



UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO

ESCUELA DE POSGRADO

**PROGRAMA ACADÉMICO DE MAESTRÍA EN GESTIÓN
DE LOS SERVICIOS DE LA SALUD**

**Niveles de paraclínicos y factores de riesgo para severidad por
COVID-19, Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo.**

**TESIS PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE:
Maestra en Gestión de los Servicios de la Salud**

AUTORA:

Mongrut Vílchez de Cossio, Carmen Rosa Asunción (ORCID: 0000-0003-4171-0394)

ASESORA:

Dra. Gálvez Díaz, Norma del Carmen (ORCID: 0000-0002- 6975- 0972)

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:

Calidad de las prestaciones asistenciales y gestión del riesgo en salud

CHICLAYO – PERU

2021

Dedicatoria

A mi eterno Dios, artífice y maestro
quien, bendice mi vida y guía cada paso que
doy.

A mis pacientes, quienes salieron victoriosos
y a aquellos que partieron a la eternidad, a
mis compañeros de trabajo y colegas que día
tras día luchan arduamente la dura tarea
contra la pandemia del COVID-19.

Carmen Rosa

Agradecimiento

A mis padres por su amor incondicional, enseñanzas y valores inculcados, con quienes en familia gozo del honor de tenerlos a mi lado.

A mis hijos, por amor y dulzura expresada en abrazos tiernos que amilanan mis pruebas. A mi esposo y compañero eterno, quien complementa mi alma y me escucha a través del tiempo.

La autora

Índice de contenidos

Carátula.....	i
Dedicatoria	ii
Agradecimiento	iii
Índice de contenidos	iv
Índice de tablas	v
Índice de figuras	vi
RESUMEN	vii
ABSTRACT	viii
I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. MARCO TEÓRICO.....	4
III. METODOLOGÍA.....	15
3.1. Tipo y diseño de investigación	15
3.2. Variables y operacionalización.....	15
3.3. Población, muestra, muestreo	15
3.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos	16
3.5. Procedimiento	17
3.6. Método de análisis de datos	18
3.7. Aspectos éticos.....	18
IV. RESULTADOS	20
V. DISCUSIÓN.....	26
VI. CONCLUSIONES.....	29
REFERENCIAS.....	30
ANEXOS	40

Índice de tablas

Tabla 1. Operacionalización de variables.....	45
Tabla 2. Caracterización de los niveles de paraclínicos hematológicos.....	20
Tabla 3. Caracterización de los niveles de paraclínicos bioquímicos.....	21
Tabla 4. Caracterización de los niveles de paraclínicos.....	22
Tabla 5. Evaluación de la presencia de potenciales factores de riesgo para severidad por COVID-19.....	23
Tabla 6. Evaluación del riesgo de severidad, según los niveles de paraclínicos alterados al inicio de la hospitalización en pacientes con diagnóstico de COVID-19.	24
Tabla 7. Evaluación del riesgo de severidad de potenciales factores de riesgo evaluados, en pacientes diagnosticados por COVID-19.....	25

Índice de figuras

Figura 1 . Fisiopatogenia de la interacción SARS-CoV-2, daño pulmonar y respuesta inmunológica	7
Figura 2 . Respuesta inmune trombótica asociada a COVID-19	8
Figura 3 . Citoquinas y severidad COVID-19. Extraído de Wu.D, Yang XO. Respuestas TH17 en la tormenta de citoquinas de COVID-19.	10
Figura 4. Correlación de etapas clínicas y marcadores inmunológicos.	12

RESUMEN

Objetivo: Estimar el riesgo que representa los niveles paraclínicos alterados al inicio de la hospitalización y otros factores de riesgo del paciente para la evolución a severidad en pacientes hospitalizados por COVID-19. **Metodología:** estudio tipo cohorte retrospectivo en pacientes con COVID-19 hospitalizados en el HNAAA, se evaluó los niveles de paraclínicos en cuatro perfiles: hematológico, bioquímico, inflamatorio y coagulación, utilizando una ficha de recolección elaborada por la autora, validada mediante juicio de expertos, la muestra se calculó utilizando: nivel de confianza:95%, potencia:80%, RR esperado:4, incidencia de expuestos:80.2%. **Resultados:**50.5% edad > 65 años, 61.3% sin antecedentes, 62.5% recibió tratamiento previo, 79,6% presentaron alteración de la saturación ($SaO_2 < 92\%$). 51.6% alteración de leucocitos, 29,9% alteración de plaquetas, 18.3% alteración del perfil hepático, 16.1% alteración del perfil ácido-base, 60.2% alteración del perfil inflamatorio, 8.6% alteración del perfil de coagulación. La estimación del riesgo indicó que la alteración de leucocitos al inicio representó 2.13 y la alteración del perfil de inflamatorio 2.081 veces más riesgo de severidad. **Conclusión:** la estimación del riesgo de severidad representó un RR de 2.133, IC95%:(1.472-3.093), en pacientes con alteración de leucocitos y un RR de 2.081, IC95%:(1.507-2.873) en pacientes con perfil inflamatorio alterado.

Palabras clave: Biomarcadores, Causas de Muerte, Infecciones por Coronavirus (fuente: DeCS-BIREME)

ABSTRACT

Objective: To estimate the risk represented by altered paraclinical levels at the beginning of hospitalization and other risk factors of the patient for the evolution to severity (death) in patients hospitalized for COVID-19. **Methodology:** a retrospective cohort study in patients with COVID-19 hospitalized in the HNAAA, the levels of paraclinics were evaluated at the beginning of hospitalization (four profiles: hematological, biochemical, inflammatory and coagulation) using a collection sheet prepared by the author. , validated by expert judgment, the sample was calculated using: confidence level: 95%, power: 80%, expected RR: 4, incidence of exposed: 80.2%. **Results:** 50.5% of the patients were older than 65 years, 61.3% had no pathological history at the time of admission, 62.5% received treatment prior to admission, 79.6% of the patients had saturation alteration (SaO₂ <92 %). 51.6% of the patients presented alterations in leukocyte levels, 29.9% presented alterations in platelet levels, 18.3% presented alterations in the liver profile, 16.1% presented altered acid-base profile, 60.2% presented alterations in the inflammatory profile 8.6% presented altered coagulation profile. The risk estimation indicates that the alteration of leukocytes at the beginning represented 2.13 times the risk of severity and that the alteration of the inflammatory profile represented 2.081 times the risk of severity. **Conclusion:** the estimate of the risk of severity represented a RR of 2,133, 95% CI: (1,472-3,093), in patients with altered leukocytes and a RR of 2,081, 95% CI: (1,507-2,873) in patients with an inflammatory profile altered.

Keywords: Biomarkers, Causes of Death, Coronavirus Infections (source: DeCS-BIREME)

I. INTRODUCCIÓN

Según lo reportado por la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2020), el virus de la COVID-19 fue descubierto el 31 de diciembre de 2019 en Wuhan-China, siendo catalogada como Sars-Cov-2, perteneciente a la familia de "coronavirus", con capacidad altamente contagiosa y potencialmente letal. En América Latina, el 26 de febrero fue confirmado por el ministro de Salud de Brasil, Luiz Henrique Mandetta y las autoridades sanitarias del país, el primer caso por coronavirus (Brasil, 2020). En Perú, el primer caso de COVID-19 se diagnosticó el 06 de marzo de 2020, existiendo hasta la fecha un número de afectados a nivel nacional de aproximadamente 851.171 casos, y un total de 33.357 fallecidos, constituyendo una tasa de letalidad del 3,92%, del mismo modo a nivel local el número de afectados es de 27.028, con 1.724 fallecidos, constituyendo una tasa de letalidad del 6.4% (Ministerio de Salud, 2020). En marzo 2020, EsSalud- Lambayeque, emite la Guía de Práctica Clínica: "manejo de pacientes covid-19 en áreas críticas del Hospital nacional Almanzor Aguinaga Asenjo", donde menciona criterios de admisión, características del paciente, patrón pulmonar y laboratorial alterados, así también el manejo, tratamiento y soporte ventilatorio en el paciente críticamente enfermo (EsSalud, 2020).

(Lippi G et al, 2020), en el meta-análisis, en el cual analizaron nueve distintos estudios contando un total de 1779 pacientes que padecían de SARS-CoV-2. Revelaron resultados con bajo índice de plaquetas relacionado a los pacientes con signos de sintomatología más agravada. Así también el riesgo se incrementó 5 veces en aquellos pacientes con trombocitopenia. (Borges do Nascimento et al, 2020). luego de evaluar a 61 estudios y 101.905 pacientes, demostró en su revisión, que aquellos pacientes con SARS-CoV-2 mantenían un nivel escaso de linfocitos y PCR (Fei Zhou M et al, 2020), posterior al análisis de 30 estudios y 53.000 pacientes, demostraron el incremento en la gravedad de la enfermedad en cuatro veces, relacionado al incremento independiente del LDH y PCR, igualmente, el aumento del dímero-D así como la linfopenia, también son factores que acrecientan 3 veces el riesgo de agravar la enfermedad.

En el Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo (HNAAA), cumpliendo las recomendaciones establecidas, se solicitan diversos paraclínicos desde el inicio de la hospitalización, como los establecidos en la literatura científica, así también se

tienen en cuenta otros indicadores, los cuales resultan potencialmente importantes para el tratamiento y seguimiento de los pacientes.

Sin embargo, a pesar de tener indicios a nivel mundial sobre la importancia de los paraclínicos como factores predictores de severidad para COVID-19, hasta la fecha, no se evidencia la existencia del uso de paraclínicos como indicadores que permitan predecir eficazmente si, un paciente afectado por COVID-19 no severo, se convierta en un paciente con afectación severa; así como, predecir una de las causas de mortalidad en pacientes con COVID-19 que inicialmente fueron catalogados como paciente clínicamente con bajo riesgo de mortalidad.

Siendo médico asistencial de primera línea del hospital mencionado y ante la poca evidencia científica desarrollada, nace la necesidad de estimar, si hubiese, la existencia de un riesgo que predisponga al paciente para desarrollar un grado de severidad del COVID-19 en el Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo-2020; lo cual serviría para identificar en etapa temprana a los pacientes que desarrollarán una evolución tórpida del cuadro de enfermedad COVID-19, con la finalidad de crear estrategias que involucren herramientas útiles que revelaría características laboratoriales importantes, proporcionando información temprana y de fácil aplicación clínica para la evaluación y temprana admisión hacia un área crítica para el soporte avanzado de paciente y de esa manera influenciar positivamente sobre la tasa de sobrevivencia en nuestro nosocomio.

La investigación se plantea como objetivo general Estimar el riesgo que representa los niveles de paraclínicos alterados al inicio de la hospitalización y otros factores de riesgo del paciente para la evolución a severidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo

(HNAAA); como objetivos específicos se planteó: a) Caracterizar los niveles paraclínicos al inicio de la hospitalización en pacientes con diagnóstico de COVID-19 en el HNAAA; (perfil hematológico, perfil bioquímico, perfil inflamatorio, perfil de coagulación); b) Evaluar la presencia de potenciales factores de riesgo para severidad por COVID-19, según el DS N° 083-2020-PCM; c) Evaluar el riesgo de severidad que representa la alteración de los niveles de paraclínicos (perfil hematológico, perfil bioquímico, perfil inflamatorio, perfil de coagulación) al inicio de la hospitalización en pacientes con diagnóstico de COVID-19 en el HNAAA; d) Evaluar el riesgo de severidad de otros potenciales factores de riesgo evaluados

(sexo, edad, antecedentes y saturación al inicio) en pacientes diagnosticados por COVID-19 del HNAAA.

La investigación responderá a la siguiente hipótesis alterna; existe riesgo para desarrollo de severidad en aquellos pacientes que presentan paraclínicos alterados al inicio de la hospitalización en pacientes diagnosticados por COVID-19 del HNAAA -2020; con hipótesis nula No existe riesgo para desarrollo de severidad en aquellos pacientes que presentan paraclínicos alterados al inicio de la hospitalización en pacientes diagnosticados por COVID-19 del HNAAA.

II. MARCO TEÓRICO

El brote de coronavirus (COVID-19), inicia en marzo, la OMS lo calificó como la tercera pandemia de coronavirus, tras haberse expandido a más de 100 países. Recordándonos la pandemia española de 1918-1920 causada por el virus influenza H1N1, la cual causó más de cincuenta millones de muertes a nivel mundial, con una tasa de mortalidad entre 10-20%. (OMS, 2020) La primera epidemia del coronavirus, fue el síndrome respiratorio agudo grave (SARS) en el 2002-2003 en China y que involucró a 29 países afectando 8098 personas, con un rango de mortalidad de 10%. (Davis S et al, 2020)

El segundo brote fue el síndrome respiratorio del medio oriente (MERS) en abril del 2012, identificándose en Arabia Saudita, considerándose al camello y productos de miel como la causa de infección humana, entre 2012-2019 esta enfermedad acaparó 27 países, donde se informó un total de 2465 casos, con un 34% de mortalidad. (Azhar E et al, 2019)

En el estudio de (Lu R et al, 2020), desarrollado con el objetivo de estudiar el origen del agente microbiano no identificado causante de la neumonía viral que afectaba Wuhan, se realizó un estudio de secuencias de muestras de líquido de lavado alveolar provenientes de nueve pacientes hospitalizados en al menos tres hospitales en Wuhan-China, estudio analítico donde se obtuvieron secuencias genómicas similares entre las muestras en el 99.98%, es decir todas provenían de un mismo origen. Así también se identificó un 88% de similitud con 2 coronavirus semejantes al SARS-CoV-2.

El estudio de (Madjid M et al, 2020), fue un importante estudio analítico, realizado en el Laboratorio de Enfermedades Infecciosas-Hong Kong, desarrollado con el objetivo de estudiar los cambios histopatológicos del virus Sars-Cov en relación con la epidemiología y la presentación clínica, donde se identificó por microscopía electrónica que el virus comprende un grupo diversificado de ARN monocatenario de sentido positivo, con partículas virales entre 80 a 140 nm con proyecciones de superficie y envoltura lipídica.

Se identificó también que el Sars-cov tiene un mayor grado de estabilidad en el medio ambiente que otros coronavirus humanos conocidos y que puede sobrevivir 2 a 3 días en superficies secas y de 2 a 4 días en las heces. Además su afectación

causa un abanico de manifestaciones desde patologías respiratoria, gastrointestinales, cardíacas y neurológicas con gravedad variable.

Actualmente existen 7 CoV (incluido el SARS-CoV-2) causantes de patologías respiratorias humanas, pero hasta la fecha, solo el SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2 han podido provocar un gran brote con una alta mortalidad. (Huang P et al, 2018). Se conoce que el virus puede ser adquirido por transmisión de persona a persona. (Lu R et al, 2020)

Y a través de animales salvajes provenientes de mercados de mariscos, con un periodo de incubación promedio de 3 días (0-24 días) con alta probabilidad de transmisión asintomática. (Rothe C et al, 2020) Debido a la rapidez de propagación del virus, y la alta demanda de atención en emergencia por patologías con afectación respiratoria aguda, resulta necesario un actuar oportuno a fin de evitar aumento de mortalidad dada la grave amenaza de salud internacional. (OMS, 2020)

En el estudio de (Vieceli T et al, 2020), de tipo transversal, se tuvo una muestra de cien pacientes con diagnóstico de covid-19. Los modelos predictivos para el diagnóstico se basaron en hallazgos paraclínicos, de imagen y de clínicos. Donde se concluyó que los médicos podrían utilizar herramientas de diagnóstico para anticipar las pruebas de RT-PCR, este instrumento, considerado como una puntuación predictiva abarca recuento de glóbulos blancos, LDH y los hallazgos de imágenes. Obtuvo 96% de sensibilidad y 74% de especificidad, con 0,847 (IC del 95%: 0,77-0,92).

La hipoxemia, está definida como el nivel de oxígeno en sangre por debajo del rango de normalidad, considerado un signo que indica falla en la respiración o en la circulación (Mayo Clinic, 2020). La hipoxemia ha sido descrita en pacientes con SARS-CoV-2 (Grasselli G et al, 2020) (Marchandot B et al, 2020), menciona que la alteración del intercambio gaseoso pulmonar en COVID-19 ocasionado por la inflamación severa, estimula la trombosis a través de la vía que depende del componente de transcripción inducible por hipoxia.

Asimismo, en la literatura también describen el desarrollo de SDRA, que provoca hipoxemia, en aproximadamente 40 % en pacientes con neumonía por COVID-19 (Wu C et al, 2020). Conocido es que a través de la vía inflamatoria existen varios factores de riesgo que desencadenarían la trombogénesis (Libby P et al, 2018)

(Marchandot B et al, 2020), consideran que la inflamación pudiese relacionarse con características protrombóticas de los pacientes con COVID-19. En varios estudios se reporta que en etapas avanzadas del COVID-19, se han observado biomarcadores inflamatorios y citoquinas con niveles elevados (Zhu N et al, 2020; Fei Z et al, 2020; Liu J et al, 2020; Chuan Q et al, 2020). Esta generación de las citocinas, junto al daño endotelial incrementa la expresión del factor tisular y aumenta aún más el estado protrombótico en pacientes con COVID-19 (Lillicrap D, 2020)

La contaminación por SARS-COV-2 causa activación incrementada de la cascada inflamatoria, también conocido como síndrome de aceleración del macrófago (SAM), el cual es un síndrome de inflamación excesiva caracterizado por aumento fulminante de la cascada de citoquinas, con desenlace letal ocasionado con insuficiencia multiorgánica. Desencadenada frecuentemente por patologías virales con una frecuencia de 3.7-4.3% para casos de sepsis. Sus características clínicas son picos febriles constantes, hiperferritinemia y citopenias; en el 50% de los casos se evidencia afectación pulmonar con edema; la activación inflamatoria asociada a la tormenta de citoquinas (MIP1B, MCP1, MIP1A, IL-17, IL-10, IL-9, IL-8, IL-7, IL-1 β , IL-2, IFN γ , GM-CSF, IP10, G-CSF e TNF α) también puede afectar otros órganos como el hígado, corazón y riñones. (Shanmugaraj B et al, 2020; Mehta P et al, 2020)

(Velavan T et al, 2020) el estudio : Mild versus severe COVID-19: Laboratory markers concluyen que el recuento de leucocitos, niveles séricos de PCR, dimero D, ferritina, troponina cardíaca e IL-6 pueden usarse en la estratificación del riesgo para predecir COVID-19 grave y mortal en pacientes hospitalizados. (Sorayaa G et al, 2020), en su estudio identificó desigualdades de valores entre pacientes con Sars-cov-2 y sin Sars-cov-2, así también caso grave y no grave. Obteniendo que para ambas patologías, el conteo de trombocitos es importante, tanto para el diagnóstico como para el pronóstico, así también la leucopenia y neutropenia podrían significar un indicador de COVID-19 severo. A pesar que el estudio no demostrara significativamente que el dimero D, PCR y linfocitosis influenciaran como mal pronóstico, todos indican severidad.

(Bao J et al, 2020), en su meta-análisis, comparó resultados de laboratorio, encontrando que ciertos indicadores podían predecir con mayor eficacia que un

paciente COVID-19 no severo se convierten en un paciente severo, especialmente linfocitos, PCR, PCT, ALT, AST, LDH, dímero D, células T CD4 e IL6, que proporcionan señales valiosas para prevenir el deterioro de la enfermedad.

En el estudio de (Assandri R et al, 2020), se incluyó 539 individuos sospechosos de Covid-19 admitidos en emergencia del hospital Crema-Italia. 66% eran hombres, mediana de edad de 71 años, tasa de letalidad del 18%. Se evidenció bajo recuento de linfocitos y PO2. Así también se halló que el PCR, AST y LDH estuvieron elevados al ingreso, lo cual se asoció con evolución desfavorable y muerte en la sala de emergencias.

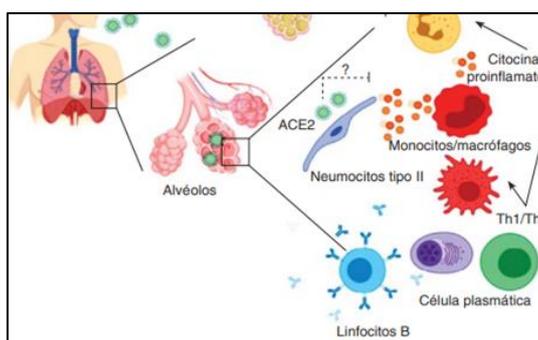


Figura 1 . Fisiopatología de la interacción SARS-CoV-2, daño pulmonar y respuesta inmunológica. (López-Pérez G et al, 2020)

El concepto data desde 1960 cuando se expone el modelo de “cascada de la coagulación”, explicando el ciclo de ordenamiento de enzimas y actuación plaquetaria sobre la superficie, con lo que se beneficia la formación de trombina (Davie C et al, 1964). El modelo consiste en una vía extrínseca y otra intrínseca, que convergen y activan el factor X; además también hay una vía común (Sanjeev P et al, 2014) cuyo fin es la generación de fibrina.

La vía extrínseca, es el primer paso en la hemostasis y está mediada por el plasma. Esta vía es activada por el factor tisular (FT), que es expresado en el tejido subendotelial. En condición sana, el contacto entre el FT y los procoagulantes presentes en el plasma son minimizados por el endotelio vascular. (Sanjeev P et al, 2014)

La vía intrínseca, posterior a un daño vascular, activa a través de la calirina, el factor XII; el cual en conjunto con el factor VIII, fosfolípidos y el calcio forman el complejo “tenasa intrínseco” que activa al factor X. Finalmente, ambas vías mencionadas convergen en una común, donde el factor X activado junto con el

factor V (protrombina), y el complejo protrombinasa convierten a la protrombina en trombina. Luego, la trombina rompe el fibrinógeno y produce fibrina, creando una red que estabiliza el coágulo (Sanjeev P et al, 2014)

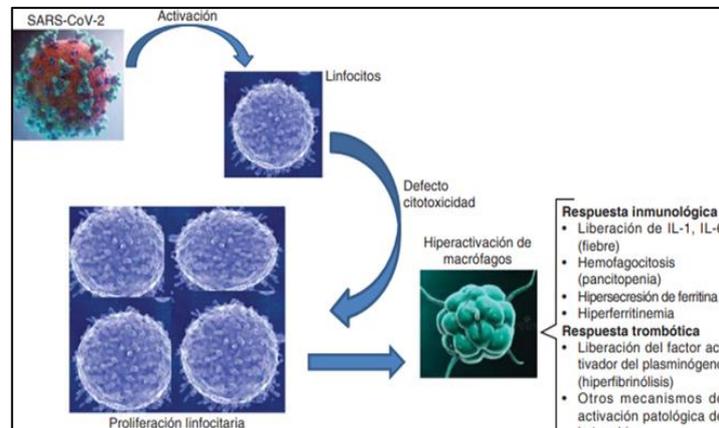


Figura 2 . *Respuesta inmune trombótica asociada a COVID-19 (López-Pérez G et al, 2020)*

En condiciones normales, durante una infección viral se evidencia una activación de coagulación atípica de la cascada inflamatoria; sin embargo, durante la evolución de la enfermedad ocasionada por Sars-cov-2 no conocemos aún cuáles mecanismos exactos estén originando las coagulopatías. (Hui L et al, 2020)

La información regular, indica que, durante la infección, nuestro sistema de coagulación sanguíneo se activa y el sistema hemostático a través de sus componentes participan directamente en la respuesta y la modulación del sistema inmune (Antoniak S, 2018). Un evento interesante resulta ser que, la activación de la coagulación sirve como limitante de la diseminación del patógeno y así también participa de la eliminación del mismo y reparación del tejido (Antoniak S, 2018).

Características vistas en COVID-19 como función hepática anormal y coagulopatía son cada vez más notorias, la asociación entre SAM y coagulación intravascular diseminada (CID) evidencia elevación drástica del dímero D, lo cual hace pensar en una alteración inflamatoria excesiva, debida al virus, respecto a la inmunopatología pulmonar que finaliza con la circulación microvascular que continúa con el inicio del proceso fibrinolítico extenso secundario y fulminante. Así también tenemos evidencia científica de alteración de paraclínicos (PCR, ferritina) como desencadenante importante en COVID-19 con neumonía.

La intervención de células TH17, TH1 favorecen la expresión del TNF- α , así como la producción de IL-17, los cuales tienen vasto efecto proinflamatorio, que se expresa de la siguiente manera:

a) Citocinas GCSF, interleucina 6, 1 β , y TNF α (respuesta inflamatoria periférica/sistémica); b) Quimiocinas KC, MIP3A, MIP2A, interleucina 8, IP10, (reclutamiento de infiltración inmunológica); y c) Metaloproteinasas de matriz (involucradas en la afectación tisular y la re-estructuración) (Prompetchara E et al, 2020)

(Wang F et al, 2020) en su estudio buscó establecer un modelo para predecir el pronóstico de la enfermedad, obteniendo los resultados de 54 pacientes con Covid-19 antes y post mortem, así también tuvo grupo control. En los resultados obtenidos se evidenció que varios paraclínicos como ferritina, neutrófilos, interleucinas y procalcitonina manifestaron valores altamente significativos cuando se comparó entre pacientes recuperados y fallecidos. Donde concluyó que, usar solo los indicadores actuales es de valor modesto para diferenciar entre recuperado y pacientes fallecidos con COVID-19. Un modelo de predicción basado en la combinación de neutrófilos, linfocitos, plaquetas e IL-2R muestra un buen desempeño en la predicción del resultado de COVID-19

Por lo tanto, resulta importante para la sobrevivencia, conocer de manera clara y con evidencias, cuáles son los paraclínicos cuya alteración al inicio de la hospitalización podrían significar un indicio del desarrollo hacia la severidad en pacientes por Covid-19. (Rodríguez-Morales A et al, 2020), en su meta-análisis, evaluó 660 artículos, se concluye que si existe variaciones importantes de remarcar en cuanto a los hallazgos de laboratorio, tales como: disminución de la albúmina (76%), PCR alta (58%), LDH alto (57%), linfopenia (43%) y alta sedimentación de eritrocitos (42%) entre los resultados más prevalentes

(Luque Espino J et al, 2020), en su revisión narrativa: Seguridad y eficacia de ivermectina en tiempos de COVID-19; concluye que la ivermectina tiene un mecanismo de acción que disminuye la virulencia, así mismo, disponen de distintas evidencias para demostrar su eficacia y seguridad durante los primeros días de infección. Su reutilización es una opción importante. (Tang N et al, 2020). en su estudio observacional, comparó 183 pacientes de alta post COVID-19 versus

aquellos que fallecieron, evidenciándose estadísticamente en el segundo grupo, elevación de los valores de protrombina, dímero D, y conteo de plaquetas ($p < 0.05$)

(Huang C et al, 2020), en el estudio observacional, evaluó 41 pacientes con diagnóstico de COVID-19, separándolos por grupo de ingresantes a UCI vs no ingresantes, en los resultados se obtuvo diferencias estadísticamente significativas en tiempo de protrombina y dímero D, siendo mayores los valores en el grupo de UCI. (Xiong M et al, 2020), realizó un metaanálisis donde analizó 9, evidenciándose un alza en los niveles de dímero D y protrombina significativamente mayores en COVID-19 severo.

(Zhang B et al, 2020), en su estudio retrospectivo, estudia 82 pacientes fallecidos por COVID-19 e indica sus características clínicas, resultando: 97.1% con valores elevados de dímero D elevados, y el 24.3 % de los pacientes tuvo trombocitopenia. Post-mortem de 24 horas, en el 63.2 % continuaba habiendo trombocitopenia, así también los valores del dímero D continuaban elevados. (Zhang B et al, 2020). (Previtali et al, 2020) en su estudio realizado a 75 pacientes post mortem, los resultados de coagulación también se encontraron elevados (38.7 %) para dímero-D.

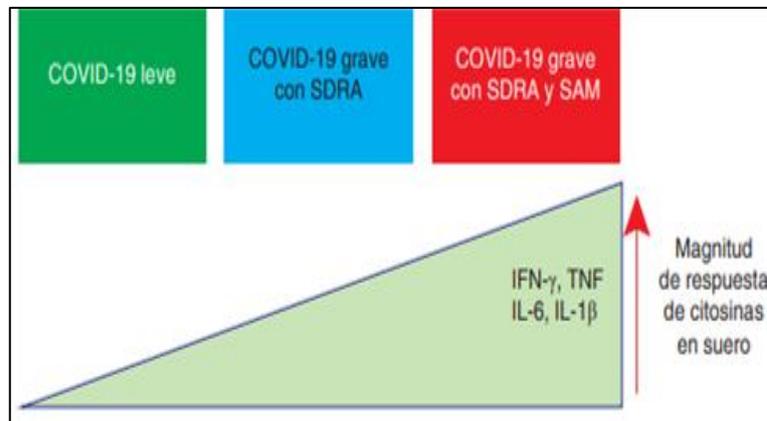


Figura 3 . Citoquinas y severidad COVID-19. Extraído de Wu.D, Yang XO. Respuestas TH17 en la tormenta de citoquinas de COVID-19. (López-Pérez G et al, 2020)

La elevación del tiempo de trombina cumple un papel importante, ya que expresa la activación patológica acompañada de la respuesta macrofágica descontrolada, en la clínica se evidencian episodios trombóticos que se manifiestan como isquemia periférica, trombo-embolismo pulmonar e incluso llegar a la CID.

El endotelio tiene como función mantener la homeostasis vascular, donde sus células envuelven la cara interna a lo largo del sistema circulatorio, con esta monocapa se regula la perfusión con cambios de diámetro y tono vascular. Cuando falla este equilibrio entre los factores vasoconstrictores y vasodilatadores se producen características proinflamatorias y/o procoagulantes (Carvajal C, 2017).

Se tiene evidencia científica que afirma que el endotelio, es el órgano crucial en la patología causada por Sars-cov2. (Escher R et al, 2020)

Así también, se tiene conocimiento del hallazgo de expresión elevada de la ACE-2 en el epitelio pulmonar, venoso, arterial y el miocardio.(Chen L et al, 2020; Varga Z et al, 2020; Ferrario C et al, 2005).

(Varga Z et al, 2020), en su estudio describe la patogénesis del endotelio en el transcurso de la enfermedad COVID-19 describiendo la inflamación endotelial difusa, donde informa que el desarrollo de la enfermedad ocasionada por SARS-CoV-2 induce el desarrollo de endotelitis generalizado. Es decir, se demuestra que la inflamación aguda y la hipercoagulabilidad son promovidas por el daño celular endotelial debido a la unión del virus con los receptores ACE2., lo cual se traduce en trombosis.

(Marongiu F et al, 2020), describe que la disfunción endotelial protrombótica es inducida por trombosis pulmonar en pacientes con COVID-19, lo cual genera una inflamación aguda severa mediada por la liberación de complemento y citoquinas, así también la activación de la coagulación con microtrombosis vascular que finalmente ocasiona coagulación intravascular diseminada (CID).

Se ha evidenciado que aquellos pacientes con COVID-19 severo, presentan alteración de la microvasculatura alveolar y pulmonar, asociado con plaquetas y factor de von Willebrand (VWT) y al depósito de fibrina intraalveolar con la formación de microtrombos (Helms J et al, 2020; Ciceri F et al, 2020). En estudios post-mortem, se demuestra las coagulopatías inducidas por el SARS-CoV-2 como trombosis microvasculares focales y embolias pulmonares (Dolhnikoff M et al. 2020; Marongiu F et al, 2020). (Wichmann D et al, 2020), realizó un estudio con 10 autopsias con diagnóstico de COVID-19, en donde identificó histológicamente tromboembolias y presencia de microtrombosis.

Se considera importante mencionar ciertos factores de riesgo referente al COVID-19, que pueden inducir a un pronóstico nefasto, como edad >60 años,

hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular, enfermedades pulmonares, cáncer y obesidad. Todas estas enfermedades, podría decirse que corresponden al síndrome metabólico, de lo cual subyace la resistencia a la insulina. Así también menciona otros factores como contaminación y el tabaquismo. (Pawelec G et al, 2018)

Dentro del proceso inflamatorio se habla de etapas clínicas, siendo la primera: La etapa de viremia, donde el virus atraviesa las membranas mucosas (nasal y laríngea) y viaja hasta los pulmones atravesando las vías respiratorias. La sintomatología suele ser tos y fiebre. (Guan W et al, 2020). La segunda esta se conoce como aguda o llamada también etapa neumónica, donde el virus se adhiere a los receptores de la ACE-2 , que se ubican en el pulmón, el corazón y los riñones, se replica y ataca. (Harmer D et al, 2002).

La tercera etapa, llamada grave o de catástrofe inmunológica, donde el organismo no logra eliminar el virus y su carga viral empeora las manifestaciones clínicas, pudiendo condicionar la muerte. Llegando en ocasiones a lesionar al tubo digestivo, razón por la cual se le encuentra en las heces hasta treinta días. Por último, puede ocurrir la etapa recuperativa, lo cual significaría que la respuesta inmunológica fue adecuada en la fase aguda. (Lin L et al, 2020)

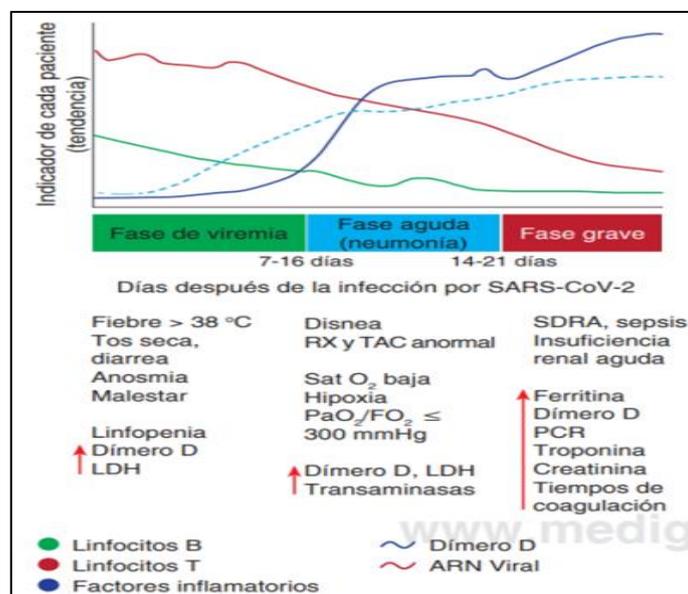


Figura 4. Correlación de etapas clínicas y marcadores inmunológicos. (López-Pérez G et al, 2020)

La edad avanzada muchas veces podría catalogarse como un estado inmunocomprometido, a lo que si agregamos algunas enfermedades como neumopatías crónicas, hipertensión arterial sistémica o diabetes convierte a la etapa aguda o neumónica en fase de riesgo ya que el organismo bajo en defensas no logra controlar la carga viral, evolucionando la enfermedad hacia un estado crítico e irreversible. El tiempo necesario transcurrido para la aparición de sintomatología del SDRA viene siendo de 8 días. Se ha evidenciado que la anemia influye para complicaciones en un 15%, falla cardiaca aguda en 12%.

En el estudio de (*Liu K et al, 2020*), de tipo retrospectivo, participaron 56 pacientes con diagnóstico de Covid-19. Las personas adultas mayores que presentan comorbilidades como diabetes, hipertensión y enfermedades cardiovasculares resultan ser más susceptibles a enfermar por covid-19, así también son más propensos a progresar hacia enfermedad grave. (*Liang J et al, 2020*) en su estudio retrospectivo incluyó 55 pacientes que padecían diabetes mellitus+Covid-19 y 76 pacientes sólo Covid-19. Así también 80 pacientes con SARS-CoV-2(2010-2020).

Al comparar las diferencias de los resultados de laboratorio de los 3 grupos se concluyó que los pacientes con DM2 infectados con SARS-CoV-2 mostraron niveles reducidos de índice de masa corporal (IMC), linfocitos, UA y albúmina, y niveles elevados de PCR. El IMC disminuido, ácido úrico y los niveles de albúmina pueden estar asociados con la respuesta al estrés oxidativo y consumo nutricional. La disminución de los recuentos de linfocitos y el aumento de los niveles de PCR pueden estar relacionados a la infección. En las autopsias evaluadas se logra evidenciar al daño alveolar difuso como un hallazgo habitual el cual describe la trombosis micro-vascular. De igual manera, múltiples órganos se afectan generando incluso necrosis de ganglios linfáticos y del bazo. Aún no se logra identificar si el estado hiperinflamatorio es generado en respuesta de la cascada inflamatoria o en respuesta a la reacción por la carga viral.

Este estudio habla también del paraclínico dímero-D y menciona que en el día 13, se encuentra aumentado 10 veces más que la IL-6, lo cual nos muestra evidencia de una verdadera enfermedad trombótica desencadenada por el virus SARS-CoV-2. (*Oudkerk M et al, 2020; Tang N et al, 2020*) Una temprana actuación

como terapia antirretroviral significa una estrategia adecuada reducir la carga viral previniendo la inmunosupresión relativa que influirá para el desarrollo de SAM.

(Kaur A et al, 2021) en su artículo haciendo uso de la inteligencia artificial (basado en dinámica molecular) analizan evidencia, con resultado positivo respecto al uso de la Ivermectina como actor potencial para la eliminación del SARS-CoV-2, informando que existe interacción de la ivermectina con dianas de proteínas virales, que conduce a la inactivación de la proteína N. (Choudhary R et al, 2020) a través de su artículo, afirman que la ivermectina actúa creando un ambiente ácido e inhibiendo la importación viral mediada por importina ($IMP\alpha / \beta$), con actividad vírica de amplio espectro contra varios virus en condiciones in vitro, demostrando su eficacia contra el COVID-19, como una segunda línea de fármacos.

(Sharun K et al, 2020) en su artículo, menciona el potencial antivírico como supresor de la replicación viral, su transporte nuclear mediado por importina α / β de la integrasa del VIH-1 y la polimerasa NS5; Helicasa NS3; importación nuclear de UL42; e importación nuclear mediada por señales de localización nuclear de Cap.

III. METODOLOGÍA

El presente Proyecto de investigación fue estructurado considerando criterios incluidos en la ficha de evaluación metodológica de protocolos de estudios observacionales (transversales, casos y controles, y cohortes), aprobada mediante el Documento técnico N°01- IETSI-ESSALUD-2018.

3.1. Tipo y diseño de investigación

Estudio no experimental, de tipo analítico y diseño cohorte retrospectiva

3.2. Variables y operacionalización

Variable exposición: Nivel de paraclínicos alterados

Variable resultado (dependiente): Severidad de COVID-19

Variables intervinientes: sexo, edad, tratamiento previo, antecedentes patológicos para severidad por COVID-19, saturación de oxígeno al inicio de la hospitalización.

Matriz de operacionalización (Ver anexo 05).

3.3. Población, muestra, muestreo

Se tomó como población de estudio a la totalidad de los pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 en el Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo (HNAAA). La unidad de análisis estuvo constituida por la historia clínica de éstos pacientes y la información fue extraída del Sistema de Gestión de Servicios de Salud, incluyendo los registros desde el inicio de la atención del primer caso confirmado (16 de marzo del 2020).

De la revisión de los registros de la población de estudio se obtuvo la población accesible.

Tras la aplicación de los criterios de inclusión, criterios de exclusión y la revisión de la información registrada para cada paciente (limpieza de la base de datos) se obtuvo la muestra final, representada por aquellos pacientes que cumplieron con todos los criterios mencionados.

El cálculo del tamaño muestral se realizó con el programa Epidad vs 3.1 con una incidencia en expuestos de 80.2%, nivel de confianza de 95% precisión absoluta de 5%, una potencia de 80% y un RR de 4; obteniéndose un tamaño muestral de 36 pares divididos en dos grupos (expuestos y no expuestos) según los indicadores de paraclínicos alterados (nivel de paraclínicos hematológicos, nivel de paraclínicos

bioquímicos, nivel de paraclínicos inflamatorios y nivel de coagulación) y se buscó la presencia del outcome: indicador de severidad como resultado final de la evaluación.

Los criterios de inclusión: -registro digital de historia clínica de paciente hospitalizado con diagnóstico de COVID-19, que contenga datos completos de paraclínicos al inicio de la hospitalización, -registro digital de historia clínica de paciente hospitalizado que contenga los tres criterios de severidad: P/F ratio <150, SAFI < 200, Gradiente alveolo /arterial >40.

Los criterios de exclusión: -registro digital de la historia clínica del paciente hospitalizado por diagnóstico de COVID-19 que se encuentre en custodia o inmersos en algún proceso judicial, -registro digital de historia clínica de paciente que no cuente con todos los datos de los valores de paraclínicos al inicio de la hospitalización, -registro digital de historia clínica de paciente que ingresa al HNAAA y que luego es referido a otro centro hospitalario.

Para la presente investigación, no fueron incluidos los registros de pacientes pediátricos, gestantes y/o pacientes con inmunosupresión (población vulnerable); pues estas condiciones representan por si solas condiciones con potencial evolución hacia la severidad pudiendo generar variables confusoras en los resultados de la investigación, sin embargo, no descartamos su evaluación en otros estudios.

Se resalta la inclusión de registros de pacientes adultos mayores, pues son considerados al momento de la presentación del proyecto como población de riesgo siendo necesario en este grupo la evaluación de todas las posibles variables que mejoren su pronóstico de severidad y letalidad, logrando un beneficio en ésta población a corto y mediano plazo.

3.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos

Técnica: Se realizó por medio de una ficha de recolección de datos el cual fue sometida a un proceso de validación por expertos utilizando metodología Delphi, se incluyeron en dicho proceso 4 expertos: tres médicos especialistas en manejo de pacientes COVID-19 (gerente clínico de la RAL EsSalud, coordinador COVID-19, un médico Intensivista del área COVID del Hospital Nacional Almonzor Aguinaga Asenjo) y un médico investigador con experiencia en metodología de

investigación y elaboración y validación de instrumentos. La ficha fue aprobada por consenso en su tercera versión.

Instrumento de recolección de datos: Para la recolección de la información, se utilizó como instrumento una ficha de recolección de datos, la cual consta con datos del paciente al momento del ingreso, dividida en los aspectos: I.- Identificación del paciente, II.- Aspectos del paciente (factores de riesgo): los aspectos evaluados en esta sección se basan en el DS N° 083-2020-PCM e incluyen: sexo, edad (se tomó como punto de corte la edad de 65, antecedentes patológicos de riesgo para COVID: hipertensión, diabetes, estados de inmunosupresión, neoplasias, tratamiento previo a la hospitalización, saturación de oxígeno a FiO2 ambiental (punto de corte 92). III.-Evaluación del nivel de paraclínicos alterados al ingreso, en el cual se incluyen 4 perfiles: 1) Perfil hematológico que incluyen la valoración de alteración en los niveles de leucocitos (fórmula diferencial) y plaquetas identificados como factores asociados en estudios previos (Borges do Nascimento et al, 2020, Lippi G et al 2020); 2) Perfil Bioquímico: dividido en alteración del perfil hepático (Bilirrubinas totales, TGO, TGO, Fosfatasa Alcalina), descritos en estudios previos (Fei Zhou M et al, 2020, Rodriguez-Morales A et al, 2020) y perfil ácido-base (Úrea, Creatinina, LDH); 3) Perfil inflamatorio: Dímero D, Fibrinógeno, Ferrina, PCR); 4) Perfil de coagulación: TTPA, TP, INR.

3.5. Procedimiento

Para el inicio del proceso de investigación, se procedió a comunicar a los responsables de las áreas COVID-19 los objetivos de la investigación, luego se procedió a solicitar la aprobación del protocolo de investigación ante el comité de ética, trámite realizado con el número de NIT: 1298-2021-448.

La fecha de inicio de recolección de datos fue la primera semana de marzo y concluyó la cuarta del mismo mes.

La identificación y el recojo de información fue realizada exclusivamente por la autora y posterior a la validación del instrumento.

Las horas empleadas fueron durante las horas de apertura del HNAAA, ya que el acceso al sistema informático del registro digital de la historia clínica, sólo se apertura desde ordenadores ubicados en la institución.

El horario de recolección de información se realizó fuera del horario de trabajo; para lo cual se hizo uso del “Programa de Exploración de Datos- Essalud”, teniendo

en consideración criterios de selección, la información se obtuvo del registro digital de la historia clínica y se incluyó a los pacientes ingresados entre el 16 de marzo hasta el 15 de diciembre del 2020, considerando a los pacientes hospitalizados por diagnóstico de COVID-19.

Una vez identificados estos pacientes, se procedió a filtrar los registros digitales de las historias clínicas de aquellos pacientes identificados que ingresaron a UCI-COVID (es decir cumplieron con los criterios de severidad, verificando aquellos que contaban con valores de paraclínicos completos al inicio de la hospitalización, de no encontrarse la información completa de manera digital, se continuó el proceso solicitando el apoyo al área de admisión y archivo para recuperar la mayor cantidad de información posible (no se incluyeron pacientes con información incompleta).

3.6. Método de análisis de datos

En la primera fase del análisis estadístico, se realizó un análisis univariado y bivariado con el paquete estadístico SPSS versión 24, obteniéndose frecuencias absolutas y relativas para las variables categóricas, media, mediana, desviación estándar para las variables cuantitativas.

La segunda fase, consistió en el análisis con ajuste, realizándolo con el paquete estadístico STATA 11.0, utilizando los comandos necesarios para estudios de cohortes, para ello se modelaron los riesgos relativos (RR) con sus respectivos intervalos de confianza de 95%, análisis bivariado, RR crudo y multivariado con modelos de regresión para el cálculo de RR ajustados utilizando un nivel de significancia de $p < 0.05$.

3.7. Aspectos éticos

El presente trabajo se realizó teniendo en cuenta los principios éticos que propone la Declaración de Helsinki y Reporte de Belmont para la investigación médica en seres humanos, así tenemos que fue realizada exclusivamente por la autora preparada para realizar esta investigación científica. Previo al inicio de la investigación, la autora solicitó el permiso correspondiente para el inicio del Proyecto, al Gerente Clínico: Dr. Richard López y coordinador de área COVID: Dr. Alberto García (se adjunta carta de autorización). Para la obtención de la autorización se informó de manera verbal de las precauciones consideradas por la autora para proteger su confidencialidad de los datos, esto según lo dispuesto en

la pauta 18 de las “Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos” preparadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS).

Se declara como conflicto de interés que la autora es trabajadora del hospital, motivo por el cual cuenta con una clave de acceso para el ingreso al sistema informático: EsSalud Servicios de Salud Inteligentes (ESSI), sin embargo, no existe modo de acceder al sistema fuera de las instalaciones, además que, el acceso con el que se cuenta sólo permite la visualización de la información ya registrada, no pudiendo realizar ninguna modificación que pudiese alterar el resultado real de la investigación.

La información recolectada, se almacenó en una única fuente. La misma que al finalizar la investigación fue extraída en su totalidad a un dispositivo externo de almacenamiento (USB) y que se dejó en custodia de la gerencia clínica del HNAAA para su resguardo y posible verificación de la información registrada.

Se tuvo en cuenta medidas para proteger la confidencialidad de los datos obtenidos, utilizando un código para la identificación de cada paciente.

Toda la data fue verificada por un médico externo tanto, del servicio como del trabajo de la investigación, con el objetivo de evaluar de manera independiente que los resultados presentados por la autora sean obtenidos de la data registrada. Además de ello, se tomó el compromiso de informar los resultados de la investigación a las autoridades del hospital.

IV. RESULTADOS

Para el presente estudio se evaluaron un total de 93 pacientes divididos en dos grupos (expuestos y no expuestos) según el indicador edad, obteniendo 47vs 46 pacientes respectivamente.

IV.1. La caracterización de los niveles paraclínicos que presentaron alteración al inicio de la hospitalización en pacientes con diagnóstico de COVID-19 en el HNAAA; (nivel de paraclínicos hematológicos, nivel de paraclínicos bioquímicos, nivel de paraclínicos inflamatorios y nivel de coagulación) arrojó como resultados los siguientes (Tabla N°02,03 y 04):

- Nivel de paraclínicos hematológicos: 51.6% de los pacientes presentó alteraciones de los valores de leucocitos (VN: 4.9-9.86 x10³/UL), 93.5% presentó alteración de los eosinófilos (VN: 2-4%), 94.6% presentó alteración de los linfocitos (VN: 25-40%), 31.2% presentó alteración de los atípicos (VN: 0%), 29,9% del total de pacientes presentó alteraciones en los niveles de plaquetas (VN: 179-419*10³/UL) (Tabla N° 02)

Tabla 1. Caracterización de los niveles de paraclínicos hematológicos

Niveles de paraclínicos hematológicos		N	%
Leucocitos (VN: 4.9-9.86 x10 ³ /UL)	Sin alteración	45	48.4
	Con alteración	48	51.6
Eosinófilos (VN: 2-4%)	Sin alteración	6	6.5
	Con alteración	87	93.5
Linfocitos (VN: 25-40%)	Sin alteración	5	5.4
	Con alteración	88	94.6
Atípicos (VN: 0%)	Sin alteración	64	68.8
	Con alteración	29	31.2
Plaquetas (VN: 179- 419*10 ³ /UL)	Sin alteración	66	71
	Con alteración	27	29
Total		93	100

Fuente: Datos recolectados del Registro digital de Historias Clínicas de la RAL EsSalud

- Nivel de paraclínicos bioquímicos: 18.3% del total de pacientes presentó alteraciones del perfil hepático (Bilirrubinas totales, TGO, TGP, FA), y 16.1% del total de pacientes presentó alteración del perfil ácido-base (Urea, creatinina, LDH) (Tabla N° 03)

Tabla 2. Caracterización de los niveles de paraclínicos bioquímicos

Niveles de paraclínicos bioquímicos		N	%
Perfil Hepático	Sin alteración	76	81.7
	Con alteración	17	18.3
Perfil ácido-base	Sin alteración	78	83.9
	Con alteración	15	16.1
Total		93	100

Fuente: Datos recolectados del Registro digital de Historias Clínicas de la RAL EsSalud

- Nivel de paraclínicos inflamatorios y nivel de paraclínicos de coagulación : 60.2% del total de pacientes presentó alteraciones del perfil inflamatorio al momento del ingreso (PCR, Dímero D, Fibrinógeno, Ferritina), y 8.6% del total de pacientes presentó alteración del perfil de coagulación (TTPA, TP, INR) (Tabla N° 04)

Tabla 3. Caracterización de los niveles de paraclínicos inflamatorios y de coagulación

	N	%
Niveles de Perfil Inflamatorio		
Sin alteración	37	39.8
Con alteración	56	60.2
Niveles de Perfil de coagulación		
Sin alteración	85	91.4
Con alteración	8	8.6
Total	93	100

Fuente: Datos recolectados del Registro digital de Historias Clínicas de la RAL EsSalud

IV.2. La evaluación de presencia de potenciales factores de riesgo para severidad por COVID-19 de la población indicó que, 60,8% corresponde a pacientes de sexo masculino, 50,5% tuvieron una edad mayor de 65 años. En relación a las condiciones de ingreso a UCI de los pacientes, 61.3 % de los pacientes no presentó antecedentes patológicos al momento del ingreso, 62.5 % de los pacientes recibió tratamiento previo antes de su ingreso al hospital, 79,6% de los pacientes presentaron alteración de la saturación ($SaO_2 < 92\%$). (Tabla N° 05)

Tabla 4. Evaluación de la presencia de potenciales factores de riesgo para severidad por COVID-19

Potenciales factores de riesgo	N	%	
Edad	Menor de 65	46	49.5
	Mayor o igual de 65	47	50.5
Sexo	Femenino	29	31.2
	Masculino	64	68.8
Antecedentes	Sin antecedente	57	61.3
	Diabetes	16	17.2
	Hipertensión	13	14
	Diabetes + Hipertensión	7	7.5
Tratamiento Previo	Sin tratamiento	35	37.6
	Con tratamiento	58	62.4
Saturación al inicio	Sin alteración	19	20.4
	Con alteración	74	79.6
Condición de egreso	Alta	57	61.3
	Fallecido	36	38.7
Total		93	100

Fuente: Datos recolectados del Registro digital de Historias Clínicas de la RAL EsSalud

IV.3. La evaluación del riesgo de severidad que representa la alteración de los niveles de paraclínicos (perfil hematológico, perfil bioquímico, perfil inflamatorio, perfil de coagulación) al inicio de la hospitalización en pacientes con diagnóstico de COVID-19 en el HNAAA, indicó que, la alteración de leucocitos al inicio representó 2.13 veces mayor riesgo de severidad por COVID-19 en los pacientes que ingresaron a UCI (60.4% vs 15.6%, $p < 0.0001$), del mismo modo presentar alteración del perfil de inflamatorio al inicio representó 2.081 veces más riesgo de severidad por COVID-19 en los pacientes que ingresaron a UCI (57.1% vs 10.8%, $p < 0.0001$). (Tabla N° 06)

Tabla 5. Evaluación del riesgo de severidad, según los niveles de paraclínicos alterados al inicio de la hospitalización en pacientes con diagnóstico de COVID-19.

Alteración de niveles de paraclínicos		Condición de severidad (% Fallecidos)	RR	IC (95%)	p (<0.05)
Leucocitos	Sin alteración	15.60%	1	-----	<0.0001
	Con alteración	60.40%	2.133	(1.472-3.093)	
Eosinófilos	Sin alteración	16.70%	1	-----	0.252
	Con alteración	40.20%	1.394	(0.937-2.074)	
Atípicos	Sin alteración	37.50%	1	-----	0.722
	Con alteración	41.40%	1.066	(0.744-1.528)	
Plaquetas	Sin alteración	42.40%	1	-----	0.25
	Con alteración	29.60%	0.818	(0.594-1.127)	
Perfil Hepático	Sin alteración	36.80%	1	-----	0.434
	Con alteración	47.10%	1.193	(0.528-4.400)	
Perfil Ácido-Base	Sin alteración	37.20%	1	-----	0.49
	Con alteración	46.70%	1.178	(0.712-1.948)	
Perfil Inflamatorio	Sin alteración	10.80%	1	-----	<0.0001
	Con alteración	57.10%	2.081	(1.507-2.873)	
Perfil de coagulación	Sin alteración	40.00%	1	-----	0.405
	Con alteración	25.00%	0.8	(0.517-1.237)	

Fuente: Datos recolectados del Registro digital de Historias Clínicas de la RAL EsSalud

IV.4. La evaluación del riesgo de severidad de otros potenciales factores de riesgo evaluados (sexo, edad, antecedentes y saturación de oxígeno al inicio) en pacientes diagnosticados por COVID-19 del HNAAA, obtuvo que, la alteración en la saturación representa 1.52 veces mayor riesgo de severidad por COVID-19 en los pacientes que ingresaron a UCI (44.6% vs 15.6%, p=0.021), y que la edad mayor de 65 años representa 1.425 veces mayor riesgo de severidad por COVID-19 en los pacientes que ingresaron a UCI (49.0% vs 27.3%, p=0.032). (Tabla N° 07)

Tabla 6. Evaluación del riesgo de severidad de potenciales factores de riesgo evaluados, en pacientes diagnosticados por COVID-19

Potenciales factores de riesgo		Condición de severidad			p (<0.05)
		(% Fallecidos)	RR	IC (95%)	
Sexo	Femenino	44.80%	1	-----	0.415
	Masculino	35.90%	0.861	(0.591-1.254)	
Antecedentes	Sin antecedente	33.30%	1	-----	0.372
	Diabetes	56.30%	1.687	(0.957-2.975)	
	Hipertensión	46.20%	1.38	(0.693-2767)	
	Diabétes+Hipertensión	28.60%	0.857	(0.251-2.925)	
Tratamiento Previo	Sin tratamiento	40.00%	1	-----	0.843
	Con tratamiento	37.90%	0.967	(0.690-1.354)	
Saturación	Sin alteración	15.80%	1	-----	0.021
	Con alteración	44.60%	1.52	(1.146-2.016)	
Edad	Menor de 65	27.30%	1	-----	0.032
	Mayor de 65	49.00%	1.425	(1.026-1.980)	

Fuente: Datos recolectados del Registro digital de Historias Clínicas de la RAL EsSalud

V. DISCUSIÓN.

En este estudio se evaluó dos grupos de pacientes expuestos y no expuestos para considerar el riesgo para el desarrollo de severidad por COVID-19 que representan los paraclínicos alterados al inicio de la hospitalización, así tenemos que ambos grupos fueron evaluados considerando como estrato la edad mayor de 65 años (considerado como condición de riesgo de COVID-19 en el Perú). Se evidencia que la mayor cantidad de pacientes que presentaron criterios para pase a UCI durante el periodo de estudio correspondieron al sexo masculino con más del 60%, resultado similar a lo reportado en las investigaciones de Borges do Nascimento et al, en el año 2020 y Assandri R et al, en el mismo año.

Del mismo modo, evidenciamos que el más del 60% de los pacientes evaluados recibió tratamiento previo, incluidos ivermectina (presente en 4.3% de los pacientes), sin embargo, en la búsqueda de información realizada, no se pudo encontrar estudios que hayan realizado la evaluación del inicio de tratamiento previo como un factor de riesgo para severidad, pese a que aún se discute su inclusión o no como tratamiento de inicio antes los síntomas asociados a COVID-19, resultado menor a lo reportado. Se evaluó dentro de las características del paciente la alteración de la Saturación del oxígeno al inicio de la hospitalización, evidenciando que un 79.6% presentó dicha alteración, sin embargo, a pesar de que estudios como el de la Mayo Clinic, 2020, Grasselli G et al, 2020, Marchandot B et al, 2020 y el de Wu C et al, 2020, mencionan a la hipoxemia como un criterio asociado a complicaciones como la neumonía, no se evidenciaron estudios que evalúen su alteración al inicio de la hospitalización en pacientes admitidos en UCI.

Adicionalmente se resalta que a pesar de que menos del 30% de los pacientes admitidos presentaron antecedentes patológicos como diabetes, hipertensión o ambos, estudios como el de Liu K et al, 2020, Liang J et al, 2020 han reportado que estos pacientes son más propensos a progresar hacia un curso grave de la enfermedad, lo que no se pudo evidenciar en nuestro estudio (RR, con Intervalos de confianza no significativos).

En la evaluación de los paraclínicos alterados al inicio de la hospitalización evidenciamos que, en el perfil hematológico, se evidencia que más del 50% de los pacientes presentaron alteración en los valores de leucocitos, similar a lo reportado en los estudios de Borges do Nascimento et al, 2020 y Sorayaa G et al, 2020,

quienes además indicaron que esta condición se asociaba con el desarrollo de sintomatología severa en los pacientes con COVID-19. Del mismo modo, 93.5% presentaron alteración de los eosinófilos que no ha sido considerado como factor asociado a síntomas severos en publicaciones previas, a diferencia de la alteración de los linfocitos (presente en 94,6% de pacientes), que ha sido reportado asociado a síntomas de severidad en los estudios de Borges do Nascimento et al, 2020, Fei Zhou M et al, 2020, Bao J et al, 2020, Assandri R et al, 2020 y Rodriguez-Morales A et al, 2020. Adicionalmente se observa que solo un 29% de los pacientes, presentaron alteración de los niveles de plaquetas al ingreso, similar a lo reportado por Lippi G et al 2020, Sorayaa G et al, 2020, Tang N et al, 2020 y Zhang B et al, 2020 quienes asocian esta alteración a mal pronóstico del paciente, pero que se contradice con el estudio de Wang F et al, 2020 quien indica que, junto a los neutrófilos, presentan un buen desempeño como predictor del COVID-19.

La evaluación del perfil bioquímico evidencio un bajo porcentaje de pacientes con alteraciones del perfil hepático (Bilirrubinas totales, TGO, TGP, FA) y perfil ácido-base (Urea, creatinina, LDH) (18.3 y 16.1% respectivamente), lo que contraviene con lo descrito en los estudios de Fei Zhou M et al, 2020, Bao J et al, 2020, Assandri R et al, 2020, Rodriguez-Morales A et al, 2020, quienes encontraron estas alteraciones en más del 50% de los pacientes evaluados.

El perfil inflamatorio alterado se evidenció en 60.2% de los pacientes evaluados, lo cual se asemeja a lo reportado en los estudios de Sorayaa G et al, 2020, Bao J et al, 2020, Assandri R et al, 2020, Tang N et al, 2020, Huang C et al, 2020, Xiong M et al, 2020, Zhang B et al, 2020, Previtali et al, 2020, Escher R et al, 2020, Varga Z et al, 2020, quienes además de encontrar este factor alterado en la mayor parte de la población, evidenciaron asociación con mayor nivel de síntomas de severidad, incluida la muerte del paciente. Un aspecto adicional evaluado fue el perfil de coagulación alterado, el cual únicamente se encontró presente en 8.6% de los pacientes evaluados, a diferencia de los estudios de Huang C et al, 2020, Xiong M et al, 2020, Previtali et al, 2020, Helms J et al, 2020; Ciceri F et al, 2020, Dolhnikoff M et al. 2020; Marongiu F et al, 2020, en los cuales se presentó en más del 80% de los pacientes fallecidos por COVID-19. Finalmente la estimación de riesgo que representan los valores de paraclínicos alterados en los pacientes evaluados evidenció que en que se encontró riesgo relativo (RR) con Intervalo de confianza

significativo en aquellos que presentaron alteración de leucocitos y alteración del perfil de inflamatorio (RR: 2.13 y 2.081 respectivamente), si bien es cierto los estudios utilizados como referencia en la presente investigación no han realizado la evaluación de la estimación de riesgo que representan estas alteraciones para la mortalidad de los pacientes, estudios como el de Borges do Nascimento et al, 2020, Sorayaa G et al, 2020, Bao J et al, 2020, Assandri R et al, 2020, Tang N et al, 2020, Huang C et al, 2020, Xiong M et al, 2020, Zhang B et al, 2020, Previtali et al, 2020, Escher R et al, 2020, Varga Z et al, 2020, propusieron la asociación estadísticamente significativa entre la alteración de estos valores de paraclínicos al ingreso del paciente con el fallecimiento del mismo; así mismo, se evidenció riesgo relativo (RR) con Intervalo de confianza significativo en aquellos que presentaron alteración de la saturación y edad mayor de 65 años (RR: 1.52 y 1.45 respectivamente), este último propuesto por Pawelec G et al, como una condición asociada a mal pronóstico de COVID-19, debido a que es considerado como un estado de inmuno supresión natural.

Si bien es cierto, los resultados del presente estudio no son representativos de todos los pacientes atendido por COVID-19 a nivel nacional, la evaluación de la causalidad o riesgo que representan los valores de paraclínicos alterados al inicio de la hospitalización, para la severidad en pacientes hospitalizados por COVID-19, es el primer paso para que se amplíe este tipo de estudios incluyendo factores no solo laboratoriales para estimar el pronóstico de estos pacientes, considerando variables como el tiempo de enfermedad previo a la hospitalización, el tiempo de tratamiento previo antes del ingreso al hospital, entre otros.

VI. CONCLUSIONES

1. La caracterización de los niveles de paraclínicos al inicio de la hospitalización en pacientes con diagnóstico de COVID-19 en el HNAAA; demostró que, si hubo alteración de los perfiles analizados.
2. La evaluación de la presencia de potenciales factores de riesgo para severidad por COVID-19, demostró que, el sexo masculino, los antecedentes, el tratamiento previo y la alteración de la saturación de oxígeno al inicio, si son potenciales factores de riesgo.
3. La evaluación del riesgo de severidad que representó la alteración de los niveles de paraclínicos (perfil hematológico, perfil bioquímico, perfil inflamatorio, perfil de coagulación) al inicio de la hospitalización, demostró que, si existe la evidencia estadística de un riesgo de severidad
 - La alteración del perfil hematológico, evidenció una alteración de Leucocitos, la cual representó un RR de 2.133, IC 95%: (1.472-3.093).
 - La alteración del perfil bioquímico, tanto hepático, como ácido-base, no evidenció riesgo significativo en los pacientes estudiados.
 - La alteración del perfil inflamatorio, indicó que este representó un RR de 2.081, IC 95%: (1.507-2.873).
4. La evaluación del riesgo de severidad de potenciales factores de riesgo evaluados (sexo, edad, antecedentes y saturación de oxígeno) al inicio de la hospitalización en pacientes diagnosticados por COVID-19 del HNAAA, demostró que, la alteración de la saturación que representó 1.52 veces mayor riesgo de severidad (44.6% vs 15.6%, $p=0.021$), la edad > 65 años que representó 1.425 veces mayor riesgo de severidad (49.0% vs 27.3%, $p=0.032$).

REFERENCIAS

- Antoniak, S. (2018). El sistema de coagulación en la defensa del huésped. *Investigación y práctica en trombosis y hemostasia*, 2(3), NCBI. <https://doi.org/10.1002/rth2.12109>
- Assandri, R., Buscarini, E., & Canetta, C., et al. (2020). Biomarcadores de laboratorio que predicen la gravedad del COVID-19 en la sala de emergencias. *Archives of Medical Research*, 51(6), NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7241376/>
- Azhar, E., Hui, D. S. C., & Memish, Z. A., et al. (2019). El síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS). *Clínicas de Enfermedades Infecciosas de América del Norte*, 33(4), PubMed.gov. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2019.08.001>
- Bao, J., Li, C., & Zhang, K., et al. (2020). Análisis comparativo de índices de laboratorio de pacientes graves y no graves infectados por COVID-19. *Clínica Chimica Acta*, 509, ScienceDirect. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0009898120302734>
- Borges do Nascimento, I. J., Cacic, N., & Abdulazeem, H. M., et al. (2020). Novel Coronavirus Infection (COVID-19) in Humans: A Scoping Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine*, 9(4), PubMed.gov. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32235486/>
- Brasil confirma primer caso de nuevo coronavirus. (2020). Recuperado de Gov.br website: <https://www.gov.br/pt-br/noticias/saude-e-vigilancia-sanitaria/2020/02/brasil-confirma-primeiro-caso-do-novo-coronavirus>
- Caly, L., Druce, J. D., & Catton, M. G., et al. (2020). The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Research*, 178, ScienceDirect. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>
- Carvajal, C. (2017). El endotelio: estructura, función y disfunción endotelial. *Medicina Legal de Costa Rica*, 34(2), SciELO.

- Chen, L., Li, X., & Chen, M. (2020). La expresión de ACE2 en el corazón humano indica un nuevo mecanismo potencial de lesión cardíaca entre los pacientes infectados con SARS-CoV-2. *Investigación Cardiovascular*, 116(6), PubMed.gov. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa078>
- Choudhary, R., & Sharma, A. K. (2020). Uso potencial de fármacos hidroxiclороquina, ivermectina y azitromicina en la lucha contra el COVID-19: tendencias, alcance y relevancia. *Nuevos microbios y nuevas infecciones*, 35, ScienceDirect. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100684>
- Chuan, Q., Zhou, L., & Hu, Z. (2020). Desregulación de la respuesta inmune en pacientes con coronavirus 2019 (COVID-19) en Wuhan, China. *Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América*, 71(15), PubMed.gov. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>
- Ciceri, F., Beretta, L., & Scandroglio, A. M. (2020). Síndrome tromboinflamatorio obstructivo microvascular COVID-19 de los vasos pulmonares (MicroCLOTS): una hipótesis de trabajo del síndrome de dificultad respiratoria aguda atípica. *Cuidados Intensivos y Reanimación: Revista de la Academia Australasia de Medicina de Cuidados Intensivos*, 22(2), PubMed.gov.
- David, S. C., Hui, M. B. B. S., & M.D., et al. (2019). Severe Acute Respiratory Syndrome: Historical, Epidemiologic, and Clinical Features. *Infectious Disease Clinics of North America*, 33(4), ScienceDirect. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0891552019300571?via%3Dihub>
- Davie, C. W., & Ratnoff, O. D. (1964). Secuencia en cascada para la coagulación sanguínea intrínseca. *Science*, 145, Science.sciencemag.org. <https://doi.org/10.1126/science.145.3638.1310>
- Dolhnikoff, M., Duarte-Neto, A. N., & de Almeida Monteiro, R. A. (2020). Evidencia patológica de fenómenos trombóticos pulmonares en COVID-19 grave. *Revista de Trombosisi y Hemostasia*, 18(6), PubMed.gov. <https://doi.org/10.1111/jth.14844>.

- Escher, R., Breakey, N., & Lämmle, B. (2020). Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Revista de Trombosis*, 190(62), NCBI. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.014>
- EsSalud. (2020). *Guía de práctica clínica manejo de pacientes covid-19 en áreas críticas, Unidad de Servicios de Cuidados Intensivos del hnaaa chiclayo, marzo 2020.*
- Fei Zhou, M. D., Ting Yu, M. D., & Ronghui, M. D., et al. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*, 395, The Lancet. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30566-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30566-3/fulltext)
- Ferrario, C. M., Jessup, J., & Chappell, M. C. (2005). Efecto de la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina y los bloqueadores del receptor de angiotensina II sobre la enzima convertidora de angiotensina cardíaca 2. *Circulación*, 111(20), PubMed.gov. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510461>.
- Grasselli, G., Zangrillo, A., & Zanella, A. (2020). Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMANetwork*, 323(16), JAMANetwork. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2764365>
- Guan, W., Ni, Z., & Hu, Y. (2020). Características clínicas de la infección por el nuevo coronavirus de 2019 en China. *The New England journal of Medicine*, 383, medRxiv. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
- Han, H., Yang, L., & Liu, R. (2020). Cambios notables en la coagulación sanguínea de pacientes con infección por SARS-CoV-2. *Química Clínica y Medicina de Laboratorio*, 58(7), PubMed.gov. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0188>
- Harmer, D., Gilbert, M., & Borman, R. (2002). Perfil cuantitativo de expresión de ARNm de ACE 2, un nuevo homólogo de la enzima convertidora de angiotensina. *Letras FEBS*, 532(1-2), PubMed.gov. [https://doi.org/10.1016/s0014-5793\(02\)03640-2](https://doi.org/10.1016/s0014-5793(02)03640-2).

- Helms, J., Tacquard, C., & Severac, F. (2020). Alto riesgo de trombosis en pacientes con infección grave por SARS-CoV-2: un estudio de cohorte prospectivo multicéntrico. *Medicina de Cuidados Intensivos*, 46(6), PubMed.gov. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x>.
- Huang, C., Wang, Y., & Li, X. (2020). Características clínicas de los pacientes infectados con el nuevo coronavirus de 2019 en Wuhan, China. *The Lancet*, 395, PubMed.gov. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
- Huang, P., Wang, H., & Cao, Z., et al. (2018). Un ensayo rápido y específico para la detección de MERS-CoV. *Frente. Microbiol.*, 9, Fronteras. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01101>
- Hui, L., Liang, L., & Dingyu, Z. (2020). SARS-CoV-2 y sepsis viral: observaciones e hipótesis. *The Lancet*, 395, The Lancet. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30920-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30920-X)
- Kaur, A., Shekhar, N., & Sharma, S. (2021). https://www.youtube.com/watch?v=5X1SWnr_kP0. *Pharmacol Rep*, Springer Link. <https://doi.org/10.1007/s43440-020-00195-y>
- Liang, J. J., Liu, J., & Chen, Y., et al. (2020). Características de los hallazgos de laboratorio de los pacientes COVID-19 con diabetes mellitus comórbida. *Investigación y práctica clínica de la diabetes*, 167, ScienceDirect. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0168822720306033>
- Libby, P., Loscalzo, J., & Ridker, P. M. (2018). Inflamación, inmunidad e infección en la aterotrombosis: tema de revisión de la semana de JACC. *Revista del Colegio Americano de Cardiología*, 72(17), PubMed.gov. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.1043>.
- Lillicrap, D. (2020). Coagulación intravascular diseminada en pacientes con neumonía por 2019-nCoV. *Revista de Trombosis y Hemostasia*, 18(4), PubMed.gov. <https://doi.org/10.1111/jth.14781>
- Lin, L., Lu, L., & Cao, W. (2020). Hipótesis de la posible patogénesis de la infección por SARS-CoV-2: una revisión de los cambios inmunitarios en pacientes

- con neumonía viral. *Microbios Emergentes e Infecciones*, 9, NCBI. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1746199>
- Lippi, G., Plebani, M., & Henry, B. M. (2020). Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clinical Chimica Acta: International Journal of Clinical Chemistry*, 506, PubMed.gov. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32178975/>
- Liu, J., Li, S., & Liu, J. (2020). Características longitudinales de las respuestas de linfocitos y perfiles de citocinas en la sangre periférica de pacientes infectados por SARS-CoV-2. *The Lancet*, 55, ScienceDirect. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102763>
- Liu, K., Chen, Y., & Lin, R., et al. (2020). Características clínicas de COVID-19 en pacientes ancianos: una comparación con pacientes jóvenes y de mediana edad. *Journal of Infection*, 80(6), NCBI. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.005>
- López-Pérez, G. T., Ramírez-Sandoval, M. L. P., & Torres-Altamirano, M. S. (2020). Participantes de la respuesta inmunológica ante la infección por SARS-CoV-2. *Alergia Asma e Inmunología*, 29, medigraphic.com. <https://doi.org/10.35366/93321>
- Lu, R., Zhao, X., & Li, J., et al. (2020). Caracterización genómica y epidemiología del nuevo coronavirus de 2019: implicaciones para el origen del virus y la unión al receptor. *The Lancet*, 395, PubMed.gov. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
- Luque Espino, J. C., & Pareja Cruz, A. (2020). Seguridad y eficacia de ivermectina en tiempos de COVID-19. *Horizonte Médico*, 21, USMP. file:///C:/Users/usuario/Downloads/1331Texto%20del%20manuscrito%20(AN%C3%93NIMO,%20sin%20datos%20de%20autores)-4263-1-10-20201230.pdf
- Madjid, M., Safavi-Naeini, P., & Solomon, S. D., et al. (2020). Efectos potenciales de los coronavirus en el sistema cardiovascular: una revisión. *Cardiología JAMA*, 5(7), PubMed.gov. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1286>

- Mao, L., Jin, H., & Wang, M. (2020). Manifestaciones neurológicas de pacientes hospitalizados con enfermedad por coronavirus 2019 en Wuhan, China. *JAMANetwork*, 77(6), JAMANetwork. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>
- Marchandot, Benjamin, Laurent Sattler, Laurence Jesel, Marchandot, Benjamin, Laurent Sattler, Laurence Jesel, & Marchandot, Benjamin, Laurent Sattler, Laurence Jesel. (2020). Coagulopatía relacionada con COVID-19: ¿una entidad distinta? *Journal of Clinical Medicine*, 9(6), Revistas de Acceso Abierto MPDI. <https://doi.org/10.3390/jcm9061651>
- Marongiu, F., Grandone, E., & Barcellona, D. (2020). ¿Trombosis pulmonar en la neumonía por 2019-nCoV? *Revista de Trombosis y Hemostasia*, 18(6), PubMed.gov. <https://doi.org/10.1111/jth.14818>
- MayoClinic. (2018, 1 diciembre). *Hipoxemia (bajo nivel de oxígeno en la sangre)*. <https://www.mayoclinic.org/es/symptoms/hypoxemia/basics/definition/sym-20050930?reDate=24012021>
- Mehta, P., McAuley, D. F., & Brown, M. (2020). COVID-19: considere los síndromes de tormenta de citocinas y la inmunosupresión. *The Lancet*, 395, The Lancet. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
- Nuevo coronavirus 2019. (2020). Recuperado de Organización Mundial de la Salud website: <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019>
- OMS. (2020, 15 diciembre). *WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard*. Organización Mundial de la Salud. https://covid19.who.int/?gclid=EAlalQobChMI-OdzOCu7qIVtOy1Ch0yYAJVEAAYASAAEgLycPD_BwE
- Oudkerk, M., Büller, H. R., & Kuijpers, D. (2020). Diagnóstico, prevención y tratamiento de las complicaciones tromboembólicas en COVID-19: Informe del Instituto Nacional de Salud Pública de los Países Bajos. *Radiología*, 297, PubMed.gov. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201629>.

- Pawelec, G. (2018). Edad e inmunidad: ¿Qué es la «inmunosenescencia»? *Gerontología Experimental*, 105, PubMed.gov. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2017.10.024>.
- Peng, Y. D., Meng, K., & Guan, H. Q. (2020). Características clínicas y resultados de 112 pacientes con enfermedades cardiovasculares infectados por 2019-nCoV. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*, 48(6), PubMed.gov. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112148-20200220-00105>.
- Previtali, G., Seghezzi, M., & Moiola, V. (2020). La patogenia de la enfermedad tromboembólica en pacientes con covid-19: ¿podría ser un síndrome antifosfolípido catastrófico? *Investigación sobre Trombosis*, 194, PubMed.gov. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.06.042>.
- Promptchara, E., Ketloy, C., & Palaga, T. (2020). Respuestas inmunitarias en COVID-19 y posibles vacunas: lecciones aprendidas de la epidemia de SARS y MERS. *Revista de Alergia e Inmunología del Pacífico Asiático*, 38, PubMed.gov. <https://doi.org/10.12932/AP-200220-0772>
- Rodriguez-Morales, A. J., Cardona-Ospina, J. A., & Gutiérrez-Ocampo, E., et al. (2020). Características clínicas, de laboratorio y de imágenes de COVID-19: una revisión sistemática y un metanálisis. *Medicina de viaje y enfermedades infecciosas*, 34, ScienceDirect. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1477893920300910?via%3Dihub>
- Rothe, C., Schunk, M., & Sothmann, P., et al. (2020). Transmisión de la infección por 2019-nCoV de un contacto asintomático en Alemania. *The New Journal of Medicine*, 382(10), The New Journal of Medicine. <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2001468>
- Sala Situacional COVID-19 Perú. (2020). Recuperado de Covid 19 en el Perú - Ministerio de Salud website: https://covid19.minsa.gob.pe/sala_situacional.asp
- Sanjeev, P., Saroa, R., & Palta, A. (2014). Descripción general del sistema de coagulación. *Revista India de Anestesia*, 58(5), PubMed.gov. <https://doi.org/10.4103/0019-5049.144643>

- Shanmugaraj, B., Siri wattananon, K., & Wangkanont, K. (2020). Perspectivas sobre la terapia con anticuerpos monoclonales como posible intervención terapéutica para la enfermedad por Coronavirus-19 (COVID-19). *Revista de Alergia e Inmunología del Pacífico Asiático*, 38, PubMed.gov. <https://doi.org/10.12932/AP-200220-0773>.
- Sharun, K., Dhama, K., & Kumar Patel, S. (2020). Ivermectina, un nuevo candidato terapéutico contra el SARS-CoV-2 / COVID-19. *Anales de Microbiología Clínica y Antimicrobianos*, 19, PubMed.gov. <https://doi.org/10.1186/s12941-020-00368-w>.
- Short, K. R., Kedzierska, K., & Van de Sandt, C. E., et al. (2018). Regreso al futuro: lecciones aprendidas de la pandemia de influenza de 1918. *Frente. Celda. Infectar. Microbiol.*, 343, Fronteras. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00343>
- Sorayaa, G. V., & Ulhaq, Z. S. (2020). Crucial laboratory parameters in COVID-19 diagnosis and prognosis: An updated meta-analysis. *Medicina Clínica*, 155(4), ScienceDirect. <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-avance-resumen-crucial-laboratory-parameters-in-covid-19-S0025775320303444>
- Tang, N., Li, D., & Wang, X. (2020). Los parámetros de coagulación anormales se asocian con un mal pronóstico en pacientes con neumonía por coronavirus nuevo. *Revista de Trombosis y Hemostasia*, 18(4), PubMed.gov. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>
- Varga, Z., Flammer, A. J., & Steiger, P. (2020). Infección de células endoteliales y endotelitis en COVID-19. *The Lancet*, 395, The Lancet. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
- Velavan, T. P., & Meyer, C. G. (2020). COVID-19 leve versus grave: marcadores de laboratorio. *Revista Internacional de Enfermedades Infecciosas*, 95, Biblioteca Nacional de Medicina. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32344011/>
- Vieceli, T., Oliveira Filho, C. M., & Berger, M., et al. (2020). Una puntuación predictiva para el diagnóstico de COVID-19 utilizando datos clínicos, de

- laboratorio y de imágenes de tórax. *La Revista Brasileña de Enfermedades Infecciosas*, 24(4), ScienceDirect.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1413867020300908>
- Wan, S., Xiang, Y., & Fang, W. (2020). Características clínicas y tratamiento de pacientes con COVID-19 en el noreste de Chongqing. *Revista de Virología Médica*, 92(7), PubMed.gov. <https://doi.org/10.1002/jmv.25783>
- Wang, D., Hu, B., & Hu, C. (2020). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 323(11), JAMANetwork.
<https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
- Wang, F., Hou, H., & Wang, T., et al. (2020). Establecer un modelo para predecir el resultado de COVID-19 basado en una combinación de pruebas de laboratorio. *Medicina de viaje y enfermedades infecciosas*, 36, ScienceDirect.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1477893920302726>
- Wichmann, D. (2020). Hallazgos de autopsia y tromboembolismo venoso en pacientes con COVID-19. *Anales de Medicina Interna*, 173(12), PubMed.gov. <https://doi.org/10.7326/L20-1206>.
- Wu, C., Chen, X., & Cai, Y. (2020). Factores de riesgo asociados con el síndrome de dificultad respiratoria aguda y la muerte en pacientes con neumonía por coronavirus 2019 en Wuhan, China. *JamaNetwork*, 180(7), JAMANetwork.
<https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
- Xiong, M., Liang, X., & Wei, Y. D. (2020). Cambios en la coagulación sanguínea en pacientes con enfermedad grave por coronavirus 2019 (COVID-19): un metaanálisis. *Revista Británica de Hematología*, 189(6), PubMed.gov.
<https://doi.org/10.1111/bjh.16725>.
- Zhang, B., Zhou, X., & Qiu, Y. (2020). Características clínicas de 82 casos de muerte por COVID-19. *Más Uno*, 15(7), PubMed.gov.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235458>.

Zhu, N., Zhang, D., & Wang, W. (2020). Un nuevo coronavirus de pacientes con neumonía en China, 2019. *The New England Journal of Medicine*, 382, The New England Journal of Medicine. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>

ANEXOS

ANEXO 01. APROBACIÓN PARA DESARROLLO DEL ESTUDIO-ESSALUD.

NOTA N° 52 - CIEI-GRALA."JAV"-ESSALUD-2021
Chiclayo, 28 de Abril del 2021

Investigadora Principal
CARMEN ROSA A. MONGRUT VILCHEZ
Presente.-

La presente es para saludarla cordialmente así mismo informarle que, el proyecto de investigación señalado a continuación fue **APROBADO**:

Título del Estudio: "NIVELES DE PARACLINICOS Y FACTORES DE RIESGO PARA SEVERIDAD POR COVID-19, HOSPITAL NACIONAL ALMANZOR AGUINAGA ASENJO"

Investigador (es): CARMEN ROSA A. MONGRUT VILCHEZ

Asesor (es): Dra. NORMA DEL CARMEN GALVEZ DÍAZ

Institución: UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO. POSGRADO. MAESTRÍA EN GESTIÓN DE LOS SERVICIOS DE SALUD.

Los documentos que se revisaron y aprobaron:

- Solicitud para evaluación de protocolo de investigación.
- Protocolo de Investigación.
- Anexo 1: Datos a completar del formato de protocolo de investigación.
- Anexo 6: Carta de aceptación para la realización de la investigación por el Jefe del Departamento o Jefe inmediato superior.
- Anexo 7: Declaración del Investigador principal sobre el cumplimiento de sus obligaciones y responsabilidades
- Declaración jurada de conocer las directivas relacionadas a investigación de EsSalud.
- Anexo 9: Declaración de ausencia de conflictos de intereses del investigador principal
- Anexo 10: Carta de compromiso del investigador principal.
- Declaración jurada de no ocasionar gastos a EsSalud
- Solicitud de exoneración de pago por revisión
- Ficha de recolección de datos

Para la aprobación se ha considerado el cumplimiento de pautas éticas en investigación, incluyendo el balance beneficio/riesgo, confidencialidad de los datos y otros.

Cualquier enmienda en los objetivos secundarios, metodología y aspectos éticos debe ser solicitada a este comité. El periodo de vigencia de la presente aprobación será de **04 meses**; desde el 28 de abril hasta el 28 de agosto del 2021, debiendo solicitar la renovación con 30 días de anticipación. Sírvanse hacernos llegar el **informe final del estudio** y el artículo científico una vez concluido el estudio.

Atentamente,

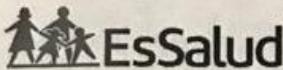
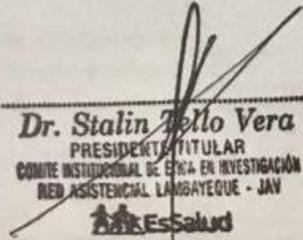
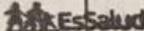
STV/cva

NIT	1298	2021	448
-----	------	------	-----

Dr. Stalin Tejo Vera
PRESIDENTE TITULAR
COMITÉ INSTITUCIONAL DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
RED ASISTENCIAL LAMBAYEQUE - JAV
EsSalud

ciei.lambayeque@essalud.gob.pe Plaza de la Seguridad Social S/N
Chiclayo – Lambayeque – Perú
Telf. (074) 221555

ANEXO 2. CERTIFICADO DE APROBACIÓN ÉTICA-ESSALUD.

	Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo Red Asistencial Lambayeque Comité Institucional de Ética en Investigación		
“Año del Bicentenario del Perú: 200 años de Independencia”			
CERTIFICADO DE APROBACIÓN ÉTICA N° 23			
El Comité Institucional de Ética en Investigación de la Red Asistencial Lambayeque “Juan Aita Valle”, hace constar que el protocolo de investigación señalado a continuación fue APROBADO .			
Título del Estudio: “NIVELES DE PARACLINICOS Y FACTORES DE RIESGO PARA SEVERIDAD POR COVID-19, HOSPITAL NACIONAL ALMANZOR AGUINAGA ASENJO”			
Investigador (es): CARMEN ROSA A. MONGRUT VILCHEZ			
Asesor (es): Dra. NORMA DEL CARMEN GALVEZ DÍAZ			
Institución: UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO. POSGRADO. MAESTRÍA EN GESTIÓN DE LOS SERVICIOS DE SALUD.			
Para la aprobación se ha considerado el cumplimiento de pautas éticas en investigación, incluyendo el balance beneficio/riesgo, confidencialidad de los datos y otros.			
Cualquier enmienda en los objetivos secundarios, metodología y aspectos éticos debe ser solicitada a este comité.			
El periodo de vigencia de la presente aprobación será de 04 meses ; desde <u>el 28 de Abril hasta el 28 de Agosto del 2021</u> , debiendo solicitar la renovación con 30 días de anticipación.			
Sírvanse enviar el informe final del estudio , una vez concluido el mismo a la Unidad de Capacitación Investigación y Docencia del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo.			
Chiclayo, 28 de Abril del 2021			
STV/cva (CIEI-RAL: 023-ENE-2021) Folios: ()	 Dr. Stalin Tello Vera PRESIDENTE TITULAR COMITE INSTITUCIONAL DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN RED ASISTENCIAL LAMBAYEQUE - JAV 		
NIT	1298	2021	448

ANEXO 4. TABLA MATRIZ DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

TITULO	PROBLEMA	JUSTIFICACION	OBJETIVOS	HIPOTESIS	TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACION	VARIABLES	DIMENSIONES	INDICADOR	TIPO DE VARIABLE/ ESCALA	POBLACION	MUESTRA	MUESTREO
Niveles de paracrínicos y factores de riesgo para severidad por COVID-19, Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo.	¿Existe riesgo para severidad en pacientes con niveles paracrínicos alterados al inicio de la hospitalización en pacientes infectados por COVID-19 del HNAAA?	<ul style="list-style-type: none"> Identificar en etapa temprana las posibles causas no evidenciables al examen clínico, pero ya manifiestas a través de la medición del nivel de paracrínicos al ingreso, de pacientes que desarrollarán una evolución tórpida. Crear estrategias que involucren herramientas laboratoriales que proporcionarán información para una temprana admisión hacia un área crítica a fin de tener un abordaje óptimo y oportuno para 	<p>OG : Estimar el riesgo que representa los niveles de paracrínicos alterados al inicio de la hospitalización y otros factores de riesgo del paciente para la evolución a severidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 en el HNAAA.</p> <p>OE1. Caracterizar los niveles paracrínicos al inicio de la hospitalización.</p> <p>OE2. Evaluar la presencia de potenciales factores de riesgo para severidad por COVID-19.</p> <p>OE3. Evaluar el riesgo de severidad, que representa la alteración de los niveles de paracrínicos (perfil hematológico, bioquímico, inflamatorio, y de</p>	<p>H1: Existe riesgo para desarrollo de severidad en aquellos pacientes que presentan niveles de paracrínicos alterados al inicio de la hospitalización en pacientes infectados por COVID-19 del HNAAA.</p> <p>H0: No existe riesgo para</p>	<p>Estudio no experimental</p> <p>Tipo: analítico</p> <p>Diseño: cohorte retrospectiva</p>	<p>1.NIVEL DE PARACLÍNICOS ALTERADOS (dependiente) -exposición-</p>	<p>Perfil hematológico:</p> <ul style="list-style-type: none"> Leucocitos Eosinófilos Linfocitos Atípicos Plaquetas Presenta alteración 	<p>10³/UL</p> <p>%</p> <p>%</p> <p>unidad</p> <p>10³/UL</p> <p>si/no</p>	<p>Cuantitativa/ Continua</p>	<p>1371 registros</p>	<p>Cantidad de pacientes divididos en dos grupos (expuestos y no expuestos) según edad.</p>	<p>El cálculo del tamaño muestral se realizó con el programa Epidat vs 3.1 con una incidencia en expuestos de 80.2%, nivel de confianza de 95%, precisión absoluta de 5%, una potencia de 80% y un RR de 4.</p>
							<p>Perfil bioquímico:</p> <ul style="list-style-type: none"> Bilirrubina total TGO TGP Fosfatasa alcalina Urea Creatinina LDH Presenta alteración 	<p>mg/dl</p> <p>U/L</p> <p>U/L</p> <p>U/L</p> <p>mg/dl</p> <p>mg/dl</p> <p>U/L</p> <p>si/no</p>				

		<p>el manejo de la enfermedad.</p> <ul style="list-style-type: none"> Tener una influencia positiva sobre la tasa de sobrevida de los pacientes con COVID-19 en el HNAAA, mediante el soporte temprano avanzado para el paciente. 	<p>coagulación) al inicio de la hospitalización en pacientes con diagnóstico de COVID-19.</p> <p>OE4. Evaluar el riesgo de severidad de otros potenciales factores de riesgo evaluados (sexo, edad, antecedentes y saturación de oxígeno) al inicio de la hospitalización en pacientes diagnosticados por COVID-19 del HNAAA.</p>	<p>desarrollo de severidad en aquellos pacientes que presentan niveles de paraclínicos alterados al inicio de la hospitalización en pacientes infectados por COVID-19 del HNAAA.</p>			<p>Perfil inflamatorio:</p> <p>Proteína C reactiva mg/dL</p> <p>Dímero -D mg/dL</p> <p>Fibrinógeno mg/dL</p> <p>Presenta alteración ng/ml</p> <p>si/no</p>	<p>Cuantitativa/ Continua</p>			
					<p>2.SEVERIDAD DE COVID-19</p> <p>(dependiente)-resultado-</p>	<p>Perfil de coagulación:</p> <p>1. TTPA</p> <p>2. TP</p> <p>3. INR</p> <p>4. Presenta alteración</p> <p>segundo</p> <p>segundo</p> <p>unidad</p> <p>si/no</p> <p>Indicadores de severidad:</p> <p>1. P/F ratio <150</p> <p>2. SAFI < 200</p> <p>3. Grad-alveolo /arterial >40</p> <p>4. Condición de agreso</p>	<p>Cuantitativa/ Continua</p> <p>Catagórica / Nominal</p>				

Anexo 5. Operacionalización de variables

Tabla 7. Operacionalización de variables

VARIABLES	DIMENSIONES	INDICADORES	TIPO DE VARIABLE/ ESCALA
1.NIVEL DE PARACLÍNICOS ALTERADOS -exposición-	Perfil hematológico:		
	1. Leucocitos	10 ³ /UL	Cuantitativa/ Continua
	2. Eosinófilos	%	
	3. Linfocitos	%	
4. Atípicos	unidad		
5. Plaquetas	10 ³ /UL		
6. Presenta alteración	si/no		
	Perfil bioquímico:		
	1. Bilirrubina total	mg/dl	Cuantitativa/ Continua
	2. TGO	U/L	
	3. TGP	U/L	
	4. Fosfatasa alcalina	U/L	
	5. Urea	mg/dl	
	6. Creatinina	mg/dl	
	7. LDH	U/L	
	8. Presenta alteración	si/no	
	Perfil inflamatorio:		
	1. Proteína C reactiva	mg/dL	Cuantitativa/ Continua
	2. Dímero -D	mg/dL	
	3. Fibrinógeno	mg/dL	
	4. Ferritina	ng/ml	
	5. Presenta alteración	si/no	
	Perfil de coagulación:		
	1. TTPA	segundos	Cuantitativa/ Continua
	2. TP	segundos	
	3. INR	unidad	
	4. Presenta alteración	si/no	

<p>2. SEVERIDAD DE COVID-19 -resultado-</p>	<p>Indicadores de severidad:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. P/F ratio <150 2. SAFI < 200 3. Grad- alveolo /arterial >40 4. Condición de agreso 	<p>si/no si/no si/no alta/fallecido</p>	<p>Categorica / Nominal</p>
---	--	---	---------------------------------

Fuente. Elaboración propia