virus del Sars-Cov- 2 con edad avanza, son los más vulnerables a sufrir desenlaces fatídicos.

Basándose en los resultados obtenidos, diversas características clínicas y hallazgos laboratoriales, destacaron las concentraciones séricas de la interlucina-

6, la cual permitiría pronosticar la severidad de la COVID-19 en pacientes que la padecen. Es por ello que se debe considerar la importancia de tomar medidas de prevención estrictas para el diagnóstico precoz, plan de trabajo oportuno en pacientes adultos mayores para disminuir su propagación y complicaciones graves.

La investigación realizada favorece el poder ampliar los conocimientos respecto a la utilidad de la interleucina 6 como marcador inflamatorio en pacientes con la COVID 19. Se necesitan realizar más investigaciones para descartar las variables de confusión y aclarar factores de riesgo predictivos.

La utilización de la IL-6 permitiría alertar respecto al progreso de la COVID-19, siendo de mucha utilidad para seguir avanzando y mejorando la letalidad y secuelas post-COVID-19, independientemente de las medidas de prevención y control implementadas y ampliamente documentadas.

## **VI. CONCLUSIONES**

- Los niveles altos de IL-6 están relacionados con la severidad del COVID-19 de los pacientes con coronavirus en la Clínica Belén en el período 2020-2021.
- La prevalencia de valores altos para IL-6 en pacientes con coronavirus moderado en la clínica Belén se establece en el 100% para ese tipo de severidad
- Las características sociodemográficas se presentan principalmente en edades de 31 a 40 años en el 41.2% de sexo masculino en el 88.2% con factores clínicos en el 97.1% están correlacionadas ambas variables entre sí.
- Los niveles altos de IL-6 presentan una sensibilidad de 100% y especificidad del 41,6%

## **VII. RECOMENDACIONES**

- Se deben incentivar a realizar mayores investigaciones que establezcan los factores de IL-6 en paciente con coronavirus teniendo en cuenta que los docentes de investigación y tesis deben orientar a mayores trabajos en los alumnos que pueden establecer una lisis multivariable en diferentes escenarios clínicos. comunicar a la comunidad científica respecto a nuevas investigaciones
- Se debe remitir los resultados al director de la Clínica SANNA-Belén para que pueda establecer una difusión de trabajo y de esa manera puedan tener en cuenta los valores IL-6 para criterio de severidad.
- Se debe homogenizar los criterios para valoración de severidad en paciente con coronavirus y poder orientar a los pacientes y familiares sobre sus criterios clínicos y de emergencia para su hospitalización teniendo en cuenta que la orientación y consejería debe darse por personal calificado.

## REFERENCIAS

1. Huipeng G, Xiufen W, Xiangning Y, Gong X, Chengzhi W, Tianci D, et al. The Epidemiology and Clinical Information About COVID-19. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2020; 39(6): 1011-9.
2. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395: 497-506.
3. Tu H, Tu S, Gao S, Shao A, Sheng J. Current Epidemiological and Clinical Features of COVID-19; A Global Perspective From China. *J Infect*. 2020; S0163-4453.
4. Du R-H, Liang L-R, Yang C-Q, Wang W, Cao T-Z, Li M, et al. Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV- 2: A prospective cohort study. *Eur Respir J*. 2020; 55(5): 2000524.
5. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020; 20:30079-5 DOI: [10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
6. Lu R, Zhao X, Li J et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 395, 565–574 (2020).
7. Sáenz-López J, Sierra- Rodríguez M, García- Salcedo J. Predictores se Mortalidad en Pacientes con COVID-19. *Carteagena(Col)*.2020;16(2):1-3.
8. Liu F, Li L, Xu M, Wu J, Luo D, Zhu Y, Li B. Prognostic value of interleukin6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *Wuhan (China)*.2020;127:1-5
9. Galván J, Rodríguez S, Roy E, Jimenez A, Sanchez S, Fernandez . IL-6 serum levels predict severity and response to tocilizumab in COVID-19: An observational study. *J allergy clin immunol*. .[Internet]. 2021 [consultado el 15 de Jul 2021]. 147(1): 72–80. Disponible en: [10.1016/j.jaci.2020.09.018](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.09.018)
10. Xionen L, Shuyun X, Muqing Y, Jungang X, Min X, Jianping Z. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J allergy*



- clin immunol. [Internet]. 2020 [consultado el 15 de Jul 2021].146: 110-118. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.006>
11. Jing L, Sumeng L, Jia L, Boyun Li, Xiaobei W, Hua W, Wei L. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. ScienceDirect.[Internet]. 202 [consultado el 15 de Jul 2021]. 55:1-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102763>
  12. Gorham J, Moreau A, Corazza F, Peluso L. Interleukine-6 in critically ill COVID-19 patients: A retrospective analysis. Lancet. [Internet]. 2021 [consultado el 15 de Jul 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244628>
  13. Liu F, Xu M, Wu J, Luo D, Zhu Y, Li B. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. ScienceDirect.[Internet]. 2021 [consultado el 15 de Jul 2020].127: 25-46. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104370>
  14. Chen X, Zhao B, Qu Y, Chen Y, Xiong J, Feng Y, Men D, Huang Q, Liu Y, Yang B, Ding J, Li F. Detectable Serum Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Viral Load (RNAemia) Is Closely Correlated With Drastically Elevated Interleukin 6 Level in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019. Clin Infect Dis. 2020 Nov 5;71(8):1937-1942. doi: 10.1093/cid/ciaa449
  15. Suxin W, Qingjie Y, Shibing F, Jinglong L, Xianxiang Z, Lian G. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). MedRxiv [Internet]. 2020 [consultado el 15 de Jul 2021].1-13 .Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2020.02.10.20021832>.
  16. Broman N, Rantasärkkä K, Feuth T, Valtonen M, Waris M, Hohenthal U, Rintala E, Karlsson A, Marttila H, Peltola V, Vuorinen T, Oksi J. IL-6 and other biomarkers as predictors of severity in COVID-19. Ann Med. 2021 Dec;53(1):410-412. doi: 10.1080/07853890.2020.184062.
  17. Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis. Rev Med Virol. 2020 Nov;30(6):1-9. doi: [10.1002/rmv.2141](https://doi.org/10.1002/rmv.2141)

18. Elshazli RM, Toraih EA, Elgaml A, El-Mowafy M, El-Mesery M, Amin MN, Hussein MH, Killackey MT, Fawzy MS, Kandil E. Diagnostic and prognostic value of hematological and immunological markers in COVID-19 infection: A meta-analysis of 6320 patients. *PLoS One*. 2020 Aug 21;15(8):e0238160. [doi: 10.1371/journal.pone.0238160](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238160).
19. Jiang F, Deng L, Zhang L, Cai Y, Cheung CW, Xia Z. Review of the Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Gen Intern Med*. 2020 May;35(5):1545-1549. [doi: 10.1007/s11606-020-05762-w](https://doi.org/10.1007/s11606-020-05762-w).
20. Adhano T «Alocución de apertura del Director General de la OMS en la rueda de prensa sobre la COVID-19 celebrada el 11 de marzo de 2020». Organización Mundial de la Salud (OMS). 11 de marzo de 2020.
21. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579:270.
22. Saavedra L, Iglesias S, Alcántara M, Córdova M. Análisis de genomas de SARS-CoV-2 en muestras de Perú. *Rev. Fac. Med. Hum.* [Internet]. 2021 Jul [citado 2022 Jun 20] ; 21( 3 ): 475-485. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2308-05312021000300475&lng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2308-05312021000300475&lng=es). <http://dx.doi.org/10.25176/rfmh.v21i3.3712>.
23. Kramer A, Schwebke I, Kampf G. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. *BMC Infect Dis* 2017;6:130.
24. Errecalde J. Covid-19: Etiología, Patogenia, Inmunología, diagnóstico y tratamiento; Universidad Nacional de La Plata. Facultad de Ciencias Médicas; 2020; 11
25. Rothe C, Schunk M, Sothmann PI. Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. *N Engl J Med*. 2020. [doi: 10.1056/NEJMc2001468](https://doi.org/10.1056/NEJMc2001468)
26. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect*. 2020 Mar;104(3):246-251. [doi: 10.1016/j.jhin.2020.01.022](https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.01.022).
27. Liu J., Ouyang L., Guo P., Wu H.S., Fu P., Chen Y.L. Epidemiological, clinical characteristics and outcome of medical staff infected with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective case series analysis. *bioRxiv*. 2020 [doi: 10.1101/2020.03.09.20033118](https://doi.org/10.1101/2020.03.09.20033118).

28. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, Yu J, Kang M, Song Y, Xia J, Guo Q, Song T, He J, Yen HL, Peiris M, Wu J. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med*. 2020 Mar 19;382(12):1177-1179. doi: [10.1056/NEJMc2001737](https://doi.org/10.1056/NEJMc2001737)
29. Quiroz E., Durand C, Cruz V, Cabrejo- E., Castañeda A, Ruiz A.. Tiempo de contagio de pacientes con SARS-CoV-2: un análisis a diez meses de la pandemia. *Rev. salud pública* [Internet]. 2021 Oct [citado 2022 Jun 25]; 23( 5 ): e401. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0124-00642021000500401&lng=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0124-00642021000500401&lng=en).  
Doi: <https://doi.org/10.15446/rsap.v23n5.91160>.
30. Center for Disease Control and Prevention. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19) [internet] National Center for Immunization and Respiratory Diseases (U.S.). Division of Viral Diseases. [ 10 de diciembre del 2022] Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>.
31. A. Varatharaj, N. Thomas, M. Ellul, et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry*, 7 (2020), pp. 875-882.
32. L. Zou, F. Ruan, M. Huang, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med.*, 382 (2020), pp. 1177
33. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):507-513. doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
34. Sun D , Li H , Lu X , et al .Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: a single center's observational study. *World J Pediatr* [Internet]. 2020 [consultado el 15 de Jul 2021].1–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12519-020-00354-4>

35. Mehta P , McAuley DF , Brown M , et al .COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet [Internet]. 2020 [consultado el 15 de Jul 2021].395:1033–1044. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
36. Villegas I. 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.
37. Sarzi-Puttini P , Giorgi V , Sirotti S , et al COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? Clin Exp Rheumatol[Internet]. 2020 [consultado el 15 de Jul 2021]38:337–42. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32202240>
38. Fajgenbaum, D.C. y C. H. June. 2020. Cytokine storm. N Engl J Med 383:2255-73. [doi: 10.1056/NEJMra2026131](https://doi.org/10.1056/NEJMra2026131).
39. Muhammad A., et al., 2020. Elevated interleukin-6 and severe COVID 19: A meta-analysis. J Med Virology 92: 2283-2285
40. Ghazavi, A., Ganji, A., Keshavarzian, N., Rabiemajd, S., Mosayebi, G., 2021. Cytokine profile and disease severity in patients with COVID-19. Cytokine 137, 155323. [doi.org/10.1016/j.cyto.2020.155323](https://doi.org/10.1016/j.cyto.2020.155323)

## ANEXOS

### ANEXO 1

| VARIABLES                     | DEFINICIÓN CONCEPTUAL  | DEFINICIÓN OPERACIONAL  | DIMENSIONES   | INDICADOR   | TIPO DE VARIABLE                          |
|-------------------------------|--|---|---|---|---|
| <b>Nivel alto de IL-6</b>     | Se considera cuando los valores de interlucina 6 no están dentro de los rangos normales establecidos                   | Se considera cuando los valores de interlucina >5.9 pg/ml.  | Dosaje de interlucina                               | <5.9 pg/ml.<br>>5.9 pg/ml.                        | Cuantitativa                              |
| <b>Pacientes con covid-19</b> | Se le considera a toda persona con Insuficiencia respiratoria aguda que cumple con criterios establecidos por el MINSA | Se le considera a toda persona con Insuficiencia respiratoria aguda que cumple con alguno de los siguientes criterios:<br>-Disnea o dificultad respiratoria: Frecuencia respiratoria > 22 rpm | Factores sociodemográficos<br><br>Factores clínicos | años<br><br>Masculino<br>Femenino<br><br>Si<br>No | Cualitativa<br><br>Nominal<br><br>Nominal |

|  |  |   |  |  |  |
|--|--|---|--|--|--|
|  |  | <ul style="list-style-type: none"><li>-Saturación de oxígeno &lt; 95%</li><li>-Alteración de nivel de conciencia (Escala de Glasgow&lt;15)</li><li>- Hipotensión arterial o shock (PAM&lt;)</li><li>- Signos clínicos y/o radiológicos de neumonía</li><li>- Recuento linfocitario menor de 1000 células/Pl</li></ul> |  |  |  |
|--|--|---|--|--|--|

## ANEXO 2

### FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

#### Niveles altos de IL-6 asociados a severidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 moderado en Clinica SANNA-Belén 2020-2021

#### DOSAJE DE INTERLUCINA

.....<5.9 pg/ml

.....>5.9 pg/ml

#### FACTORES DEMOGRÁFICOS

Sexo:                    Masculino ( )            Femenino ( )

Edad:                    Meses.....Años.....

#### FACTORES CLÍNICOS

Tiempo de enfermedad:.....

Síntomas y signos

- Dificultad respiratoria                    (si) (no)
- Saturación de oxígeno < 95%    (si) (no)
- Alteración de nivel de conciencia (si) (no)
- Hipotensión arterial o shock        (si) (no)
- Disfonía    (si) (no)
- Retracción torácica                            (si) (no)
- Aleteo nasal    (si) (no)
- Expectoración    (si) (no)

- Crépitos (si) (no)
- Sibilancias (si) (no)
- Espiración prolongada (si) (no)
- Quejido (si) (no)

## EXAMENES DE LABORATORIO Y RADIOLÓGICOS

Leucocitosis elevada (si) (no)

Radiografía pulmonar (según Score de Moreno)

|                              |   | Si | No |
|------------------------------|---|----|----|
| Infiltrado                   | Bien definido, lobar, segmentario, subsegmentario (redondeado)                  |    |    |
|                              | Pobremente definido, en parche  |    |    |
|                              | Intersticial, peribronquial   |    |    |
| Localización                 | Un solo lóbulo  |    |    |
|                              | Múltiples lóbulos en uno o ambos pulmones, pero bien definidos como infiltrados |    |    |
|                              | Múltiples localizaciones, perihiliar, pobremente definido                       |    |    |
| Líquido en espacio pleural   | Borramiento mínimo de senos   |    |    |
|                              | Derrame evidente  |    |    |
| Absceso, bulla o neumatocele | Dudoso  |    |    |
|                              | Evidente  |    |    |
| Atelectasia                  | Subsegmentaria (habitualmente múltiple)   |    |    |
|                              | Lobar (lóbulos superior o medio derechos)                                       |    |    |
|                              | Lobar (otros lóbulos)   |    |    |



## ANEXO 3:



UNIVERSIDAD CESAR  
VALLEJO

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA  
Camino a la Acreditación...

*Año de la universalización de la salud\**

### **CARTA N°046-2022-E.P/MEDICINA- UCV-PIURA**

Piura, 31 de octubre del 2022

Dr. LUIS ALBERTO TRUJILLO POMIANO  
Clínica Sanna

ASUNTO : Solicito facilidades para ejecución de  
proyecto de tesis

De mi consideración:

Reciba el saludo institucional de la Escuela Académico Profesional de Medicina de la Universidad César Vallejo filial Piura, y a la vez presentar a la estudiante del XIV ciclo SALDARRIAGA HEROS HELEN SOLANSH identificada con C.U N° 7002451555 quien viene realizando su Proyecto de investigación denominado "Niveles altos IL -6 asociados a severidad en pacientes hospitalizados por Covid 19 moderado clínica Belén 2020-2021" para lo cual se requiere realizar revisión de historias Clínicas del año 2020 y 2021 , motivo por el cual acudo a su persona para solicitar tenga a bien brindar las facilidades correspondientes para que la estudiante realice el correcto desarrollo de su trabajo de investigación.

Sin otro particular, y agradeciendo la atención que le brinde a la presente me despido de ustedno sin antes expresar mis sentimientos de consideración y estima personal.

Atentamente;



Dr. Marco A. Alvarado Carbonel  
Coordinador de la Escuela de Medicina  
Filial Piura - UCV

c.c archiv



**UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA**

### **Declaratoria de Autenticidad del Asesor**

Yo, SOTO CACERES VICTOR ALBERTO, docente de la FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD de la escuela profesional de MEDICINA de la UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO SAC - PIURA, asesor de Tesis titulada: "Niveles altos de interleucina-6 asociados a severidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 en clínica privada de Piura, 2020-2021", cuyo autor es SALDARRIAGA HEROS HELEN SOLANSH, constato que la investigación tiene un índice de similitud de 14.00%, verificable en el reporte de originalidad del programa Turnitin, el cual ha sido realizado sin filtros, ni exclusiones.

He revisado dicho reporte y concluyo que cada una de las coincidencias detectadas no constituyen plagio. A mi leal saber y entender la Tesis cumple con todas las normas para el uso de citas y referencias establecidas por la Universidad César Vallejo.

En tal sentido, asumo la responsabilidad que corresponda ante cualquier falsedad, ocultamiento u omisión tanto de los documentos como de información aportada, por lo cual me someto a lo dispuesto en las normas académicas vigentes de la Universidad César Vallejo.

PIURA, 05 de Febrero del 2023

| <b>Apellidos y Nombres del Asesor:</b>   | <b>Firma</b>  |
|--|---|
| SOTO CACERES VICTOR ALBERTO<br><b>DNI:</b> 16466344<br><b>ORCID:</b> 0000-0003-2030-0951 | Firmado electrónicamente<br>por: VASOTOS el 27-03-<br>2023 19:58:40 |

Código documento Trilce: TRI - 0531077