

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA HUMANA



MODALIDAD: RESIDENTADO MEDICO

**PARA OBTENER EL TITULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL DE
MEDICO ESPECIALISTA EN PATOLOGIA CLINICA**

Valor predictivo de la proteína c reactiva sérica alta para COVID-19
severo

Área de Investigación:

Medicina Humana-

Autor:

MC. VALERA SAAVEDRA JAMES ALEXIS

Asesor:

Silva Chávez, Amalia Celina

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-003-0270-0695>

TRUJILLO - PERÚ

2021

PROYECTO DE INVESTIGACION

I. DATOS GENERALES:

1. TITULO:

Valor predictivo de la proteína c reactiva sérica alta para COVID-19 severo.

2. LINEA DE INVESTIGACION:

Educación en ciencias de la salud

3. TIPO DE INVESTIGACION:

3.1. DE ACUERDO A LA ORIENTACION O FINALIDAD:

APLICADA

3.2. DE ACUERDO A LA TECNICA DE CONTRASTACION:

ANALITICA

4. ESCUELA PROFESIONAL Y DEPARTAMENTO ACADEMICO:

UNIDAD DE SEGUNDA ESPECIALIDAD DE MEDICINA, FACULTAD DE
MEDICINA HUMANA

5. EQUIPO INVESTIGADOR:

5.1. AUTOR:

JAMES ALEXIS VALERA SAAVEDRA

5.2. ASESOR

AMALIA CELINA SILVA CHÁVEZ

REVISOR:

CARLOS MINCHÓN MEDINA

6. INSTITUCION Y/O LUGAR DONDE SE EJECUTA EL PROYECTO:

HOSPITAL ALTA COMPLEJIDAD "VIRGEN DE LA PUERTA",
TRUJILLO, LA LIBERTAD.

7. DURACION (FECHA DE INICIO Y TERMINO):

7.1. DURACION:

12 MESES

7.2. FECHAS:

FECHA DE INICIO: ENERO 2021

FECHA DE TERMINO: DICIEMBRE 2021

II. PLAN DE INVESTIGACION:

1. RESUMEN EJECUTIVO DEL PROYECTO DE TESIS:

En este estudio se examina la proteína c reactiva sérica alta en la predicción de COVID-19 severo en pacientes que acuden al Hospital Alta Complejidad “Virgen de la Puerta” de Trujillo, desde enero hasta diciembre del 2021. Es un estudio observacional, analítico, longitudinal y prospectivo, con diseño de casos y controles. En donde la población serán los pacientes diagnosticados de COVID-19, que ingresan al servicio de emergencia y hospitalización, a los cuales se dosará el valor de proteína c reactiva al ingreso. Se formará dos grupos, el primer grupo será el de los expuestos, es decir los que tienen un valor de proteína c reactiva sérica alta al ingreso y el segundo grupo será el de los no expuestos, es decir los que tienen un valor de proteína c reactiva sérica no-alta al ingreso. Se hará un seguimiento a los pacientes para ver quien hizo COVID-19 severo y quiénes no. Cada grupo de estudio contará de 46 pacientes. El análisis se realizará empleando el software estadístico de SPSS, presentándose en tablas con frecuencias absolutas y relativas.

El valor predictivo de la proteína c reactiva alta tiene valor predictivo de COVID-19 severo se evaluará mediante el riesgo relativo (RR), diferencia de riesgos (DR), con sus correspondientes intervalos confidenciales, y mediante la prueba chi-cuadrado de independencia de criterios. El estudio tendrá una significancia al 5% ($p < 0.05$). De corroborar que la proteína C reactiva sérica se eleva más en el grupo de pacientes que hace COVID-19 severo que en los que no hace esto, se implementará como parte de los estudios iniciales tal examen.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

La enfermedad por COVID-19 o nuevo coronavirus, es una enfermedad respiratoria aguda causada por este virus transformándose en una pandemia global; la cual comenzó en diciembre de 2019 en Wuhan (China) y fue declarada pandemia global el 11 de marzo de 2020. ⁽¹⁾

Para el 12 de mayo del 2021 se calcula que 156 077 747 personas se han contagiado del COVID-19 y 3 256 034 de personas han fallecido. ⁽²⁾

En lo concerniente a América, se reporta que hasta el 8 de marzo del año 2021, un total de 22.082.983 personas se han contagiado de coronavirus (sobre todo en América Latina y las islas del Caribe). En América del sur, Brasil es el país más, esto se puede deber a que tiene una población mayor en comparación que el resto de países de América del sur, con alrededor de 11 millones de personas con coronavirus. Otros países también con una cantidad importante de infectados por coronavirus en América Latina son Argentina, Perú, Chile y Ecuador. ⁽³⁾

Hasta el 6 de marzo de 2021 los casos de COVID-19 en el Perú ascienden a 1 371 176 y 47 854 ciudadanos han fallecido a causa de esta infección, de este total de infectados, 16.6% son adultos mayores, 61.2% son adultos, 17.6% son jóvenes, 1.6% son adolescentes y 3% son niños. ^(4,5)

En nuestro país se ha observado que los adultos con las siguientes comorbilidades tienen mayor probabilidad de hacer COVID-19 severo, cáncer, insuficiencia renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, afecciones cardíacas, personas inmunodeprimidas, obesidad, embarazo, diabetes mellitus tipo 2, asma, enfermedad

cerebrovascular, fibrosis quística, hipertensión arterial y uso de corticoides. ^(6,7)

A la fecha 9 de mayo del 2021, en el Perú registra un acumulado de casos confirmados de COVID-19 de 1 845 056, hospitalizados 14 006, fallecidos 63 826, en las últimas 24 horas se registró 2697 casos nuevos y 307 fallecidos, entre las posibles causas de esta elevada mortalidad podrían estar mal sistema de salud, falta de oxígeno, falta de prevención primaria, corrupción y falta de respeto por las normas de bioseguridad por parte de la población. ^(8,9)

La proteína c reactiva es un reactante de fase aguda, es decir su valor se eleva en presencia de inflamación. También se ha visto que pudiese elevarse de forma temprana en pacientes que luego ingresan a una unidad UCI (unidad de cuidados intensivos). ⁽¹⁰⁾

En el Hospital Alta Complejidad “Virgen de la Puerta” de Trujillo no existe estudios sobre el valor predictivo de la proteína c reactiva sérica alta en el COVID-19 severo, por lo que de confirmar tal asociación servirá para aplicar guías clínicas de la atención del paciente con COVID-19 a fin de que se solicite la medición de este examen en los pacientes que ingresen a éste hospital y sean tratados de manera temprana y oportuna con sus respectivos tratamientos.

PROBLEMA

¿La proteína c reactiva sérica alta tiene valor predictivo para COVID-19 severo en pacientes atendidos en el Hospital Alta Complejidad “Virgen de la Puerta” durante el periodo enero diciembre 2021?

3. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA:

Wang G. et al. (China, 2021), hizo un estudio observacional, descriptivo, prospectivo y longitudinal; la población fue de 16 pacientes con diagnóstico de COVID-19, se adoptó un modelo de regresión logística para analizar la asociación entre el agravamiento de la enfermedad y los factores relacionados. La curva de características operativas del receptor (ROC) se utilizó para analizar la capacidad de pronóstico de la proteína C reactiva. Se encontró que los pacientes agravados tenían niveles más altos de proteína c reactiva (mediana, 43,8 frente a 12,1 mg/L; $p = 0,000$). En el análisis univariado, la progresión se asoció con PCR (OR, 1,049; IC del 95%, 1,028-1,070; $P = 0,000$). Definido por la curva ROC, el valor umbral óptimo fue 26,9 mg / L y se asoció con una sensibilidad del 81,3% y una especificidad del 79,3%. Se concluyó que la proteína c reactiva podría ser un marcador importante para predecir la probabilidad de empeoramiento de pacientes con COVID-19 no graves, con un valor umbral óptimo de 26,9 mg / L. ⁽¹¹⁾

Herold T. et al. (Alemania, 2020), hizo un estudio observacional, descriptivo, prospectivo y longitudinal; la población fue de 89 pacientes diagnosticados de COVID-19, se determinó el valor de proteína c reactiva al ingreso, y durante la evolución, a un nivel de proteína c reactiva mayor de 32.5 mg / L mostró alta tasa de sensibilidad para detectar pacientes en riesgo de insuficiencia respiratoria (95%) con especificidad moderada (63%), el valor de corte óptimo calculado durante el curso de la enfermedad de la cohorte de evaluación (nivel de proteína c reactiva > 97 mg / L) clasificó correctamente al 80% de

los pacientes en la cohorte de validación con respecto a su riesgo de insuficiencia respiratoria.⁽¹²⁾

Dominic S. et al. (Reino Unido, 2021), hizo un estudio observacional, descriptivo, prospectivo y longitudinal; la población fue de 1564 pacientes diagnosticados de COVID-19, se determinó el valor de proteína c reactiva al ingreso, y durante la evolución, el objetivo de este estudio es examinar la respuesta de la proteína c reactiva en pacientes hospitalizados con COVID-19 y determinar la utilidad de la proteína c reactiva al ingreso para predecir la mortalidad hospitalaria, la distribución de cohortes de prueba y validación de la proteína c reactiva no se vio afectada por la edad, y los modelos de mezcla indicaron una distribución bimodal. Un umbral de corte de proteína c reactiva ≥ 40 mg / L funcionó bien para predecir la mortalidad (y tuvo un desempeño similar al tratamiento de la proteína c reactiva como una variable lineal), las características de distribución de la proteína c reactiva indicaron que un punto de corte óptimo de ≥ 40 mg / L se asoció con la mortalidad. ⁽²²⁾

4. JUSTIFICACION DEL PROYECTO (IMPORTANCIA, BENEFICIARIOS, RESULTADOS ESPERADOS):

El siguiente estudio sirve para investigar si la proteína c reactiva sérica se eleva de forma temprana en pacientes quienes más adelante desarrollarán una infección por COVID-19 severa; luego de concluir que el valor de la proteína c reactiva se incrementa tempranamente en pacientes que más adelante terminan haciendo una infección por COVID-19 severa, más que en las que no hacen estos cuadros, según esto se podría elaborar protocolos clínicos, para aplicar a todos los pacientes que son hospitalizados por COVID-19, que consideren medir el valor de proteína c reactiva al ingreso, para así sospechar en quienes haya una mayor

probabilidad de hacer cuadros severos de COVID-19 y así empezar un tratamiento temprano y se pueda disminuir la morbimortalidad. Considerando, por otra parte, la falta de bibliografía sobre estudios que valoren esta inquietud científica, es que se realiza la presente investigación.

5. OBJETIVOS:

i. GENERAL

Evaluar el valor predictivo que la proteína c reactiva sérica alta para COVID-19 severo en pacientes atendidos en el Hospital Alta Complejidad “Virgen De La Puerta” de Trujillo, La Libertad, en el periodo enero-diciembre 2021.

ii. ESPECIFICOS

- Determinar la incidencia de COVID-19 severo en pacientes con valor de proteína c reactiva sérica alta.
- Determinar la incidencia de COVID-19 en pacientes con valor de proteína c reactiva sérica baja.
- Señalar las características sociodemográficas en cada grupo de estudio.

6. MARCO TEORICO:

Los coronavirus infectan humanos y animales, pueden ocasionar enfermedades respiratorias, entéricas, hepáticas y neurológicas, se

reconocen 6 especies de coronavirus que afectan humanos, las más importantes son el SARS-CoV y MERS-CoV, con gran contagiosidad por lo que pueden causar además de infecciones de las vías respiratorias superiores, también infecciones del tracto respiratorio inferior, incluyendo neumonía grave que puede evolucionar a insuficiencia respiratoria y muerte. ⁽¹³⁾

La pandemia por Covid-19 ha generado una grave crisis a nivel económico, social y de salud. Dicho virus es altamente contagioso, transmitiéndose a través de los fómites; se transmite hasta una distancia de hasta 2 metros, este virus tiene preferencia por las vías respiratorias, una vez que alcanza tal vía ocasiona una respuesta inmunológica anormal de tipo inflamatorio que lleva a un aumento de citoquinas, que agrava al paciente y causa daño multiorgánico. ⁽¹⁴⁾

El COVID-19 está incluido en el género de los Betacoronavirus y posee similitud con SARS-CoV y MERS-CoV. El virión del COVID-19 incluye de una nucleocápside y también una cobertura exterior formada por proteínas que dan estructura, principales y accesorias. El genoma del COVID-19 consta de una cadena de RNA de una sola cadena con polaridad positiva, en donde se codifican proteínas trascendentes para su transcripción y replicación. La fisiopatología de la infección por COVID-19 empieza con la unión del virión a un receptor (ACE2) de la célula con posibilidad de infección y luego entra por el mecanismo conocido como endocitosis. El material genético del COVID-19 llega del núcleo al citoplasma en donde se forman las proteínas que se necesitan para la estructura. Luego el material genético producido se fusiona con la nucleocápside y las proteínas que forman la estructura, para formar las partículas víricas que luego se liberan de la célula que ya se encuentra infectada por COVID-19. Nuestro sistema inmunológico le da batalla a COVID-19 por medio del reconocimiento de huellas moleculares que se asocian a microorganismos por medio

de la inmunidad natural y por la acción de los linfocitos T y B por parte de la inmunidad adaptativa. ⁽¹⁵⁾

En COVID-19 es una enfermedad con una gran variedad de síntomas y que van desde un cuadro asintomático hasta cuadros que evolucionan a insuficiencia respiratoria y muerte. La OMS no da 5 categorías en función de la gravedad, en el grado leve se encuentran los pacientes con afectación de la vía respiratorio superior que en la mayoría de los casos se resuelve sólo sin tratamiento; en el lado medio están las personas que presentan afectación pulmonar pero no requieren oxígeno; en el último grupo del cuadro de severidad se encuentran aquellos que necesitan de ventilación mecánica, de estos se espera que 50% fallezca. ⁽¹⁶⁾

La proteína c reactiva es una proteína de la fase aguda. Se forma en el hígado y se secreta hacia la sangre unas horas después de alguna injuria infecciosa o inflamatoria. Se detectan valores elevados de PCR en IMA, infecciones virales, enfermedades inmunológicas y en infecciones bacterianas graves como una sepsis así como en la infección por COVID-19. ^(17, 18)

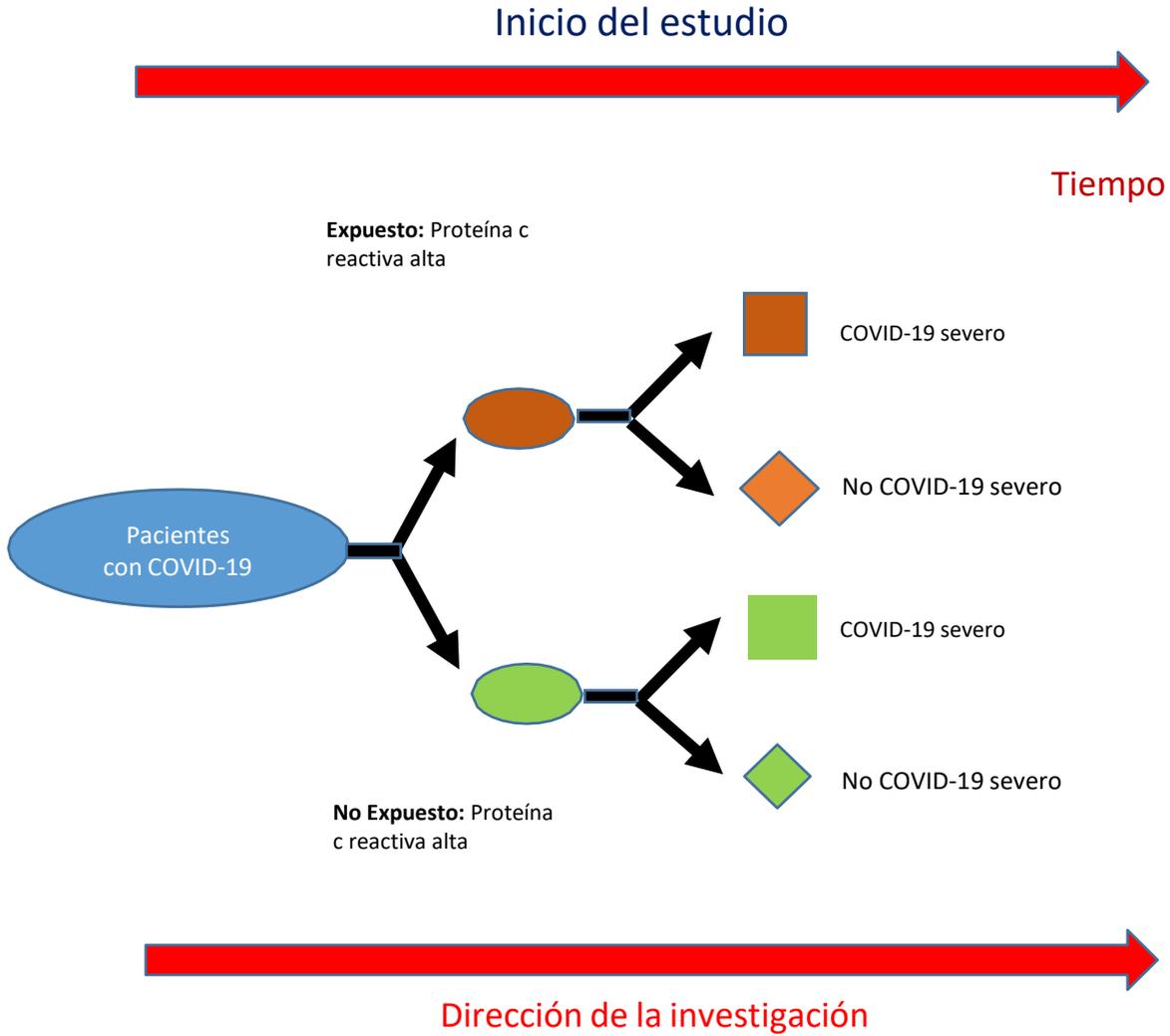
7. HIPOTESIS:

La proteína c reactiva sérica alta tiene valor predictivo de COVID-19 severo en pacientes atendidos en el Hospital Alta Complejidad “Virgen de la Puerta” de Trujillo, La Libertad, en el periodo enero-diciembre 2021.

8. MATERIAL Y METODOS:

8.1. DISEÑO DE ESTUDIO:

El estudio es observacional, analítico, longitudinal y prospectivo, con diseño de casos y controles, cuyo esquema es:



8.2. POBLACION, MUESTRA Y MUESTREO:

POBLACIÓN:

- La población estará constituida por todos los pacientes con COVID-19, atendidos en el Hospital Alta Complejidad “Virgen De La Puerta” en el periodo Enero-diciembre 2021.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes con COVID-19 atendidos en el servicio de emergencia y hospitalización.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes en los que no se haya dosado el valor de proteína c reactiva sérica.
- Pacientes que piden alta voluntaria.

UNIDAD DE ANÁLISIS:

- El paciente que ingresa al hospital con diagnóstico de COVID-19.

UNIDAD MUESTRAL:

- Cada historia clínica de los pacientes con diagnóstico de COVID-19.

TAMAÑO DE MUESTRA:

Para el cálculo del tamaño muestral utilizaremos la siguiente fórmula estadística, para comparar riesgos que un paciente con COVID-19 llegue a severo dependiendo si tiene o no proteína C reactiva sérica alta:

$$n = \frac{[z_{1-\alpha/2} \sqrt{2p(1-p)} + z_{1-\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}]^2}{(p_2 - p_1)^2}$$

Dónde:

n : tamaño de la muestra

$Z_{1-\alpha/2} = 1.96$ Valor Normal con 5% de error tipo I

$Z_{1-\beta} = 1.282$ Valor Normal con 10% de error tipo II

$p_1 = 0.245$ Proporción de pacientes que hacen COVID-19 severo en los expuestos. ⁽¹¹⁾

$p_2 = 0.019$ Proporción de pacientes que hacen COVID-19 severo en los no expuestos. ⁽¹¹⁾

$p = 0.077$ Proporción promedio de pacientes que hacen COVID-19 severo en los expuestos y no expuestos. ⁽¹¹⁾

Reemplazando en la fórmula se obtiene:

$$n = \frac{[1.96 \sqrt{2 * 0.077 * 0.923} + 1.282 \sqrt{0.245 * 0.755 + 0.019 * 0.901}]^2}{(0.245 - 0.019)^2}$$

$n = 46$ pacientes/grupo

8.3 DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES:

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Escala	Índice
Independiente: Proteína C reactiva alta	Proteína c reactiva sérica alta > 26.9 mg/L. (11)	Cuantitativa	Nominal	Si-No
Dependiente: COVID-19 severo	Paciente con infección por COVID-19 que presente 2 o más de ⁽²⁰⁾ : <ul style="list-style-type: none"> • FR >22 x min • Alteración de la conciencia • PAS <100mmHg • PaO2 < 60mmHg • PaFi < 300 • Señales de fatiga muscular • Lactato > 2mosm/L. 	Cualitativa	Nominal	Si-no

Infección por COVID-19: Los signo y/o síntomas de la infección por SARS-CoV-2 incluye fiebre, tos y fatiga, el desde el contagio hasta el inicio de los síntomas es de 5 a 6 días hasta 14 días, la mayoría de los casos son leves y sólo 30% requerirá tratamiento dentro de un hospital. Las causas que aumentan la

posibilidad de COVID-19 severo son: edad \geq 65 años, IMC mayor o igual a 30, HTA, DM, enfermedad cardiovascular. Esta infección tiene una mortalidad aproximada de 5%, variando en pacientes críticos. El diagnóstico molecular con Biología Molecular es la prueba de oro, con una sensibilidad por debajo del 80%. Para el diagnóstico apropiado es necesario hacer un estudio en cuanto a los antecedentes epidemiológicos, sintomatología, pruebas de laboratorio y pruebas de imagen. ⁽²⁰⁾

8.4. PROCEDIMIENTO Y TECNICAS:

El presente estudio se redactará un informe para solicitar al encargado del Hospital Alta Complejidad "Virgen De La Puerta", en el cual se pedirá consentimiento para tener acceso a las historias clínicas de las personas que ingresen con COVID-19 en el servicio de emergencia y Hospitalización del Hospital Alta Complejidad "Virgen De La Puerta" durante el período enero-diciembre 2021, se procederá a cuantificar el valor de proteína c reactiva en suero al ingreso de la atención, se formará dos grupos, el primer grupo será el de los expuestos, es decir los que tienen un valor de proteína c reactiva sérica alta al ingreso y el segundo grupo será el de los no expuestos, es decir los que tienen un valor de proteína c reactiva sérica no-alta al ingreso. Se hará un seguimiento a los pacientes para ver quien hizo COVID-19 severo (paciente con infección por COVID-19 que presente 2 o más de: FR >22 x min, alteración de la conciencia, PAS <100 mmHg, PaO₂ < 60 mmHg, PaFi < 300 , señales de fatiga muscular, lactato > 2 mosm/L) y quiénes no. Cada grupo de estudio contará de 46 pacientes, y quiénes no. Para conseguir los datos importantes para este estudio se usará una ficha de recolección, que tendrá características de la persona en estudio: La edad, sexo, presencia de comorbilidades, evolución para ver si hizo COVID-19 severo y proteína c

reactiva; se obtendrán de las historias clínicas y sistema del Hospital Alta Complejidad “Virgen De La Puerta”.

8.5. PLAN DE ANALISIS DE DATOS:

El análisis se realizará empleando el programa estadístico de SPSS versión V.25, presentándose en tablas con frecuencias absolutas y relativas. Para determinar si el valor predictivo de la proteína c reactiva alta tiene valor predictivo de COVID-19 severo se evaluará mediante el riesgo relativo (RR), diferencia de riesgos (DR), con sus correspondientes intervalos confidenciales, y mediante la prueba chi-cuadrado de independencia de criterios. El estudio tendrá una significancia al 5% ($p < 0.05$).

8.6. ASPECTOS ETICOS:

Con el fin de garantizar la confidencialidad de la información de los pacientes, se tendrá en cuenta las normas técnicas de Helsinki, en primer lugar se solicitará permiso al director del hospital mencionado para poder acceder a la información de las historias clínicas y bases de datos.

Se considerará las siguientes normas:

- La investigación en salud debe ajustarse a normas éticas que sirvan para respetar a todas las personas y para cuidar su bienestar y sus derechos. Existen poblaciones vulnerables que necesitan cuidado cuando se les estudia, especialmente a los que no pueden dar su consentimiento informado por algún motivo.

- En la investigación, se debe proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, de las personas que participan de la investigación.
- Se tomará precaución para cuidar la intimidad de las personas que participan en la investigación y la confidencialidad de su información personal y para minimizar las consecuencias sobre su integridad física, mental y social.⁽²¹⁾

9. CRONOGRAMA DE TRABAJO:

ACTIVIDADES	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV
Elaboración y aprobación del proyecto	x	x							
Organización e implementación			x						
Ejecución:			x						
a. Reajuste				x					
b. Elaboración de instrumentos				x					
c. Procesamiento de datos					x				

d. Análisis e interpretación						X			
Control y evaluación							x		
Informe final								x	X

10. PRESUPUESTO DETALLADO:

INSUMO O SERVICIO	Cantidad Total	Precio Unitario	Precio Total
Papel Bond A4	200	S/. 0.10	S/. 20.00
Lapiceros	10	S/. 1.5	S/. 15.00
Corrector	1	S/. 4.00	S/. 4.00
Fólderes Manila	4	S/. 0.40	S/. 2.00
Subtotal			S/. 41.00
SERVICIOS			
Movilidad	20	S/. 10.0	S/. 200.00
Fotocopias	200	S/. 0.10	S/. 20.00
Impresión	200	S/. 0.20	S/. 40.00

Internet	100 h	S/. 1.00	S/. 100.00
Anillado	3	S/.2.00	S/. 6.00
Subtotal			S/. 366.00
TOTAL			S/. 407.50

11. BIBLIOGRAFIA:

1. Castro J. Coronavirus, una historia en desarrollo. Rev. méd. Chile [Internet]. 2020 Feb [citado 2021 Jul 19]; 148(2): 143-144. Disponible en:
[http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872020000200143&lng=es.](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872020000200143&lng=es) [http://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872020000200143.](http://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872020000200143)
2. COVID-19 Data Repository by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University. 2021. [consultado en línea 12 de Mayo 2021]. Disponible en la web:
<https://news.google.com/covid19/map?hl=es-419&mid=%2Fm%2F03559d&gl=US&ceid=US%3Aes-419>
3. Statista. Número de casos confirmados de coronavirus (COVID-19) en América Latina y el Caribe. [Online]. 2021. [consultado en línea 9 de Marzo 2021]. Disponible en la web:
<https://es.statista.com/estadisticas/1105121/numero-casos-covid-19-america-latina-caribe-pais/>
4. Ministerio de Salud. Minsa. Casos confirmados por coronavirus COVID-19 ascienden a 1 371 176 en el Perú. [Online]. Marzo 2021. [consultado en línea 7 de Marzo 2021]. Disponible en la web:
<https://www.gob.pe/institucion/minsa/noticias/345262-minsa-casos-confirmados-por-coronavirus-covid-19-ascienden-a-1-371-176-en-el-peru-comunicado-n-446>
5. Gestión. Mayor grupo de infectados de COVID-19 está conformado por adultos de 30 a 59 años ¿y los niños? [Online]. Marzo 2021.

[consultado en línea 8 de Marzo 2021]. Disponible en la web:
<https://gestion.pe/peru/mayor-grupo-de-infectados-de-covid-19-esta-conformado-por-adultos-de-30-a-59-anos-precisa-el-minsa-nndc-noticia/?ref=gesr>

6. COVID-19. Las personas con ciertas afecciones. [Online]. Diciembre 2020. [Consultado en línea 9 de Marzo 2021]. 28: 97 - 103. Disponible en la web:
<https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>
7. Escudero X. Guarner J. La pandemia de coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19): situación actual e implicaciones para México. Rev. Cardiovascular y ciencia. [Online]. Septiembre 2020. [Consultado en línea 10 de Marzo 2021]. Disponible en la web:
<https://www.medigraphic.com/pdfs/cardiovascular/cms-2020/cmss203c.pdf>
8. BBC News. Coronavirus en Perú: 5 factores que explican por qué es el país con la mayor tasa de mortalidad entre los más afectados por la pandemia. [Online]. Marzo 2021. [Consultado en línea 10 de Marzo 2021]. Disponible en la web:
<https://www.bbc.com/mundo/noticias-america-latina-53940042>
9. Coronavirus Perú EN VIVO | Cifras y noticias en el día 420 del estado de emergencia, domingo 9 de mayo del 2021. [Online]. 2021. [Consultado en línea 9 de Mayo 2021]. Disponible en la web:
<https://Coronavirus Perú EN VIVO | Cifras y noticias en el día 420 del estado de emergencia, HOY domingo 9 de mayo del 2021 | COVID-19 | Vacunación nacional | Pfizer | Toque de queda | Restricciones Día de la Madre | Minsa | PERU | EL COMERCIO PERÚ>

10. Lozano Y, Palacios E. Factores asociados a la hospitalización de pacientes con COVID-19 en la Unidad de Cuidados Intensivos de una clínica en 2020. Horiz Med. Perú. [Online]. Marzo 2021. [Consultado en línea 12 de Marzo 2021]. 21(1): 1379 -1382. Disponible en la web: <https://Factores asociados a la hospitalización de pacientes con COVID-19 en la Unidad de Cuidados Intensivos de una clínica en 2020>
11. Wang G, Wu C, Zhang Q, Wu F, Yu B, Lv J, Li Y, Li T, Zhang S, Wu C, Wu G, Zhong Y. C-Reactive Protein Level May Predict the Risk of COVID-19 Aggravation. Open Forum Infect Dis. [Online]. Abril 2020. [Consultado en línea 13 de Mayo 2021]. 29(5):7-12. Disponible en la web: https://www.ncbi.nlm.nih.gov.translate.googleusercontent.com/translate/a/PMC7197542/?x_tr_sl=en&x_tr_tl=es&x_tr_hl=es-419&x_tr_pto=ajax,se,elem,sc
12. Herold T, Jurinovic V, Arnreich C, Lipworth BJ, Hellmuth JC, von Bergwelt-Baildon M, Klein M, Weinberger T. Los niveles elevados de IL-6 y CRP predicen la necesidad de ventilación mecánica en COVID-19. J Allergy Clin Immunol. [Online]. Mayo 2020. [Consultado en línea 14 de Mayo 2020]. 146(1):128-136. Disponible en la web: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7233239/>
13. Ruiz A, Jiménez M. SARS-CoV-2 y pandemia de síndrome respiratorio agudo (COVID-19). Ars Pharm. [Online]. Agosto 2020. [Consultado en línea 11 de Agosto 2019]. 61(2):63-79. Disponible en la web: <http://scielo.isciii.es/pdf/ars/v61n2/2340-9894-ars-61-02-63.pdf> ([isciii.es](http://scielo.isciii.es))
14. Maguiña C, Gástelo S. El nuevo Coronavirus y la pandemia del Covid-19. Uptodate. Universidad peruana Cayetano Heredia. [Online]. Diciembre 2020. [Consultado en línea 19 de Marzo 2020]. 31(4):125-131. Disponible en la web: <http://scielo.isciii.1729-214X-rmh-31-02-125.pdf> (scielo.org.pe)

15. Pastrían C. Bases Genéticas y Moleculares del COVID-19 (SARS-CoV-2). Mecanismos de Patogénesis y de Respuesta Inmune. Rev. Scielo. [Online]. Septiembre 2020. [Consultado en línea 19 de Marzo 2021]. 14(3):331-337. Disponible en la web:
<http://scielo.isciii.0718-381X-ijodontos-14-03-331.pdf> (conicyt.cl)
16. Madrigal J. SARS CoV-2, manifestaciones clínicas y consideraciones en el abordaje diagnóstico de COVID19. Rev Med de Costa Rica. [Online]. 2020. [Consultado en línea 19 de Marzo 2020]. 85 (9):71-73. Disponible en la web:
www.medigraphic.com/pdfs/infectologia/lip-2020/lips201c.pdf
17. Carrillo R. Ferritina y síndrome hiperferritinémico. Su impacto en el enfermo grave; conceptos actuales. Rev Med Crit y Terapia Intensiva. [Online]. 2015. [Consultado en línea 19 de Marzo 2021]. 29(3):157-166. Disponible en la web:
www.medigraphic.com/pdfs/medcri/ti-2015/ti153f.pdf
18. Yimeng C. Aumento de los niveles séricos de hepcidina y ferritina se asocian con la gravedad de COVID-19. PubMed. [Online]. 2020. [Consultado en línea 19 de Marzo 2021]. 8(2):9-85. Disponible en la web:
www.ncbi.nlm.nih.gov/32978363/
19. Carrillo E. Peña C. Ferritina y síndrome hiperferritinémico. Su impacto en el enfermo grave; conceptos actuales. Rev. Asoc. Mex. Med. Crít. Ter. Intensiva. [Online]. Septiembre 2015. [Consultado en línea 24 de Marzo 2021]. 29(3): 157-169. Disponible en:
<http://www.scielo.org.mx/pdf/rammcti/v29n3/v29n3a6.pdf>
20. Ministerio de Salud del Perú. Documento Técnico para la Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de personas afectadas por COVID-19.

[Online]. Agosto 2020. [Consultado en línea 24 de Marzo 2021].

Disponible en la web:

[https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/582550/ANEXO -
_RM_193-2020-MINSA.PDF](https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/582550/ANEXO_RM_193-2020-MINSA.PDF)

21. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos.

Declaración de Helsinki de la asociación médica mundial. Rev. Federación médica de la provincia de Buenos Aires. [Online]. Octubre 2008. [Consultado en línea 11 de Marzo 2021]. Disponible en la web:

<http://www.ms.gba.gov.ar/CCIS/Legislacion/7NormaseticasInternacionales/DeclaracionHelsinki/DECLARACIONHELKINKIASOCIACIONMEDICAMUNDIAL2008.pdf>

22. Stringer, D., Braude, P., Myint, P. K., Evans, L., Collins, J. T., Verduri, A., Quinn, T. J., Vilches-Moraga, A., Stechman, M. J., Pearce, L., Moug, S., McCarthy, K., Hewitt, J., Carter, B., & COPE Study Collaborators (2021). The role of C-reactive protein as a prognostic marker in COVID-19. International journal of epidemiology. [Online]. 2020. [Consultado en línea 13 de Mayo 2021]. 50(2):429-429. Disponible en la web:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7989395/>

12. ANEXOS:

ANEXO N° 01

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

Edad:

Sexo:

