

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
PROGRAMA DE ESTUDIO DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

**“Biomarcadores hematológicos como predictores de mortalidad en
neumonía covid 19 del Hospital II-2 Santa Rosa-Piura, 2020”**

Área de investigación:

Enfermedades infecciosas y tropicales

Autor:

García Vilela, Jenny Adelaida

Jurado Evaluador:

Presidente: Arrunátegui Novoa Manuel Enrique

Secretario: Quezada Osoria Carmen Claudia

Vocal: Arámbulo Timana Víctor Raúl

Asesor:

Solano Zapata, Fiorela Elicene

Código ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9104-353X>

PIURA-PERÚ

2024

Fecha de sustentación: 29/04/2024

“Biomarcadores hematológicos como predictores de mortalidad en neumonía covid 19 del Hospital II-2 Santa Rosa-Piura, 2020”

INFORME DE ORIGINALIDAD

17 %	17 %	3 %	0 %
INDICE DE SIMILITUD	FUENTES DE INTERNET	PUBLICACIONES	TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	repositorio.upao.edu.pe	9 %
2	hdl.handle.net	4 %
3	eltiempo.pe	1 %
4	repositorio.unp.edu.pe	1 %
5	www.horizontemedico.usmp.edu.pe	1 %
6	repositorio.urp.edu.pe	1 %
7	www.biomedicas.unam.mx	1 %

Excluir citas Activo

Excluir bibliografía Activo

Excluir coincidencias < 1%


Florencia E. Sotelo Zapata
MÉDICO
CUIJANO
CMP 089197

DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD

Yo, **Dra Fiorela Solano Zapata**, docente del Programa de Estudio de Medicina Humana, de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesora de la tesis de investigación titulada **“Biomarcadores hematológicos como predictores de mortalidad en neumonía covid 19 del Hospital II-2 Santa Rosa-Piura, 2020”** autor **Garcia Vilela Jenny Adelaida** , dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de 17%. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el Viernes 03 de Mayo del 2024.
- He revisado con detalle dicho reporte y la tesis, y no se advierte indicios de plagio.
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las normas establecidas por la universidad.

Lugar y fecha: Piura, 3 de Mayo de 2024

ASESOR

Dra Solano Zapata, Fiorela Elicene
DNI: 72863015
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9104-353X>

Firma:



Fiorela E. Solano Zapata
MÉDICO PIUJANO
CMP 089197

AUTOR

Garcia Vilela, Jenny Adelaida
DNI: 71792634

Firma:



JGVilela

DEDICATORIA

A mis padres, por ser la brújula que guía mis pasos y por forjar el camino para convertirme en la mujer que soy ahora.

AGRADECIMIENTO

A Dios, porque él nunca me abandono, sentí su presencia en todo momento y gracias a él estoy logrando este paso en mi vida

A mis padres, Jenny y Hernán, por enseñarme el valor de la perseverancia, por confiar en mis capacidades y por trabajar hasta el cansancio para darme, incluso, más de lo que necesito, por llenar mi vida de alegría y apoyarme siempre en cada proyecto que me he propuesto.

A mis abuelitos, Luis y Lucrecia, gracias por todo su amor y por haberme hecho desde pequeña amar esta carrera. Son unos ángeles en mi vida y sé que se encuentran muy orgullosos de su nieta y desde el cielo me bendicen día a día.

A mi asesora, la Dra. Fiorela Solano, gracias por su apoyo y orientación en el transcurso de la investigación para la realización y culminación de este proyecto.

A mi mascotita, Lannita, por ser mi amuleto de la buena suerte y mi compañera durante mis noches de desvelo.

RESUMEN

Introducción: La enfermedad por coronavirus 2019 ha cobrado muchas víctimas a nivel mundial; en Perú se cuenta con una tasa de letalidad alta, que bordea el 3,6%. Aunque las causas de muerte son diversas, uno de los predictores de mal pronóstico asociados a mortalidad son biomarcadores como dímero D, fibrinógeno, entre otros. Sin embargo, biomarcadores que se encuentran al alcance de todos los establecimientos de salud no han sido estudiados en su totalidad. Objetivo: Identificar la asociación de los biomarcadores hematológicos con la predicción de mortalidad.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio de cohortes retrospectivo. Se analizó 97 historias clínicas de pacientes hospitalizados que fallecieron por COVID 19. El análisis se realizó en STATA versión 17.0 con la realización de chi cuadrado y exacta de Fisher y para el caso de análisis entre dos o más variables se usó un modelo de regresión logística binomial para determinación de OR crudos y ajustados.

Resultados: El promedio de edad fue de 45 años. También se observó que el 41,83% de pacientes fueron hospitalizados en UCI por más de 14 días. Además, se observa que el 37% presentó Diabetes Mellitus como comorbilidad asociada a mortalidad. Se dedujo que la disminución en los valores hemoglobina al ingreso es predictor de mortalidad, lo cual incrementa la probabilidad de fallecer.

Conclusión: La disminución en el valor de hemoglobina al ingreso se encuentra asociado a mortalidad en pacientes con neumonía COVID-19.

Palabras clave: Biomarcadores hematológicos, mortalidad, COVID19.

ABSTRACT

Introduction: Coronavirus disease 2019 has claimed many victims worldwide; In Peru there is a high fatality rate, which is around 3.6%. Although the causes of death are diverse, one of the predictors of poor prognosis associated with mortality are biomarkers such as D-dimer, fibrinogen, among others. However, biomarkers that are within the reach of all health facilities have not been fully studied. Objective: Identify the association of hematological biomarkers with the prediction of mortality.

Materials and methods: A retrospective cohort study was carried out. 97 medical records of hospitalized patients who died from COVID 19 were analyzed. The analysis was carried out in STATA version 17.0 using chi square and Fisher's exact tests, and in the case of analysis between two or more variables, a logistic regression model was used. binomial for determination of crude and adjusted ORs.

Results: The average age was 45 years. It was also observed that 41.83% of patients were hospitalized in the ICU for more than 14 days. Furthermore, it is observed that 37% presented Diabetes Mellitus as a comorbidity associated with mortality. It was deduced that hemoglobin at admission is a predictor of mortality, which increases the probability of dying.

Conclusion: The decrease in the hemoglobin value on admission is associated with mortality in patients with COVID-19 pneumonia.

Keywords: Hematological biomarkers, mortality, COVID19.

INDICE

I	INTRODUCCIÓN	7
II	ENUNCIADO DEL PROBLEMA	10
III	HIPOTESIS	10
IV	OBJETIVOS.....	11
V	METODOLOGIA DEL ESTUDIO	12
5.1	Diseño.....	12
5.2	Población, muestra y muestreo	12
5.3	Criterios de selección	13
5.4	Definición operacional de variables.....	13
5.5	Procedimientos y técnicas.....	17
5.6	Plan de análisis de datos	18
5.7	Aspectos éticos	18
VI	RESULTADOS.....	19
VII	DISCUSIÓN	24
VIII	CONCLUSIONES	25
IX	RECOMENDACIONES	26
X	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	27
XI	ANEXOS.....	31

I INTRODUCCIÓN

La denominada enfermedad por COVID19 ha sufrido un incremento exponencial en su morbimortalidad en los últimos meses [1]. COVID-19 se expandió de una manera muy rápida a nivel mundial, generando inquietud de salud pública internacional y, en última instancia, se decretó una Pandemia. [2] A finales el 2019, se originó el primer brote en Wuhan, [3].

Según datos recabados de la OMS, los fallecidos a nivel mundial por COVID-19 rodean los 1.557.385. [4]; En Perú, la tasa de letalidad señala alrededor de 37,103 personas; que corresponde al 5.05 % [5]. En el caso del departamento de Piura, esta letalidad es de 3.67% con aproximadamente 2824 fallecidos. [6]. La extensión de la enfermedad afectará a un sinnúmero de personas [7].

Una de las formas de reconocimiento de la gravedad de la enfermedad es a través de los biomarcadores, se han estudiado diversos parámetros que van desde indicadores de proteína C reactiva [9], alteración de la fórmula leucocitaria, en donde incluye recuento celular (neutrófilos, linfocitos), [10] indicadores de coagulación como tiempo de protrombina, dímero D, cuya elevación depende de la coagulación y fibrinólisis ocasionada por el periodo de hipercoagulabilidad sanguínea. Diversos estudios han demostrado que niveles séricos elevados de citoquinas pro inflamatorias tal como IL-6 son por respuestas hiperinflamatorias en la patogénesis del COVID19. [11]. A esta respuesta se le denomina tormenta de citoquinas que es debida a la sobreproducción de citoquinas proinflamatorias y esto conduce a un SDRA, fallo multiorgánico llevando a la muerte en última instancia. [12]

La identificación de estos predictores permitirá la estratificación de riesgo y guiarán estudios de intervención para la identificación de pacientes con mayor riesgo de formas graves de la enfermedad. [13] Por ello, el objetivo de estudio radica en identificar a los biomarcadores hematológicos como predictores de mortalidad de COVID19. [14]

Para identificar pacientes con severidad por COVID-19 se utiliza la escala COVID-GRAM que cuenta con una sensibilidad de 88,46% que consta de 10 variables tales como edad, la presencia de hemoptisis, disnea, alteración del estado de conciencia, comorbilidades, si el paciente presenta una radiografía alterada, si tiene historial de cáncer, la relación neutrófilo-linfocito, bilirrubina directa, lactato deshidrogenasa. La utilidad de calculadoras para la valoración del riesgo es una pieza fundamental para poder optimizar la utilización de los recursos que se encuentren disponibles en un establecimiento de salud. Dicha calculadora demuestra que la variable edad contribuye en forma limítrofe al riesgo. El mayor determinante es el tipo y número de co-morbilidades. Incluye variables que otros grupos no han considerado (estado de conciencia, lactato deshidrogenasa).[21]

Ruchong Chen MD¹⁵, et al. En el 2020, en China, realizaron un estudio con diseño de cohorte retrospectivo para evaluar la asociación entre la variación de los biomarcadores hematológicos y la mortalidad pacientes COVID-19.

Evaluaron 548 pacientes con diagnóstico de COVID19. Identificaron que tres células hematológicas, incluidos eosinófilos, linfocitos y plaquetas, mostraron una tendencia ascendente continua significativa en los supervivientes, pero una tendencia descendente o se mantuvo baja en los no supervivientes, concluyeron que las alteraciones hematológicas e inmunológicas mostraron un perfil significativamente diferente entre supervivientes y no supervivientes en pacientes con COVID-19 con diferente gravedad. (PR 1.7; IC 95% 1.25-4.58;p<0.05)

Elshazli RM¹⁶, et al, en el 2020, en Wuhan, realizaron un metaanálisis para evaluar el valor diagnóstico de los biomarcadores en el pronóstico de los pacientes COVID-19. Se evaluaron 52 estudios. Se identificó que niveles aumentados de glóbulos blancos y recuentos de neutrófilos fueron significativamente asociados con una mayor razón de posibilidades entre pacientes graves, hospitalización en UCI y fallecidos con COVID-19. Por el contrario, los niveles de linfocitos y plaquetas fueron más bajos en los pacientes que se encontraban graves y fallecidos con la enfermedad del COVID-19. Además, se pudo observar un agotamiento en las cantidades de linfocitos T CD4 + y linfocitos T CD8 + entre pacientes graves y con mortalidad. (PR 1.8; IC 95% 3.23-5.23;p<0.01)

Ruan Y¹⁷ et al. En el año 2020, en Wuhan evidenciaron de manera retrospectiva el papel pronóstico de los biomarcadores en la enfermedad por coronavirus 2019; se incluyeron 150 pacientes de los cuales 100 mujeres (60%) y 50 pacientes varones, con una edad media de 50+/- 10 años, que fueron ingresados a UCI por COVID 19 severo. Los resultados que se obtuvieron señalaron que la mortalidad en COVID19 sería el resultado de la denominada “tormenta de citoquinas”, además cabe recalcar que los pacientes que padecen de alguna enfermedad cardíaca poseen un riesgo relevante de muerte. (PR 1.7; IC 95% 1.25-4.58; p<0.05)

Gemin Zhang Y¹⁸ et al., En el 2020 en Japón investigaron mediante un estudio de cohorte retrospectivo la asociación entre los biomarcadores y enfermedad grave por COVID 19. El estudio incluyó 95 pacientes con COVID-19. Se identificó leucocitosis (recuento leucocitario >10x10⁹/L), linfopenia la cual es producto de la migración de los mismos hacia los pulmones, neutrófilos 7x10⁹/L), Aumento de la proteína C reactiva >150 mg/L, trombocitopenia <100x10⁹/L, y un aumento de lactato deshidrogenasa >540 U/L. (PR 1.7; IC 95% 1.25-4.58; p<0.05).

Lozano Y¹⁹ et al, en el 2021 en Perú mediante un diseño transversal analítico determinaron la correlación entre los biomarcadores hematológicos y comorbilidades del paciente. En el estudio se incluyó 76 pacientes que fueron ingresados a la UCI por neumonía COVID 19 severa. La gravedad en estos pacientes se pudo determinar con el INR, siendo éste superior a 1.50 ug/L, estos datos demuestran sensibilidad de 86.7% además de especificidad de 82.10%.(PR 1.7; IC 95% 1.25-4.58; p<0.05).

Asimismo, debe destacarse que presentaron una baja frecuencia de comorbilidades como diabetes mellitus (21 %), hipertensión arterial (14 %), obesidad (5,3 %) y asma (3,9 %).

Yumeng Yao²⁰ et al. En el año 2020, realizaron un metaanálisis con el objetivo de determinar qué características de laboratorio se presentaban en el COVID-19. Se estudió a 3000 pacientes con COVID19 confirmados donde lo más reportado fue una disminución en los valores de hemoglobina, lo cual se presentó en un 41-50%, además de linfopenia en un 43%. El tiempo de protrombina se prolongó en un rango menor a lo esperado en los pacientes que no sobrevivieron en relación a los supervivientes. (PR 1.7; IC 95% 1.25-4.58;p<0.05).

Por lo expuesto, se decide la realización de este estudio para evaluar los biomarcadores con potencial asociación con la gravedad del paciente y por tanto con la predicción de mortalidad y evitar exámenes auxiliares innecesarios en el paciente.

II. ENUNCIADO DEL PROBLEMA

¿Cuáles son los biomarcadores hematológicos predictores de mortalidad en pacientes con neumonía COVID-19 del Hospital II-2 ¿Santa Rosa-Piura, 2020?

III. HIPÓTESIS

HIPOTESIS ALTERNATIVA (Ha): Los biomarcadores hematológicos predictores de mortalidad pacientes con neumonía COVID-19 son hemoglobina, linfocitos, plaquetas, neutrófilos, monocitos.

HIPOTESIS NULA (Ho): Los biomarcadores hematológicos predictores de mortalidad pacientes con neumonía COVID-19 no son hemoglobina, linfocitos, plaquetas, neutrófilos, monocitos.

IV. OBJETIVOS

Objetivo **general:**

Identificar los biomarcadores hematológicos predictores de mortalidad en pacientes con neumonía por COVID-19.

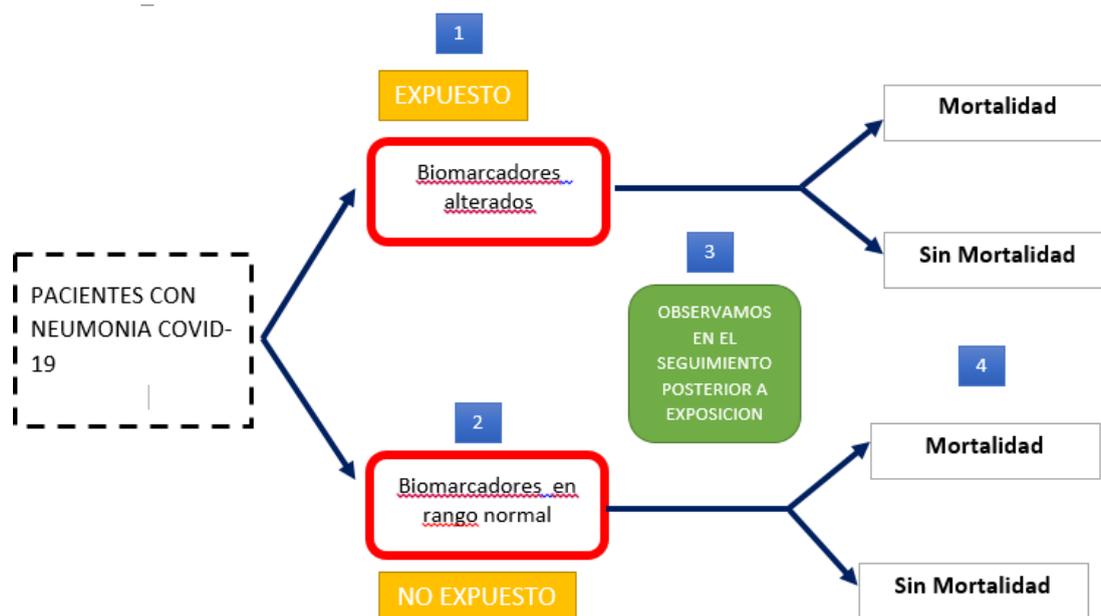
Objetivos **específicos:**

- Describir las características personales y clínicas de la población de estudio
- Asociar las características personales y clínicas con la mortalidad intrahospitalaria de los pacientes con neumonía por COVID-19
- Asociar la alteración de los biomarcadores hematológicos con la mortalidad intrahospitalaria

V. METODOLOGIA DE ESTUDIO

5.1 Diseño

Tipo Observacional, analítico, retrospectivo, de cohortes.



5.2 Población, muestra y muestreo:

Población

La población está conformada por los pacientes mayores de 18 años con neumonía COVID19 en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de la Amistad Perú Corea Santa Rosa II-2.

Muestra y muestreo:

Unidad de análisis:

Pacientes con neumonía COVID19 en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de la Amistad Perú Corea Santa Rosa II-2

Unidad de muestreo:

Historia clínica de los pacientes con neumonía COVID19 en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de la Amistad Perú Corea Santa Rosa II-2

Tamaño de muestra:

El tipo de muestreo será de tipo no probabilístico tipo censal.

5.3 Criterios de selección

1. Criterios de inclusión :

Cohorte expuesta:

- ✓ Pacientes con diagnóstico confirmado con Ag (+) o RT-PCR o método de imagen confirmatorio para COVID-19.
- ✓ Pacientes ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de la Amistad Perú Corea Santa Rosa II-2
- ✓ Pacientes que fallecieron

Cohorte no expuesta:

- ✓ Pacientes con diagnóstico confirmado con Ag (+) o RT-PCR o método de imagen confirmatorio para COVID-19.
- ✓ Pacientes que no fallecieron durante el tiempo de enfermedad

2. Criterios de exclusión:

- ✓ Pacientes con diagnóstico previo de patologías oncológicas
- ✓ Pacientes con enfermedades crónicas en fase terminal
- ✓ Pacientes con historias clínicas ilegibles: No puedan entenderse o estén incompletas
- ✓ Pacientes referidos a otros centros hospitalarios
- ✓ Pacientes con diagnóstico previo de plaquetopenia (cirrosis hepática, PTI) o trombocitosis.

5.4 Definición operacional de variables

VARIABLES	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO	ESCALA	INDICADORES	FUENTE
VARIABLE INDEPENDIENTE					
Hemoglobina ingreso	Valor de Hb registrado en historia clínica.	CUANTITATIVA	CONTINUA	0. >13 1. 10-13 2. 9.9-8 3. <7.9	Historia clínica
Hemoglobina desenlace	Valor de Hb registrado en historia clínica	CUANTITATIVA	CONTINUA	0. >13 1. 10-13 2. 9.9-8 3. <7.9	Historia clínica
Linfocitos ingreso	Linfocitos < 1.000 células/ul	CUANTITATIVA	CONTINUA	0. <1000 células/ul 1. 1000-1200 cel/ul 2. >1200	Historia clínica
Linfocitos Desenlace	Linfocitos < 1.000 células/ul	CUANTITATIVA	CONTINUA	0. <1000 células/ul 1. 1000-1100 cel/ul 2. >1200	Historia clínica
Neutrofilos ingreso	NEUTROFILOS >6500/uL	CUANTITATIVA	CONTINUA	0. <2.000-3500/uL 1. 3500-6000/uL 2. >6500/uL	Historia clínica
Neutrofilos desenlace	NEUTROFILOS >6500/uL	CUANTITATIVA	CONTINUA	0. <2.000-3500/uL 1. 3500-6000/uL 2. >6500/uL	Historia clínica
Monocitos ingreso	MONOCITOS >600 /uL	CUANTITATIVA	CONTINUA	0. 200-400/uL 1. 400-500 /uL 2. >500/ uL	Historia clínica
Monocitos desenlace	MONOCITOS >600 /uL	CUANTITATIVA	CONTINUA	0. 200-400/uL 1. 400-500 /uL 2. >500/ uL	Historia clínica

Plaquetas ingreso	PLAQUETAS <140 000	CUANTITATIVA	CONTINUA	0. <140 000/mL 1. 150-300/mL 2. >300/mL	Historia clínica
Plaquetas desenlace	PLAQUETAS <140 000	CUANTITATIVA	CONTINUA	0. <140 000/mL 1. 150-300/mL 2. >300/mL	Historia clínica
TP ingreso	PT >14 segundos	CUANTITATIVA	INTERVALO	0. <15 segundos 1. >15 segundos	Historia clínica
TP desenlace	PT >14 segundos	CUANTITATIVA	INTERVALO	0. <15 segundos 1. >15 segundos	Historia clínica
INR ingreso	INR >1	CUANTITATIVA	INTERVALO	0. <1 1. >1	Historia clínica
INR desenlace	INR > 1	CUANTITATIVA	INTERVALO	0. <1 1. >1	Historia clínica

VARIABLES	DEFINICIÓN OPERACIONAL	DIMENSIONES	TIPO	ESCALA	INDICADORES	FUENTE
VARIABLE DEPENDIENTE						
MORTALIDAD	Registro del fallecimiento del paciente en la historia clínica durante el periodo intrahospitalario		Cualitativa	Nominal Dicotómica	0. Si 1. No	Historia clínica

VARIABLES	DEFINICIÓN OPERACIONAL	DIMENSIONES	TIPO	ESCALA	INDICADORES	FUENTE
VARIABLES INTERVINIENTES						
EDAD	Tiempo de años desde el nacimiento registrado en la historia clínica.		Cuantitativa	Discreta	0. 18-29 años 1. 30-59 años 2. >60 años	Historia clínica
SEXO	Condición biológica al nacer.		Cualitativa	Nominal	0. Masculino 1. Femenino	Historia clínica
T° HOSPITALIZACIÓN	Tiempo transcurrido en días, desde el ingreso al hospital hasta el fallecimiento o alta.		Cualitativa	Nominal	0. <7 días 1. 7-14 días 2. >14 días	Historia clínica
T° HOSPITALIZACIÓN UCI	Tiempo transcurrido en días, desde el ingreso a UCI.		Cualitativa	Nominal	0. <7 días 1. 7-14 días 2. >14 días	Historia clínica
COMORBILIDADES	Enfermedades que tiene diagnosticadas el paciente al momento del ingreso al hospital	-Diabetes Mellitus - Hipertensión Arterial - EPOC/ASMA -ICC/Enf. Coronaria -ERC -Obesidad - Dislipidemias	Cualitativa	Nominal	0. Presente 1. No presente	Historia clínica

5.5 Procedimientos y técnicas:

Se acudirá al Hospital II-2 Santa Rosa Piura con una solicitud de permiso para uso de historias clínicas dirigido al director de la institución por parte de la directora de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego. Luego de ello, el trabajo ingresará a revisión por el comité de investigación del hospital, a quienes se les solicitará el permiso correspondiente para la realización del proyecto de investigación.

Se considerarán las historias clínicas de pacientes que murieron por complicaciones directas de COVID19 las cuales se verificaron mediante el certificado de defunción (CIE 10: U07) y pacientes que fueron dados de alta y en su estancia hospitalaria se encuentre el ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos entre marzo a septiembre del 2020. Con la lista de las historias y el permiso correspondiente, se acudirá al área de estadística de dicho nosocomio con la finalidad de acceder a las historias clínicas. Participarán las historias clínicas de pacientes que cumplan con los criterios de selección.

En el proceso de revisión se considerarán los criterios de selección y se aplicara una ficha de recolección de datos que sólo será manipulada por el investigador principal.

Este estudio constará con dos fases de medición:
Primera medición: Se obtendrá la lista de las historias clínicas a realizar el seguimiento, la primera medición a registrar en la ficha de recolección será en el día que se ingrese al paciente con diagnóstico de COVID 19 a UCI con tiempo de enfermedad de 1 semana.
Segunda medición: Se realizará en el día del deceso del paciente o de su alta hospitalaria, de acuerdo a lo indicado en la historia clínica.

Para la recolección de datos se utilizará una hoja de recolección de datos diseñada para tal fin, que concentrará ítems dispuestos en dos partes: Comorbilidades, Biomarcadores hematológicos (Hemoglobina, linfocitos, neutrófilos, monocitos, plaquetas, TP, INR) los cuales han demostrado una fuerte asociación con el pronóstico del paciente.

Posterior a la recolección, se creará una base en un procesador de datos en Excel y se extrapolará al programa estadístico para su análisis.

Programa estadístico a usar: STATA versión 17.0

5.6 Plan de análisis y datos :

Para descripción de cada variable, se usará lo siguiente:

-Las variables cualitativas tales como comorbilidades, sexo, tiempo de hospitalización se analizaron con un sistema de frecuencia de datos y porcentajes. En el caso de los biomarcadores se usaron media y desviación estándar, asimismo se ajustó de forma cualitativa a señalar si existía alteración o no entre ambas mediciones. Para el caso del análisis entre dos o más variables se usó un modelo de regresión logística binomial para la determinación de OR crudos y ajustados.

5.7 Aspectos éticos:

Se consideró el principio de justicia, no maleficencia y beneficencia; asimismo por ser un estudio de investigación en seres humanos, se consideró el envío del proyecto de investigación a comité ética de la Universidad Privada Antenor Orrego para su revisión.

- Justicia: No se hará exclusión de pacientes por raza y sexo.
- No maleficencia: Se respetó la confidencialidad de los datos personales y procedencia será reportada de forma general
- Beneficencia: El beneficio es ayudar a mejorar la dirección en cuanto a exámenes de laboratorio ante sospecha de covid y de esta manera disminuir la mortalidad.

VI. RESULTADOS

Se realizó una revisión de historias clínicas del Hospital Santa Rosa en Piura de los pacientes diagnosticados con neumonía por COVID-19, durante el periodo de marzo a septiembre del 2020, se excluyeron a los pacientes que no cumplieron con los criterios de inclusión por lo que se evaluó un total de 97 pacientes.

En cuanto a la edad, se encontró predominio en cuanto a la edad mayor a 45 años en el grupo de pacientes fallecidos en el que se observó 53 pacientes, con respecto al grupo de sobrevivientes con 13 pacientes. (Tabla 01)

El sexo masculino, sobresalió en los pacientes fallecidos con 71 pacientes (73.96%) mientras que el sexo femenino 25 pacientes (26.04%). (Tabla 01)

También se analizaron diversas comorbilidades como: Diabetes Mellitus que se destacó en el grupo de fallecidos con 39 pacientes, con respecto a los sobrevivientes con 2 pacientes, así mismo se encontró que la hipertensión arterial predominó en el grupo de fallecidos con 33% con respecto a los sobrevivientes con 8%. (Tabla 02)

Por otro lado, otros datos como tiempo hospitalización, tiempo en UCI no se encontró asociación con mortalidad intrahospitalaria. (Tabla 02)

En el grupo de pacientes fallecidos, se encontró que una disminución en los valores de hemoglobina al ingreso se asocia con la mortalidad intrahospitalaria con un valor de $p= 0.054$, por otro lado, otros biomarcadores como monocitos, plaquetas, INR no se asociaron a mortalidad intrahospitalaria (Tabla 03)

Tabla 01. Características personales y clínicas de la población de estudio.

	n	%
Sexo		
Femenino	25	26.04%
Masculino	71	73.96%
Edad		
	53,02	DS 13,81
Tiempo de hospitalización		
	16,5	(RIC 8- 21.5)
Tiempo en UCI Diabetes tipo 2		
No	57	59.38%
Si	39	40.63%
Hipertensión arterial		
No	55	57.29%
Si	41	42.71%
Enfermedad respiratoria		
No	89	92.71%
Si	7	7.29%
Enfermedad cardiovascular		
No	82	85.42%
Si	14	14.58%
Enfermedad renal		
No	83	86.46%
Si	13	13.54%
Dislipidemia		
No	63	65.63%
Si	33	34.38%
Obesidad		
No	61	63.54%
Si	35	36.46%
Otras enfermedades		
No	95	99%
Si	1	1,04%
Muerte intrahospitalaria		
No	21	21.88%
Si	75	78.13%

Tabla 02. Asociación de las características personales y clínicas con la mortalidad intrahospitalaria de los pacientes con COVID-19.

	<u>Muerte Intrahospitalaria</u>		valor p
	si n(%)	no n(%)	
Sexo			
Femenino	20(26.6)	5(23.8)	0.792(*)
Masculino	55(73.3)	16(76.19)	
Edad	53(46-64)	55(40-64)	0.267(++)
Tiempo de hospitalización	19(12-23)	16(8-20)	0.712(++)
Tiempo en UCI	18(9-21)	11(5-17)	0.080(++)
Diabetes tipo 2			
No	38(50.67)	19(90.48)	0.001(+)
Si	37(49.33)	2(9.52)	
Hipertensión arterial			
No	42(56)	13(61.9)	0.629(*)
Si	33(44)	8(38.10)	
Enfermedad respiratoria			
No	69(92)	20(95.24)	0.521(+)
Si	6(8)	1(4.76)	
Enfermedad cardiovascular			
No	62(82.7)	20(95.24)	0.291(+)
Si	13(17.33)	1(4.76)	
Enfermedad renal			
No	63(84)	20(95.24)	0.286(+)
Si	12(16)	1(4.76)	
Dislipidemia			
No	51(68)	12(57.14)	0.354(*)
Si	24(32)	9(42.86)	
Obesidad			
No	49(65.33)	12(57.14)	0.491(*)
Si	26(34.67)	9(42.86)	
Otras enfermedades			
No	74(98.67)	21(100)	1.00(+)
Si	1(1.33)	0(0)	

(*) chi2

(+) exacta de fisher

(++) mediana y rango intercuartílico

Tabla 03. Asociación de la alteración de los biomarcadores hematológicos con la mortalidad intrahospitalaria

	muerte intrahospitalaria		
	muerte	alta	valor p
hemoglobina			
ingreso	12.999	11.848	0.054*
final	10.911	10.543	0.514*
linfocitos			
ingreso	3560.5	1095.5	0.549+
final	3691	965	0.466+
neutrófilos			
ingreso	3702	954	0.459+
final	3785.5	870.5	0.406+
monocitos			
ingreso	3808	848	0.392+
final	3776	880	0.412+
plaquetas			
ingreso	3407	1249	0.646+
final	3694.5	961.5	0.464+
tiempo de protombina			
ingreso	3852	804	0.364+
final	3755.5	900.5	0.425+
inr			
ingreso	3554	1102	0.553+
final	3629	1027	0.505+

(*) ajuste por prueba t para muestras relacionadas

(+) ajuste por prueba wilcoxon para muestras relacionadas

VII. DISCUSIÓN

En el presente estudio se evidencia que la edad media de los pacientes es de 45 años, esto contrasta lo que se evidenció en el estudio de Ruan y colaboradores quienes mencionan que la edad media de los pacientes fallecidos por COVID 19 es de 50+/- 10 años.(21) Además, en nuestro estudio se encuentra incremento de la mortalidad en cuanto a los varones con respecto a mujeres, esto ha sido controversia dentro de la literatura médica, atribuyendo un probable rol hormonal como protector ante la severidad de esta enfermedad. Sin embargo, existen otros factores que juegan un rol importante, los cuales hay que tomar en cuenta al momento de evaluarlos, pues de evidencia que los pacientes del sexo masculino tienen una mayor prevalencia de enfermedades metabólicas que influyen en la mortalidad del COVID-19. (22)

Asimismo, diversos estudios identifican que los pacientes mayores de 45 años, así como aquellos pacientes con comorbilidades tales como diabetes mellitus, tienen mayor probabilidad de fallecer por COVID-19. Es por ello, que en el estudio realizado por Hueda et al en una institución sanitaria del sur del Perú encontró que dentro de los factores de riesgo asociados a mortalidad por COVID19 , la edad > 65 años (HRa: 3.55, IC 95% 1.70 – 7.40, p=0.001) y diabetes mellitus (HR=1.77, IC 95% 1.21-2.57, p=0.004,) relacionados de manera significativa con la mortalidad por COVID-19 (23) concordando con Murrugarra et al, quien realizó un estudio en un Hospital del norte del Perú en el tiempo transcurrido entre marzo a julio del 2020, en donde encuentra que del 46.2% fallecidos, aproximadamente el 1,9% presentaron antecedentes epidemiológicos previos de los cuales 37,5% presentaron comorbilidades, en donde 8.2% era Diabetes Mellitus (p < 0.05), por lo que se relacionó de manera significativa con la mortalidad por COVID19 (24).

Por otro lado, Carreras et al, realizó un estudio retrospectivo en un Hospital de Argentina en donde encontró que la hipertensión arterial era otro factor considerable para la mortalidad en pacientes con COVID-19 (HR=1.51, IC 95% 1.03 - 2.23, p=0.038,). (25).

Al plantear la asociación entre biomarcadores hematológicos alterados y la mortalidad en pacientes con neumonía COVID-19, en donde al evaluar hemoglobina, monocitos, plaquetas como biomarcadores hematológicos de mortalidad, se pudo identificar que una disminución en los valores de hemoglobina al ingreso era considerada como factor de riesgo para dicho desenlace (p= 0.054). En la actualidad no existe un consenso en relación al punto de corte que estaría asociado a mayor mortalidad, sin embargo, la mayoría de estudios revelan un valor de 9.5 mg/dl, es por ello que Zheyang Tao et al, quien al realizó un estudio de tipo observacional retrospectivo en donde se incluyó 222 pacientes en el Hospital Wuhan en donde se observó que 79 pacientes presentaron anemia (26), al igual que en el estudio prospectivo de Masood Faghih Dinevari et al en Irán donde de 1274 pacientes, 615 presentaron anemia (27).

En relación a este biomarcador, Masood Faghih Dinevari et al concluye en su estudio que la anemia se asocia de forma independiente con la mortalidad en pacientes con COVID9 (OR: 1,68; IC del 95%: 1,10; 2,57; P = 0,01) (27) Otro estudio de tipo cohorte retrospectivo realizado por Seung Mi Oh et al, señala que de 723 pacientes con COVID, el 59.8% presentó anemia, lo cual se evidencia como factor de riesgo de mortalidad OR: 1,52, IC 95% [1,01-2,30], p = 0,046. (28)

En relación a plaquetas, el presente estudio revela que la plaquetopenia no se asocia con mortalidad en pacientes con COVID-19 (p=0.46). Sin embargo, estudios como el de Gil Rodrigo et al basados en un estudio en una institución sanitaria argentina en el cual concluye que un valor plaquetario menor a 200 000 era considerado como un factor de riesgo para la ocurrencia de muerte. (OR 3,8; IC95% 1,05 a 13,7; p 0,04).(29)

El presente estudio las variables como INR (0.55), tiempo de protrombina (0.36) tanto al ingreso como al deceso no se asoció significativamente a mortalidad por COVID-19, sin embargo, estudios como el de Lozano Y et al. El cual mediante un estudio realizado a pacientes fallecidos durante estancia hospitalaria concluye que el INR superior a 1.50 ug/L, estos datos demuestran sensibilidad de 86.7% además de especificidad de 82.10% para mortalidad por COVID 19. (PR 1.7; IC 95% 1.25-4.58; p<0.05). (30)

Por otro lado, se pudo identificar en nuestro estudio una variación significativa en cuanto a la linfopenia en relación a los pacientes dados de alta de quienes fallecieron, encontrándose cifras menores en pacientes con alta hospitalaria de quienes fallecieron intrahospitalariamente, sin embargo, en un estudio multicentrico realizado por Soraya , et al sugiere que un factor de riesgo independiente de mortalidad en pacientes graves con COVID-19, informaron de una mayor sensibilidad y especificidad (83%) para predecir la mortalidad. (31)

VIII. CONCLUSIONES

- El rango de edad de los pacientes que presentaron mortalidad intrahospitalaria fue de 30-59 años con una edad promedio de 45 años y en cuanto al sexo hubo predominancia significativa en varones.
- Existe una asociación significativa entre la mortalidad intrahospitalaria y diabetes mellitus, lo que sugiere que estos grupos podrían tener un mayor riesgo y resalta la importancia de considerar esta comorbilidad al evaluar el riesgo y pronóstico de los pacientes con neumonía COVID-19.
- La disminución en los valores de hemoglobina al ingreso se asocia significativamente con un mayor riesgo de mortalidad en pacientes hospitalizados por neumonía COVID-19, destacando su relevancia como predictor de mortalidad en esta población
- Se debe tener en cuenta que existen otras variables intervinientes como las comorbilidades que pudieran influir en el pronóstico de los pacientes.

IX. RECOMENDACIONES

1. Es fundamental considerar la anemia al ingreso como un marcador pronóstico en la mortalidad por COVID-19 , con la finalidad de que los pacientes puedan tener un acceso temprano e ingreso oportuno a cuidados hospitalarios.
2. Se requieren estudios de cohortes prospectivos para la valoración específica de cada biomarcador, debido a que no se valoraron variables intervinientes como estado de conciencia al ingreso hospitalario que podrían ser parte de enfermedades crónicas en descompensación y podrían influir en el pronóstico del paciente.
3. Se requieren estudios que evalúen mortalidad a los 60 y 90 días para establecer el pronóstico del paciente según un seguimiento de biomarcadores.

X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) OMS. Organización Mundial de la Salud. COVID-19: cronología de la actuación de la OMS, 2020 [cited 06 Nov 2020].
- 2) Preguntas y respuestas sobre la enfermedad por coronavirus (COVID-19) [Internet]. [citado 06 de noviembre de 2020].
- 3) World Health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Ginebra: WHO; 2020
- 4) Dale B, Stylianou N. Investigación de la BBC: ¿cuál es la cifra real de muertos por la pandemia de coronavirus? BBC News Mundo [Internet]. 19 de noviembre de 2020 [citado 14 de diciembre de 2020]
- 5) CDC MINSA. Sala Situacional COVID-19 Perú [Internet]. 2020.
- 6) MINSA. Prevención, Diagnóstico y tratamiento de personas afectadas por COVID-19 en el Perú [Internet]. 2020. Disponible en: http://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/04/1052199/rm_193-2020-minsa.pdf
- 7) Huang X, Wei F, Hu L, Wen L, Chen K. Epidemiología y características clínicas de COVID-19. Arch Irán Med. 2020; 23 (4): 268-71.
- 8) Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical characteristics of Coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020;382(18):1708-20.
- 9) Xiang J, Wen J, Yuan X, Xiong S, Zhou X, Liu C, et al. Potential biochemical markers to identify severe cases among COVID-19 patients [Internet]. bioRxiv. 2020 [citado el 20 de diciembre de 2020]. p. 2020.03.19.20034447.
- 10) Zhou B, She J, Wang Y, Ma X. Utility of ferritin, procalcitonin, and C-reactive protein in severe patients with 2019 Novel Coronavirus disease [Internet]. Research Square. 2020 [citado el 20 de diciembre de 2020].
- 11) Ferrari D, Motta A, Strollo M, Banfi G, Locatelli M. Routine blood tests as a potential diagnostic tool for COVID-19 Clin Chem Lab Med. 2020 Jun 25;58(7):1095-1099. DOI: 10.1515/ cclm-2020-0398.
- 12) Bermejo-Martin JF, Almansa R, Menéndez R, Mendez R, Kelvin DJ, Torres A. Lymphopenic community acquired pneumonia as signature of severe COVID-19 infection. J Infect. 2020;80(5):e23-4.

- 13) Rubino S, Kelvin N, Bermejo-Martin JF, Kelvin D. As COVID-19 cases, deaths and fatality rates surge in Italy, underlying causes require investigation. *J Infect Dev Ctries*. 2020;14(3):265-7.
- 14) Ministerio de Salud Documento Técnico para la Atención y Manejo Clínico de Casos de COVID-19. Lima: MINSA; 2020.
- 15) Chen R, Liang W, Jiang M, Guan W, Zhan C, Wang T, et al. Risk factors of fatal outcome in hospitalized subjects with Coronavirus disease 2019 from a nationwide analysis in China. *Chest*. 2020;158(1):97-105.
- 16) Elshazli RM, Toraih EA, Elgaml A, El-Mowafy M, El-Mesery M, Amin MN, et al. Diagnostic and prognostic value of hematological and immunological markers in COVID-19 infection: A meta-analysis of 6320 patients. *PLoS One*. 2020;15(8):e0238160.
- 17) Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020;46(5):846-8.
- 18) Zhang G, Zhang J, Wang B, Zhu X, Wang Q, Qiu S. Analysis of clinical characteristics and laboratory findings of 95 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a retrospective analysis. *Respir Res*. 2020;21(1):74.
- 19) Lozano Ysabel, Palacios Enver V.. Factores asociados a la hospitalización de pacientes con COVID-19 en la Unidad de Cuidados Intensivos de una clínica en 2020. *Horiz. Med*.
- 20) Yao Y, Cao J, Wang Q, Shi Q, Liu K, Luo Z, et al. D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: a case control study. *J Intensive Care*. 2020;8(1):49.
- 21) Tao Z, Xu J, Chen W, Yang Z, Xu X, Liu L, Chen R, Xie J, Liu M, Wu J, Wang H, Liu J. Anemia is associated with severe illness in COVID-19: A retrospective cohort study. *J Med Virol*. 2021 Mar;93(3):1478-1488. doi: 10.1002/jmv.26444. Epub 2020 Nov 10. PMID: 32813298; PMCID: PMC7461220.
- 22) Faghieh Dinevari M, Somi MH, Sadeghi Majd E, Abbasalizad Farhangi M, Nikniaz Z. Anemia predicts poor outcomes of COVID-19 in hospitalized patients: a prospective study in Iran. *BMC Infect Dis*. 2021 Feb

- 10;21(1):170. doi: 10.1186/s12879-021-05868-4. PMID: 33568084; PMCID: PMC7875447.
- 23)** Oh SM, Skendelas JP, Macdonald E, Bergamini M, Goel S, Choi J, Segal KR, Vivek K, Nair S, Leff J. On-admission anemia predicts mortality in COVID-19 patients: A single center, retrospective cohort study. *Am J Emerg Med.* 2021 Mar 29;48:140- 147. doi: 10.1016/j.ajem.2021.03.083. Epub ahead of print. PMID: 33895645; PMCID: PMC8007204.
- 24)** Gil-Rodrigo A, Miró Ò, Piñera P, et al. Analysis of clinical characteristics and outcomes in patients with COVID-19 based on a series of 1000 patients treated in Spanish emergency departments. Evaluación de las características clínicas y evolución de pacientes con COVID-19 a partir de una serie de 1000 32 pacientes atendidos en servicios de urgencias españoles. *Emergencias.* 2020;32(4):233-241.
- 25)** Lozano Ysabel, Palacios Enver V.. Factores asociados a la hospitalización de pacientes con COVID-19 en la Unidad de Cuidados Intensivos de una clínica en 2020. *Horiz. Med*
- 26)** Soraya GV, Ulhaq ZS. Crucial laboratory parameters in COVID-19 diagnosis and prognosis: An updated meta-analysis. *Med Clín (Engl Ed).* 2020;155(4):143-51.
- 27)** Du R-H, Liang L-R, Yang C-Q, Wang W, Cao T-Z, Li M, et al. Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study. *Eur Respir J.* 2020;55(5):2000524.
- 28)** Chilimuri S, Sun H, Alemam A, Mantri N, Shehi E, Tejada J, et al. Predictors of mortality in adults admitted with COVID-19: Retrospective cohort study from New York City. *West J Emerg Med.* 2020;21(4):779-84.
- 29)** Hueda-Zavaleta M, Copaja-Corzo C, Bardales-Silva F, Flores-Palacios R, Barreto-Rocchetti L, Benites-Zapata VA. Factores asociados a la muerte por COVID-19 en pacientes admitidos en un hospital público en Tacna, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica [Internet].* 2021
- 30)** Murrugarra-Suarez S, Lora-Loza M, Cabrejo-Paredes J, Mucha-Hospinal L, Fernandez-Cosavalente H. Factores asociados a mortalidad en pacientes Covid-19 en un Hospital del norte de Perú. *Rev Cuerpo Med HNAAA [Internet].* 2021

31) Carreras M, Dasque C, Stolar M, Parodi MN, Barrios RN, Estramiana Y, et al. Importancia del índice neutrófilo-linfocito en su asociación con mortalidad en pacientes con COVID-19: Experiencia en un centro de salud en Argentina. Rev chilena Infectol [Internet]. 2021

XI. ANEXOS

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

“BIOMARCADORES HEMATOLÓGICOS COMO PREDICTORES DE MORTALIDAD EN NEUMONÍA COVID 19 DEL HOSPITAL II-2 SANTA ROSA-PIURA, 2020”

Edad: _____ años

N° Clínica: # _____

Sexo: M () F ()

T° Hospitalización: GENERAL: _____ UCI: _____

Fecha de ingreso a hospital:

Fecha de ingreso a UCI:

Fecha de fallecimiento

Comorbilidades:

- DM II Presenta() No presenta()
- HTA Presenta() No presenta()
- Enfermedades respiratorias(EPOC/Asma) Presenta() No presenta()
- Enfermedad cardiovascular (ICC/Enf. Coronarias)Presenta() No presenta()
- Enfermedad renal(IRC) Presenta() No presenta()
- Dislipidemia Presenta() No presenta()
- Obesidad Presenta() No presenta()
- Otras, señalar

Biomarcadores hematológicos:

	Ingreso = Fecha :	Desenlace = Fecha :
Anemia		
Linfocitos		
Neutrófilos		
Monocitos		
Plaquetas		
TP		
INR		

Mortalidad intrahospitalaria:

SI () NO ()

Alta hospitalaria:

SI () NO ()