

UNIVERSIDAD NACIONAL DE UCAYALI

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



**“CARACTERÍSTICAS LABORATORIALES Y COVID 19 GRAVE
EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL HOSPITAL II ESSALUD
PUCALLPA DURANTE EL 2020”**

TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE

MÉDICO CIRUJANO

PRESENTADO POR LA BACHILLER:

JHARMINE DANAE RIVERA SÁNCHEZ

PUCALLPA - PERÚ

2022



**ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS PARA OPTAR EL
TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO**

En Pucallpa, a los 01... días del mes de Julio..... del dos mil veintidós, siendo las 14:00.. horas, y de acuerdo al Reglamento de Grados y Títulos de la Universidad Nacional de Ucayali, se reunieron en los ambientes de la Sala de Grados y Títulos de la Universidad Nacional de Ucayali, los miembros del Jurado Calificador de Tesis, para proceder con la evaluación de la tesis denominada **“CARACTERÍSTICAS LABORATORIALES Y COVID 19 GRAVE EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL HOSPITAL II ESSALUD PUCALLPA DURANTE EL 2020”**, elaborado por la Bachiller **JHARMINE DANAE RIVERA SANCHEZ**.

El Jurado Calificador de Tesis está conformado por los siguientes docentes:

M.C. GENARO RICHARD MELENDEZ OROSCO (Presidente)
M.C. Mg. EDILBERTO NUÑEZ CAMPOS (Miembro)
M.C. MONICA AYDE QUIÑONES RUIZ (Miembro).

Finalizado el acto de sustentación, luego de deliberar el Jurado y verificar los calificativos, se obtuvo el siguiente resultado de APROBADO..... por UNANIMIDAD... con el calificativo de QUINCE (15)..... Quedando la sustentante graduado como Médico Cirujano, para que se le expida el **TITULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO**.

Pucallpa, 01 de Julio..... del 2022.

.....
M.C. Genaro Richard Meléndez Orosco
Presidente del Jurado Evaluador

.....
M.C. Mg. Edilberto Nuñez Campos
Miembro del Jurado Evaluador

.....
M.C. Mónica Ayde Quiñones Ruiz
Miembro del Jurado Evaluador



UNIVERSIDAD NACIONAL DE UCAYALI
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA



ESTA TESIS FUE APROBADA POR LOS MIEMBROS DEL JURADO CALIFICADOR DE LA FACULTAD DE MEDICINA HUMANA DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE UCAYALI.

.....
M.C. GENARO RICHARD MELENDEZ OROSCO
Presidente del Jurado Evaluador

.....
M.C. Mg. EDILBERTO NUÑEZ CAMPOS
Miembro del Jurado Evaluador

.....
M.C. MONICA AYDE QUÍÑONES RUIZ
Miembro del Jurado Evaluador

.....
Dr. ARTURO RAFAEL HEREDIA
ASESOR DE TESIS

.....
BACH. JHARMINE DANAE RIVERA SANCHEZ
TESISTA



UNIVERSIDAD NACIONAL DE UCAYALI
VICERRECTORADO DE INVESTIGACION
DIRECCION GENERAL DE PRODUCCION INTELLECTUAL

CONSTANCIA

ORIGINALIDAD DE TRABAJO DE INVESTIGACION SISTEMA ANTIPLAGIO URKUND

N° V/0229-2022

La Dirección de Producción Intelectual, hace constar por la presente, que el Informe Final (Tesis), titulado:

“CARACTERÍSTICAS LABORATORIALES Y COVID 19 GRAVE EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL HOSPITAL II ESSALUD PUCALLPA DURANTE EL 2020”

Cuyo(s) Autor(es) : RIVERA SÁNCHEZ, JHARMINE DANAE
Facultad : MEDICINA HUMANA
Escuela Profesional : MEDICINA HUMANA
Asesor(a) : DR. RAFAEL HEREDIA, ARTURO

Después de realizado el análisis correspondiente en el Sistema Antiplagio URKUND, dicho documento presenta un **porcentaje de similitud de 7%**.

En tal sentido, de acuerdo a los criterios de porcentaje establecidos en el artículo 9 de la DIRECTIVA DE USO DEL SISTEMA ANTIPLAGIO URKUND, el cual indica que no se debe superar el 10%. Se declara, que el trabajo de investigación: SI Contiene un porcentaje aceptable de similitud, por lo que SI se aprueba su originalidad.

En señal de conformidad y verificación se FIRMA Y CODIFICA la presente constancia



FECHA 25/04/2022

Dr. ABRAHAM ERMITANIO HUAMAN ALMIRON
Dirección de Producción Intelectual

AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN DE TESIS

REPOSITORIO DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE UCAYALI

Yo, Sharmine Danae Rivera Sanchez
Autor de la TESIS titulada:
"Características laboratoriales y Covid 19 grave en pacientes
atendidos en el Hospital II ESSALUD Pucallpa durante el 2020".

Sustentada el año: 2022
Con la asesoría de: Mg. Arturo Rafael Heredia
En la Facultad de: Medicina Humana
Carrera Profesional de: Medicina Humana

Autorizo la publicación:

- PARCIAL** Significa que se publicará en el repositorio institucional solo La caratula, la dedicatoria y el resumen de la tesis. Esta opción solo es válida marcar **si su tesis o documento presenta material patentable**, para ello deberá presentar el trámite de CATI y/o INDECOPI cuando se lo solicite la DGPI UNU.
- TOTAL** Significa que todo el contenido de la tesis y/o documento será publicada en el repositorio institucional.

De mi trabajo de investigación en el Repositorio Institucional de la Universidad Nacional de Ucayali (www.repositorio.unu.edu.pe), bajo los siguientes términos:

Primero: Otorgo a la Universidad Nacional de Ucayali **licencia no exclusiva** para reproducir, distribuir, comunicar, transformar (únicamente mediante su traducción a otros idiomas) y poner a disposición del público en general mi tesis (incluido el resumen) a través del Repositorio Institucional de la UNU, en formato digital sin modificar su contenido, en el Perú y en el extranjero; por el tiempo y las veces que considere necesario y libre de remuneraciones.

Segundo: Declaro que la **tesis es una creación de mi autoría** y exclusiva titularidad, por tanto me encuentro facultado a conceder la presente autorización, garantizando que la tesis no infringe derechos de autor de terceras personas, caso contrario, me hago único(a) responsable de investigaciones y observaciones futuras, de acuerdo a lo establecido en el estatuto de la Universidad Nacional de Ucayali y del Ministerio de Educación.

En señal de conformidad firmo la presente autorización.

Fecha: 01 / 07 / 2022

Email: rdanae40@gmail.com

Firma: 

Teléfono: 945943027

DNI: 48045879

PORTADA

1. TÍTULO DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

“CARACTERÍSTICAS LABORATORIALES Y COVID 19 GRAVE EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL HOSPITAL II ESSALUD PUCALLPA DURANTE EL 2020”.

2. ÁREA DE INVESTIGACIÓN

INFECTOLOGÍA Y SALUD PÚBLICA.

3. AUTOR:

Bach. JHARMINE DANAE RIVERA SÁNCHEZ.

4. ASESOR:

MC. Mg. ARTURO RAFAEL HEREDIA.

5. INSTITUCIONES Y PERSONAS COLABORADORAS:

ESSALUD II – PUCALLPA.

6. INSTITUCIÓN QUE FINANCIA:

AUTOFINANCIADO.

DEDICATORIA

A mis seres queridos más cercanos los cuales fueron una gran fuente de motivación para continuar en el camino universitario.

AGRADECIMIENTO

A mis padres, por siempre apoyarme en las decisiones que tomé a lo largo de los años, a la familia Tamani, por su incondicional compañía y amor, a mis queridos docentes de mi alma mater, por sus valiosas enseñanzas.

ÍNDICE

	Pág.
DEDICATORIA.....	vii
AGRADECIMIENTO.....	viii
ÍNDICE.....	ix
ÍNDICE DE TABLAS.....	xi
RESUMEN.....	xiii
ABSTRACT.....	xiv
INTRODUCCIÓN.....	xv
CAPÍTULO I. PROBLEMA.....	1
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	1
1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	4
1.2.1. Problema Principal.....	4
1.3. OBJETIVO DE LA INVESTIGACIÓN.....	4
1.3.1. Objetivo General.....	4
1.3.2. Objetivos Específicos.....	4
1.4. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.....	5
1.4.1. Justificación Social.....	6
1.4.2. Justificación Práctica.....	6
1.4.3. Justificación Metodológica.....	6
CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO.....	7
2.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN.....	7
2.1.1. Investigaciones Internacionales.....	7
2.1.2. Investigaciones Nacionales.....	9
2.1.3. Investigaciones Locales.....	11
2.2. BASES TEÓRICAS.....	11
2.3. HIPÓTESIS.....	38
2.3.1. Hipótesis General.....	38
2.4. VARIABLES DE ESTUDIO.....	39
2.4.1. Variable Independiente.....	39

2.4.2. Variable Dependiente.....	39
2.4.3. Variables Intervinientes.....	39
CAPÍTULO III. METODOLOGÍA.....	40
3.1. TIPO Y NIVEL DE INVESTIGACIÓN.....	40
3.1. ASPECTOS ÉTICOS.....	40
3.2. POBLACIÓN Y MUESTRA.....	40
3.3. INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	41
3.4. PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	41
3.5. TRATAMIENTO DE LOS DATOS.....	41
CAPÍTULO IV. RESULTADOS.....	42
4.1. PRESENTACIÓN DE RESULTADOS.....	42
4.1.1. Análisis Descriptivo.....	43
4.1.2. Análisis Bivariado.....	52
4.2. DISCUSIÓN.....	55
CONCLUSIONES.....	57
RECOMENDACIONES.....	58
REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA.....	59
ANEXO.....	64

ÍNDICE DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Variables del estudio características laboratoriales y COVID 19 Grave en pacientes en el Hospital Essalud II Pucallpa durante el Año 2020.....	43
Tabla 2. Variable cuantitativa edad del estudio características laboratoriales y COVID 19 Grave en pacientes en el Hospital Essalud II Pucallpa durante el año 2020.....	45
Tabla 3. Asociación entre el sexo y los hallazgos laboratoriales del estudio características laboratoriales y COVID 19 Grave en Pacientes en el Hospital Essalud II Pucallpa durante el año 2020.....	46
Tabla 4. Asociación entre la categoría de edad y los hallazgos laboratoriales del estudio características laboratoriales y COVID 19 Grave en pacientes en el Hospital Essalud II Pucallpa durante el año 2020.....	47
Tabla 5. Asociación entre la procedencia y los hallazgos laboratoriales del estudio características laboratoriales y COVID 19 Grave en pacientes en el Hospital Essalud II Pucallpa durante el año 2020.....	48
Tabla 6. Asociación entre la oxigenoterapia y los hallazgos laboratoriales del estudio características laboratoriales y COVID 19 grave en pacientes en el Hospital Essalud II Pucallpa durante el año 2020.....	49
Tabla 7. Asociación entre la estancia hospitalaria y los hallazgos laboratoriales del estudio características laboratoriales y COVID 19 grave en pacientes en el hospital Essalud II Pucallpa durante el año 2020.....	50
Tabla 8. Asociación entre la variable condición del paciente y los hallazgos laboratoriales del estudio características laboratoriales y COVID 19 grave en pacientes en el hospital Essalud II Pucallpa durante el año 2020.....	51

Tabla 9.	Regresión logística entre el sexo y los hallazgos laboratoriales del estudio características laboratoriales y COVID 19 grave en pacientes en el Hospital Essalud II Pucallpa durante el año 2020.....	52
Tabla 10.	Regresión logística entre la categoría edad y los hallazgos laboratoriales del estudio características laboratoriales y COVID 19 grave en pacientes en el Hospital Essalud II Pucallpa durante el año 2020.....	52
Tabla 11.	Regresión logística entre la procedencia y los hallazgos laboratoriales del estudio características laboratoriales y COVID 19 grave en pacientes en el Hospital Essalud II Pucallpa durante el año 2020.....	53
Tabla 12.	Regresión logística entre la procedencia y los hallazgos laboratoriales del estudio características laboratoriales y COVID 19 grave en pacientes en el hospital Essalud II Pucallpa durante el año 2020.....	53
Tabla 13.	Regresión logística entre la estancia hospitalaria y los hallazgos laboratoriales del estudio características laboratoriales y COVID 19 grave en pacientes en el Hospital Essalud II Pucallpa durante el año 2020.....	54
Tabla 14.	Regresión logística entre la gravedad del paciente y los hallazgos laboratoriales del estudio características laboratoriales y COVID 19 grave en pacientes en el Hospital Essalud II Pucallpa durante el año 2020.....	55

RESUMEN

Objetivo: Determinar cuáles son las características laboratoriales asociadas a COVID 19 grave en pacientes atendidos en el Hospital II Essalud Pucallpa durante el 2020. **Materiales y métodos:** se utilizó una población de 110 pacientes atendidos en el hospital Essalud II – Pucallpa. Es un estudio de tipo transversal, retrospectivo, no experimental, analítico. **Resultados:** la población más representativa se dio en el sexo masculino con un 54%. Existen factores como la edad, oxigenoterapia y condición del paciente que se asociaron a la presencia de marcadores inflamatorios alterados de los pacientes con diagnóstico de COVID 19 (valor $p < 0.001$). A eso se debe agregar que las variables sexo, procedencia y estancia no mostraron asociación significativa con la presencia de marcadores inflamatorios elevados. **Conclusión:** existen variables de tipo epidemiológico y clínico que se asociaron a la presencia de marcadores inflamatorios elevados en los pacientes con diagnóstico de COVID 19.

Palabras clave: Covid 19, edad, sexo, oxigenoterapia, estancia hospitalaria, procedencia.

ABSTRACT

Objective: To determine the laboratory characteristics associated with severe COVID 19 in patients treated at Hospital II Essalud Pucallpa during 2020. Materials and methods: A population of 110 patients treated at Hospital Essalud II - Pucallpa was used. It is a cross-sectional, retrospective, non-experimental, analytical study. Results: the most representative population was male with 54%. There are factors such as age, oxygen therapy and patient condition that were associated with the presence of altered inflammatory markers in patients diagnosed with COVID-19 (p value <0.001). To this it must be added that the variables sex, origin and stay did not show a significant association with the presence of elevated inflammatory markers. Conclusion: there are epidemiological and clinical variables that were associated with the presence of elevated inflammatory markers in patients diagnosed with COVID 19.

Keywords: Covid 19, age, sex, oxygen therapy, hospital stay, origin.

INTRODUCCIÓN

Coronavirus es una gran familia de virus conocidos por causar enfermedades que van desde un resfriado común hasta manifestaciones clínicas más severas como las observadas en el Síndrome respiratorio por el coronavirus de Oriente Medio (MERS) y el Síndrome respiratorio agudo grave (SARS).

La OMS está colaborando estrechamente con expertos mundiales, gobiernos y asociados para ampliar rápidamente los conocimientos científicos sobre este nuevo virus, rastrear su propagación, virulencia, asesorar a los países y las personas sobre las medidas para proteger la salud y prevenir la propagación del brote.

Ucayali es una región Amazónica afectada gravemente por el COVID 19, más de 36 mil casos y 1192 muertos según la DIRESA y estamos iniciando una segunda ola con algunas variantes del virus por ello es necesario investigar para validar los parámetros necesarios en el monitoreo y manejo de los pacientes.

CAPÍTULO I. PROBLEMA

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Desde fines del 2019 una pandemia sin precedentes azota nuestro planeta, se trata de una neumonía grave y síndrome de distres respiratorio que inicia en Wuhan, China y se ha extendido rápidamente por todo el mundo causando millones de contagiados y más de un millón de muertos (1). Hasta el 31 de enero del 2021, se contabiliza 103 millones de casos y 2.22 millones de personas fallecidas; en relación al número de casos: USA 25.7 millones. India 10.6 millones, Brasil 8.8 millones, Rusia 3.7 millones, Reino Unido 3.6 millones, Francia 3 millones, España 2.6 millones, Italia 2.47 millones, Turquía 2.43, Alemania 2.15, Colombia 2.01, Argentina 1.86, México 1.76, Sudáfrica 1.41, Irán 1.37, Ucrania 1.19, Perú 1.09 millones de personas infectadas y Uruguay solo 37 633 casos de personas infectadas por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2. En relación a los muertos USA ocupa el primer lugar con 362 123 muertes, Brasil 196 591, India 149 886, México 127 757, Italia 75 680, Reino Unido 75 431, Francia 65 415, Rusia 59 506, Irán 55 650, España 51 078, Colombia 44 187, Argentina 43 634, Perú 37 873, Alemania 35 632, Sudáfrica 30 011 y Uruguay solo 211 fallecidos por el nuevo coronavirus (2).

Se considera que la inflamación juega un papel protagónico en la fisiopatología de enfermedades consideradas no inflamatorias, como el cáncer o la aterosclerosis. Los hemogramas se realiza a casi todos los pacientes que acuden a un Hospital, la determinación de leucocitos circulantes de sangre periférica es un método barato y sencillo, de disponibilidad generalizada e inmediata, que permite evaluar la presencia de inflamación. Entre los diversos parámetros leucocitarios, el cociente entre el número absoluto de neutrófilos y el número absoluto de linfocitos (índice neutrófilo/linfocito [INL]) se asocia de forma significativa a los niveles de citocinas que favorecen la inflamación y con el desarrollo y progresión de las enfermedades cardiovasculares. Este parámetro ha demostrado ser un marcador inflamatorio con

alto poder predictivo de fallecimiento, infarto agudo de miocardio o severidad de enfermedad coronaria. Además, diversos estudios han investigado la relación del INL con la diabetes mellitus, la resistencia a la insulina evaluada mediante el Homoeostasis Model Assessment of Insuline Resistance (HOMA-IR), la hipertensión arterial, la obesidad, la hiperlipidemia, el estilo de vida y la disfunción endotelial (3). También las pruebas de hematología clínica y la velocidad de sedimentación globular (VSG) se han utilizado como marcadores de evolución clínica en pacientes con la COVID-19 (4).

El hallazgo de varios marcadores biológicos alterados en pacientes con la COVID 19 de evolución grave, apoyan el desbalance inmune con potenciación de la respuesta inflamatoria en detrimento de la respuesta inmune celular específica, es decir, un desbalance a predominio del patrón TH17 y disminución de Th1 y Th2. En pacientes graves están significativamente elevados las citoquinas inflamatorias y biomarcadores, como la interleucina IL-2, IL-6, IL-7, factor estimulante de colonias de granulocitos, la proteína inflamatoria de macrófagos 1- α , el factor de necrosis tumoral- α , la proteína C reactiva, la ferritina, el dímero D, troponina y péptido natriuretico de tipo B N-terminal pro (NT-proBNP); por lo que se han convertido de gran utilidad para el diagnóstico y pronóstico del paciente con la COVID-19. De gran interés han sido los valores elevados de ferritina (valores normales entre 30 y 300 mg/L en hombres y entre 15 y 200 mg/L en mujeres), proteína pleiotrópica relacionada no sólo al metabolismo del hierro, sino también como reguladora de la inmunidad, mediadora de la inflamación y de la disfunción microcirculatoria, producida por hepatocitos, macrófagos y células de Kupffer. Estudios previos demostraron la existencia de complejos mecanismos de retroalimentación entre la ferritina y citoquinas para el control de mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios: citoquinas pueden inducir la expresión de ferritina y ésta tiene función dual, al poder inducir la expresión de dos tipos antagónicos de citoquinas, las pro y las antiinflamatorias; el efecto depende probablemente de las activaciones de diferentes vías, receptoras y efectoras, según el contexto. Esta idea se basa en la hipótesis de que, para ser patogénico, los niveles de ferritina requieren de un segundo

estímulo, como un proceso infeccioso agudo o predisposición genética para su activación (5)(6).

Los niveles de ferritina en sangre se incrementan en procesos inflamatorios agudos, por lo cual se considera un reactante de fase aguda que no se ha considerado como parte de los procesos fisiopatológicos y marcador en el enfermo grave. Existen diversas enfermedades que cursan con niveles de ferritina elevados que comparten diferentes características y que se han incluido en el síndrome hiperferritinémico (SH). En la presente investigación intentamos encontrar su relación con COVID 19. La ferritina es una proteína de almacenamiento tisular de hierro con un peso molecular superior a 440,000 Dalton. La ferritina, además de fijar y almacenar el hierro de una forma biológicamente disponible para procesos celulares vitales, protege a las proteínas, lípidos y al ADN de la toxicidad de este elemento metálico. La ferritina también juega un papel importante en otras condiciones como la inflamatoria, neurodegenerativa y en enfermedades malignas (7)(8).

Acompañando a la actividad de los macrófagos descontrolada, se encuentra en estos pacientes una activación patológica de la trombina, por lo que se observan múltiples episodios tromboticos que van desde isquemia periférica, tromboembolismo pulmonar, hasta coagulación intravascular diseminada (CID). Estas complicaciones fueron la causa de muerte en muchos de estos enfermos. El parámetro de laboratorio más apropiado para reconocer este estado trombofilico es el Dímero D elevado. Por lo cual sugerimos su medición en todos los pacientes correspondientes al escenario 2 propuesto por el Ministerio de Salud Paciente con infección confirmada de COVID-19 con síntomas respiratorios que presente uno o más de los siguientes criterios: Dímero D > 1 000 ng/mL, Ferritina > 500 ng/mL, Disnea de rápida progresión, Hipoxemia refractaria, Fenómenos trombóticos (9)(10)(11).

Ucayali es una región Amazónica afectada gravemente por el COVID 19, más de 36 mil casos y 1192 muertos según la DIRESA y estamos iniciando una segunda ola con algunas variantes del virus por ello es necesario investigar para validar los parámetros necesarios en el monitoreo y manejo de los pacientes.

1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.2.1. Problema Principal

- ¿Cuáles son las características laboratoriales asociadas a COVID 19 grave en pacientes atendidos en el Hospital II Essalud Pucallpa durante el 2020?

1.3. OBJETIVO GENERAL Y ESPECÍFICOS

1.3.1. Objetivo General

- Determinar las características laboratoriales asociadas a COVID 19 grave en pacientes atendidos en el Hospital II Essalud Pucallpa durante el 2020.

1.3.2. Objetivos Específicos

- Determinar la frecuencia de las características laboratoriales asociadas a COVID 19 leve en pacientes atendidos en el Hospital II Essalud Pucallpa durante el 2020.
- Determinar la frecuencia de las características laboratoriales asociadas a COVID 19 grave en pacientes atendidos en el Hospital II Essalud Pucallpa durante el 2020.
- Determinar las características sociodemográficas como: la edad, sexo y zona de procedencia de los pacientes diagnosticados con COVID 19.
- Determinar la relación entre las características laboratoriales y COVID 19 grave en pacientes atendidos en el Hospital II Essalud Pucallpa durante el 2020.

1.4. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

La crisis provocada por la pandemia del COVID-19 ha demostrado los grandes desafíos que tenemos como sociedades, para enfrentar los grandes problemas de salud por la precariedad y segmentación de nuestro sistema de salud, también esta crisis se ven más afectadas las mujeres por el aumento de desempleo, la pobreza y la sobrecarga de cuidados no remunerados, esta pandemia también tiene impacto en la salud mental de la población en general, incrementando los sentimientos de soledad, miedo, síntomas de ansiedad, depresión y estrés. Estudios recientes, han examinado los efectos de la COVID-19 en la salud mental de personas diagnosticadas con la enfermedad y sus familiares; con trastornos mentales pre-existentes y aquellos vulnerables a estresores biológicos y psicosociales; así como personas sobre expuestas a las noticias de la COVID-19 (12).

Desde mediados de marzo, la mayoría de las economías de Latinoamérica adoptaron medidas para contener el avance del coronavirus. Como consecuencia, los países sufrieron un gran impacto en su actividad productiva. El PBI peruano se contrajo en 30% durante el segundo trimestre del año, por encima de las caídas registradas en las demás economías de la región. En concreto, el mes de mayor impacto fue abril, en el que la economía del país se contrajo en 39.9%, mayor a las caídas registradas en Argentina (-25.5%), Colombia (-20.2%), México (-19.9%), Brasil (14.3%) y Chile (-14.2%). En línea con la fuerte contracción económica, el empleo en el país se redujo en 39.5% a nivel nacional, en el trimestre abril-junio. Mientras tanto, la contracción de la PEA ocupada en Chile, Colombia y Argentina bordeaba el 20% en el mismo periodo. Por su parte, la caída del empleo en Brasil fue menor (-10.7%). Para atenuar el impacto del COVID-19 en la economía peruana, se dieron paso a las etapas de reactivación económica. Por ello el estudio de pruebas de laboratorio tiene impacto importante en el diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno de esta enfermedad.

1.4.1. Justificación Social

La pandemia del COVID 19 ha ocasionado problemas serios a la sociedad en la esfera de la salud, afectando diversos órganos y sistemas, problemas de salud mental y problemas económicos, por ello analizar las pruebas de laboratorio y su utilidad para discriminar los casos graves tiene mucha utilidad en el tamizaje, en el manejo de casos y en el pronóstico de los pacientes. Por ello el impacto en la sociedad es importante en la tranquilidad familiar y el aspecto económico al elegir las pruebas de mayor utilidad, evitando el gasto en pruebas de laboratorio que no aportan información fundamental en las decisiones que se tomen con estos pacientes.

1.4.2. Justificación Práctica

El Hospital II Essalud Pucallpa es uno de los Hospitales de referencia de la Región Ucayali y por ende una de las instituciones que más casos de COVID 19 viene atendiendo, por ello cuenta con sistemas de registro de pruebas de laboratorio de pacientes que se atendieron en Hospitalización y áreas de cuidados intensivos y se puede acceder con las autorizaciones respectivas para poder analizarlas y tomar decisiones efectivas y eficientes en el manejo de los pacientes.

1.4.3. Justificación Metodológica

Al tratarse de un estudio correlacional, retrospectivo y transversal es muy factible de realizar, sobre todo si se trata de investigación básica que marca el inicio de una línea de investigación que nos permitirá en el futuro solucionar este flagelo como es el COVID 19.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

2.1.1. Investigaciones Internacionales

Basbus et al. (1) (Argentina – 2020). En su trabajo titulado; índice neutrófilo-linfocito como factor pronóstico de COVID -19. En diciembre de 2019 un nuevo coronavirus se identificó como causa de un brote de neumonía y distrés respiratorio en Wuhan, China. En marzo de 2020 fue declarado pandemia. Resulta importante conocer predictores de mala evolución para optimizar estrategias de cuidados. El índice neutrófilo-linfocito (INL) constituye un novedoso marcador pronóstico en enfermedades cardiovasculares, oncológicas e infecciosas. Este trabajo analiza su valor pronóstico en COVID-19. Se evaluó una cohorte retrospectiva de 131 pacientes con COVID-19 confirmado, entre marzo y mayo de 2020. Se analizaron las características basales de la población, la asociación del $INL \geq 3$ con COVID-19 grave y la tasa de mortalidad de la enfermedad. La mediana de edad fue de 52 años, 54% fueron hombres. En 21 pacientes se encontraron criterios de gravedad, 9 de ellos requirieron ventilación mecánica. Presentó $INL \geq 3$ el 81% (18/21) de los pacientes graves y el 33% (36/110) de los pacientes leves (OR = 8.74. IC del 95%: 2.74-27.86; $p < 0.001$). La edad y la hipertensión se asociaron con enfermedad grave. La mortalidad observada en la cohorte fue del 7% (9). En 7 de los 9 pacientes fallecidos se observó un $INL \geq 3$ ($p = 0.03$). El INL, en conjunto con otros predictores, podría usarse como un marcador pronóstico temprano dada la alta accesibilidad y el bajo costo de la prueba.

Concha et al. (16) (Chile – 2020). En su trabajo titulado: Diagnóstico y tratamiento de pacientes COVID-19 en Urgencia Pediátrica. Guía para esta pandemia. Refiere que: RT-PCR para CoV-2: Si el médico determina que el paciente es sospechoso de COVID-19 el personal de enfermería tomará el examen de RT-PCR para virus CoV-

2 a través de un hisopado nasofaríngeo, con precauciones aún mayores que las descritas anteriormente, considerando que tendrá contacto con secreciones del paciente: precauciones de contacto y respiratorio con mascarilla N95 (filtro de alta eficiencia), gafas o antiparras, delantal desechable y guantes. La toma de muestra del hisopado nasofaríngeo puede enviarse al Instituto de Salud Pública (ISP) con formulario ad/hoc con doble caja de protección o en los centros privados que cuentan con el examen certificado por el ISP, se toma éste. El resultado del examen estará en 1-2 días y se avisará si sale positivo. Se describe una sensibilidad de RT-PCR para CoV2 cercana al 80%. Exámenes de sangre: Se justifican en caso de pacientes que se hospitalizan, calificados como graves (neumonía con requerimientos de oxígeno), en pacientes con patología de base que puedan descompensarse a consecuencia de la infección. Para ellos, bastaría un hemograma completo, electrolitos plasmáticos, deshidrogenasa láctica, creatinina y nitrógeno ureico, procalcitonina si se sospecha sobreinfección bacteriana. Para los enfermos críticos, se debe agregar gases venosos, ferritina, dímero-D, creatin kinasa total y miocárdica, troponinas, y eventualmente procalcitonina.

Franco-Paredes Carlos, et al. (17) (México – 2020). En su trabajo titulado: Síndrome agudo respiratorio severo: un panorama mundial de la epidemia. Refiere que: En estudios de laboratorio, en fases tempranas, se puede encontrar una disminución significativa en la cuenta total de linfocitos, mientras que la cuenta total leucocitaria es normal o se encuentra disminuida. Coincidiendo con el pico de la fase de síntomas respiratorios, aproximadamente 50% de los pacientes desarrollan leucopenia y trombocitopenia (plaquetas entre 50 000 y 150 000/ l. Existe también elevación de los niveles de creatinin-fosfoquinasa y de transaminasas hepáticas (dos a seis veces del límite superior normal).

2.1.2. Investigaciones Nacionales

Culquichicón Carlos, et al (13) (Lima – 2020). En su trabajo titulado: Factores de riesgo asociados a infección severa y muerte por neumonía de coronavirus-19 en pacientes del seguro social de salud. Refiere que: en Diciembre 12 del 2019, la Comisión Municipal de Salud de Wuhan-China, hizo reportó 27 casos de neumonía viral, de los cuales 7 estaban en condiciones críticas. Estos casos de neumonía identificaron como etiología un patógeno zoonótico emergente de alta transmisibilidad en humanos (virus SARS-CoV-2) y que produjo la enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19). Los síntomas asociados a esta neumonía viral son fiebre (83-98%), tos (76-82%), disnea (31-55%) y dificultad respiratoria (17-29%), adicionalmente a hallazgos radiográficos en pacientes con neumonía grave. La presentación clínica tuvo alta semejanza con la el cuadro clínico causada por los coronavirus respiratorios del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV - 2) y del Coronavirus del Síndrome Respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV). Entre dichos hallazgos se ha descrito en tomografías de pulmón opacidades en vidrio esmerilado, patrones mixtos con imágenes de consolidación, agrandamiento vascular de la lesión pulmonar y bronquiectasias de tracción [8]. Durante las primeras semanas del 2020, se propagó la transmisión del COVID-19, alcanzando una letalidad estimada entre 2-3%, con un 10% de presentación de manifestaciones clínicas graves.

Llaque Patricia (14) (Lima – 2020). En su artículo titulado: Infección por el nuevo coronavirus 2019 en niños. Refiere que: La enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19) es poco frecuente en niños y su salud se ve poco comprometida en la mayoría de casos. La presentación clínica más común es tos, fiebre y eritema faríngeo, los casos graves suelen presentarse con taquipnea. El curso de la enfermedad es de una a dos semanas. Los hallazgos de laboratorio son inespecíficos, entre ellos, linfopenia, elevación de la proteína C reactiva y la procalcitonina. En fases iniciales, la radiografía torácica es usualmente normal, y los hallazgos tomográficos más comunes son consolidaciones con signo del halo, vidrio

esmerilado y nódulos pequeños, que afectan principalmente las zonas subpleurales. El manejo es sintomático y, en los casos graves, debe estar enfocado a brindar soporte respiratorio. Se recomienda que la manipulación de las secreciones respiratorias sea limitada y que se tengan las mismas precauciones para evitar contaminación que en pacientes adultos.

Escobar Gerson, et al. (15) (Lima – 2020). En su trabajo titulado: Características clínico epidemiológicas de pacientes fallecidos por covid-19 en un Hospital Nacional de Lima, Perú. Refiere que: La pandemia debida a enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) ha producido más de 70 mil muertes en el mundo. Objetivo: Describir las características de pacientes fallecidos por COVID-19 en un hospital terciario. Métodos: Estudio descriptivo realizado en el servicio de emergencia del hospital Rebagliati Lima-Perú, que incluye los pacientes fallecidos con resultado positivo a infección por SARS-CoV-2 mediante RT-PCR hasta el 4 de abril de 2020. Se revisó la historia clínica y registros hospitalarios buscando variables sociodemográficas, antecedentes, manifestaciones clínicas, radiológicas, tratamiento y evolución. Resultados: Se identificaron 14 casos, 78,6% de sexo masculino, edad promedio 73,4 años (rango 26 a 97). Adquirieron la infección en el exterior del país el 21,4% de casos. Se encontró factores de riesgo en 92,9% de pacientes (más frecuentes adulto mayor, hipertensión arterial y obesidad). Los síntomas más frecuentes fueron disnea, fiebre y tos, con tiempo de enfermedad 8 días (+/- 3,0); los signos polipnea y estertores respiratorios. Los hallazgos de laboratorio más frecuentes fueron proteína C reactiva elevada (promedio 22 mg/dL) e hipoxemia. La presentación radiológica predominante fue infiltrado pulmonar intersticial bilateral en vidrio esmerilado. Ingresaron a ventilación mecánica 78,6% (11 de 14 casos); recibió azitromicina 71,4%, hidroxiquina 64,3% y antibióticos de amplio espectro 57,1% de los casos; con estancia hospitalaria de 4,7 días (+/-2,4). Conclusión: Los fallecidos por COVID-19 presentaron neumonía grave bilateral, más frecuentes en varones, con factores de riesgo (adulto mayor, hipertensión arterial y obesidad), con alta necesidad de asistencia ventilatoria.

2.1.3. Investigaciones Locales

No se encontraron antecedentes en relación con las variables mencionadas dentro del estudio. Por tal motivo, es conveniente realizar el presente estudio para poder integrar información actual y novedosa en relación con las variables en mención.

2.2. BASES TEÓRICAS

Aspectos Generales

La causa de la COVID-19 es un coronavirus de reciente aparición, denominado SRAS-CoV-2, que se identificó por vez primera en Wuhan (China) en diciembre de 2019. Su secuenciación genética indica que se trata de un betacoronavirus estrechamente relacionado con el causante del síndrome respiratorio agudo severo (SRAS-CoV). Por definición, un caso sintomático de COVID-19 es el que presenta signos y síntomas que sugieren la presencia de COVID-19.

Por transmisión sintomática se entiende la transmisión del SRAS-CoV-2 a partir de personas con síntomas. La epidemiología y los estudios virológicos indican que la transmisión se produce principalmente a partir de personas sintomáticas, sea por contacto cercano a través de gotículas respiratorias, sea por contacto directo con personas infectadas o por contacto con superficies y objetos contaminados. Los estudios clínicos y virológicos en los que se han obtenido repetidamente muestras biológicas de casos confirmados demuestran que la mayor liberación del SRAS-CoV-2 por las vías respiratorias superiores (VRS: nariz y garganta) ocurre al principio de la enfermedad, en los tres primeros días siguientes a la aparición de los síntomas. El periodo de incubación —tiempo transcurrido entre la exposición al virus (momento de la infección) y la aparición de los síntomas— de la COVID-19 es de cinco a seis días por término medio, pero puede llegar hasta 14 días. Durante este periodo

«presintomático» algunas personas infectadas pueden ser contagiosas desde uno a tres días antes de la aparición de los síntomas. Es importante saber que en la transmisión presintomática el virus también se propaga a través de gotículas infecciosas o por contacto directo o indirecto con líquidos corporales de personas infectadas. Los casos asintomáticos son aquellos que no presentan síntomas pese a estar infectados por el SRAS-CoV-2. (16)(17) aunque la mayoría de las personas con COVID-19 solo padecen enfermedad leve (40%) o moderada (40%), aproximadamente un 15% presenta enfermedad grave que requiere oxigenoterapia, y un 5% enfermedad crítica con complicaciones tales como insuficiencia respiratoria, SDRA, septicemia y choque séptico, tromboembolias o insuficiencia multiorgánica, en particular lesiones renales y cardíacas agudas. Como factores de riesgo de enfermedad grave y muerte se han citado la edad avanzada, el tabaquismo y las enfermedades no transmisibles subyacentes, como diabetes, hipertensión, cardiopatías, neumopatías crónicas y cáncer. Los análisis multivariados han confirmado que la edad avanzada, las puntuaciones altas en la escala de evaluación secuencial de la insuficiencia orgánica (SOFA) y las concentraciones de dímero D > 1 µg/l en el momento del ingreso se asocian a una mayor mortalidad. En ese mismo estudio también se observó que en los supervivientes se detecta RNA del virus durante una mediana de 20,0 días (intervalo intercuartílico: 17,0 a 24,0), y que en los no supervivientes el RNA es detectable hasta la muerte. La mayor duración de la detección de RNA del virus observada en supervivientes ha sido de 37 días.

La COVID-19 se asocia a manifestaciones mentales y neurológicas, tales como síndrome confusional agudo (delirio), encefalopatía, agitación, accidentes cerebrovasculares, meningoencefalitis, pérdida del olfato o del gusto, ansiedad, depresión y problemas de sueño. En muchos casos se han descrito manifestaciones neurológicas incluso sin síntomas respiratorios. La ansiedad y la depresión parecen ser frecuentes en personas hospitalizadas por COVID-19. En una cohorte de pacientes hospitalizados de Wuhan (China), más del 34% tenían síntomas de ansiedad, y el 28% síntomas de depresión. En una serie observacional de Francia, el 65% de los casos de COVID-19 ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI)

presentaban signos de confusión y el 69% tenía agitación. El síndrome confusional agudo, en particular, se ha asociado a un aumento del riesgo de muerte en el contexto de la COVID-19. Además, se han observado problemas relacionados con enfermedades cerebrovasculares agudas (incluidos los accidentes cerebrovasculares isquémicos y hemorrágicos) en múltiples series de casos de China, Francia, los Países Bajos y los Estados Unidos de América. También se han descrito casos de síndrome de Guillain-Barré y de meningoencefalitis en personas con COVID-19. (18)(19).

Historia de los Coronavirus

Los primeros coronavirus de procedencia humana se identificaron en la década de los 60. En el curso de un estudio sobre virus respiratorios realizado en Inglaterra en 1960, se recogió de un muchacho con resfriado una muestra, denominada B814, que contenía un virus capaz de conservar su infectividad en voluntarios a lo largo de pases sucesivos en cultivos de tráquea humana (cultivo de órganos), pero que no se replicaba de forma detectable en cultivos de células He La, fibroblastos humanos y células de riñón humanas y de primates, lo que lo distinguía de los virus respiratorios conocidos en la época, como adenovirus, virus de la gripe, rinovirus y otros.

Por esos mismos años, se aislaron en Chicago, también de muestras de resfriado común, cinco virus serológicamente diferenciables de los virus respiratorios conocidos. Nuevas cepas similares fueron caracterizadas en los años siguientes, y se les adjudicaron las siglas OC en alusión a su dificultad para replicarse en cultivos celulares, lo que obligaba al uso de cultivos de órganos (OC = "organ culture") para su aislamiento y propagación in vitro. En 1968, un grupo de virólogos reconocieron que estas cepas y otras aisladas de animales debían constituir un grupo distinguible del de los myxo virus (en el que figuraba el virus de la gripe, y en el que habían sido incluidos inicialmente), y propusieron el nombre de coronavirus, en consideración al aspecto de los viriones, rodeados por una capa de proyecciones redondeadas. Esta sugerencia fue recogida en el primer informe de la Comisión Internacional para la

taxonomía de virus (ICTV), aparecido en 1971, que incluyó el género Coronavirus, y posteriormente en su tercer informe, de 1975, se estableció la familia Corona viridae; las cepas humanas se reunieron en la especie “Human respiratory coronavirus”, que a partir de 1976 (informe N° 4) y hasta 1991 (informe N° 13) pasó a denominarse “Human coronavirus”. El informe de 1995 (N° 14) reconoció dos especies humanas, estableciendo como prototipos las cepas 229E y OC43. El informe de 1996 (N° 15) creó el orden Nidovirales, en el que se ubicó la familia Corona viridae, con una docena de especies, entre ellas las dos humanas reseñadas. Hasta la aparición del “Síndrome respiratorio agudo grave” (SARS, de “Severe acute respiratory syndrome”) en la provincia de Guangdong (China) en noviembre de 2002, las cepas humanas se consideraban causantes, mayoritariamente, de infecciones agudas leves del tracto respiratorio superior, es decir, formaban parte del heterogéneo conjunto de virus responsables del resfriado común; en pocos casos, se asociaron a otras manifestaciones clínicas, como otitis media en niños y neumonías, generalmente de buena evolución. El virus responsable del SARS fue incluido como especie del género Coronavirus en el informe 22 del ICTV, aparecido en 2004. En el informe del año siguiente (N° 23) figuraba una nueva especie humana, “Human enteric coronavirus”, que se mantuvo hasta 2009; a semejanza de otros coronavirus que causan enteritis y diarrea en aves y mamíferos, se postuló que algunas enteritis humanas tendrían el mismo origen. En efecto, en heces de algunos enfermos de enteritis se han visualizado, mediante microscopía electrónica, viriones con estructura similar a la de los coronavirus, las cuales se designaron con las siglas CVLP (“coronavirus-like particles”), pero también se han observado en heces de individuos sanos; por otra parte, es posible la confusión con Torovirus, cuya morfología es similar, y que es un reconocido agente de gastroenteritis en humanos. Actualmente, parece dudoso que existan coronavirus causantes de enteritis en humanos, lo que justifica que la supuesta especie fuese desestimada (esto no excluye que los coronavirus respiratorios humanos pueden ocasionar síntomas intestinales). En el informe 25, de 2009, se establecieron tres géneros, Alpha corona virus, Beta corona virus y Gamma corona virus; las especies humanas cuyas cepas tipo son 229E y NL63 se situaron en Alpha corona virus, y las especies HKU1 y SARS en Beta corona virus. El informe

26 de 2011 creó el género Delta corona virus, que al igual que Gamma coronavirus solo alberga especies patógenas de animales. El siguiente hecho relevante fue el reconocimiento de una nueva especie humana, responsable del Síndrome respiratorio de Oriente medio (MERS, "Middle East respiratory syndrome"). Los primeros casos de MERS fueron pacientes con neumonía grave, ocurridos en 2012 en Arabia Saudí y Jordania; el nuevo coronavirus se incluyó en el género Beta corona virus en 2015 (informe 30 del ICTV) (20)(21)(22)(23)(24).

Hasta finales de 2019, se reconocían seis especies de coronavirus responsables de infecciones en humanos. Las especies tipificadas por las cepas HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 y HCoV-HKU1 (HCoV son las siglas de "human coronavirus"), causantes de resfriados y rara vez de infecciones, y las emergentes SARS-CoV y MERS-CoV, con gran capacidad para causar infecciones del tracto respiratorio inferior, incluyendo neumonía atípica grave que puede evolucionar a insuficiencia respiratoria y síndrome respiratorio agudo potencialmente mortal.

La pandemia de SARS iniciada a finales de 2002 se extendió a 29 países y el registro de la OMS de 1 de noviembre de 2002 a 31 de julio de 2003 contabilizó 8096 casos, con 774 fallecimientos (9,6%); un esfuerzo global de contención consiguió detenerla¹⁰. Los registros de la OMS sobre los casos MERS, iniciados en septiembre de 2012, recogían a final de enero de 2020 un total de 2519, con 866 fallecimientos, lo que supone un 34,4%; desde su inicio la enfermedad se ha extendido por los países de Oriente Medio, además de casos registrados en China, Tailandia, Inglaterra y Estados Unidos. Tanto el SARS como el MERS han mostrado mayor gravedad en personas mayores que padezcan comorbilidades como diabetes no compensada, cardiopatías o hipertensión; pero la capacidad de diseminación de SARS fue claramente superior a la mostrada hasta ahora por MERS. Las diferencias entre ambos virus se explican porque, aunque incluidos en el mismo género, pertenecen a linajes filogenéticos distintos. Los receptores celulares que utilizan son ectopeptidasas, pero mientras SARS-CoV se une a la enzima convertidora de angiotensina 2, MERS-CoV utiliza la dipeptidil-peptidasa 4 (DPP4). Es interesante

señalar que DPP4 es escasa en las células del tracto respiratorio superior, lo que puede explicar la limitada capacidad de MERS-CoV para la transmisión de humano a humano⁹. La diferencia de receptores determina que SARS-CoV infecte a los neumocitos tipo I, mientras MERS-CoV infecta los neumocitos tipo II y las células bronquiales no ciliadas. La replicación de MERS-CoV en células in vitro es más rápida y sus efectos citopáticos aparecen antes que los de SARS-CoV; MERS-CoV induce una respuesta inflamatoria más potente y muestra mayor capacidad para evadir las defensas de la inmunidad innata que SARS-CoV, factores todos que deben relacionarse con las mayores tasas de mortalidad de MERS (25)(26)(27).

En diciembre de 2019 se registró en la populosa ciudad de Wuhan, capital de la provincia China de Hubei, un brote de neumonía de causa desconocida: la Comisión Municipal de Salud de Wuhan reportó un total de 27 casos, de los que siete se encontraban graves, con un cuadro clínico caracterizado sumariamente por fiebre, dificultad para respirar y lesiones infiltrativas de ambos pulmones. El número de casos se incrementó con rapidez; los análisis de laboratorio excluyeron posibles agentes conocidos como adenovirus, gripe, SARS-CoV y MERS-CoV, hasta que el 9 de enero de 2020 se hizo público que se trataba de un nuevo coronavirus. La identificación se realizó por secuenciación del RNA extraído de muestras de lavado bronco alveolar; adicionalmente, el virus fue cultivado en células de epitelio respiratorio humano y en las líneas celulares Huh-7 y Vero E617. El nuevo coronavirus fue nombrado inicialmente “WH-Human 1 coronavirus” (WHCV), y con posterioridad 2019-nCoV16; finalmente, se le incluyó en la misma especie del SARS-CoV y se le denominó SARS-CoV-218; la enfermedad causada por SARS-CoV-2 se designó como COVID-19 (siglas de “Coronavirus disease 2019”). Ante la rápida expansión del virus a través de distintos países, el Director General de la OMS declaró la situación de pandemia el 11 de marzo de 2020. Los datos recogidos hasta el 3 de abril indican más 970.000 casos en todo el mundo, con una mortalidad promedio del 5,2%. En este artículo se revisan algunos de los aspectos más sobresalientes del SARS-CoV-2 y la patogenia, diagnóstico de laboratorio, tratamiento y prevención de COVID-19.

Situación Taxonómica de SARS-CoV-2

Los coronavirus son virus cuyo genoma es una molécula de RNA de cadena sencilla y polaridad positiva (lo que significa que la secuencia de bases es la misma que la de los RNAs mensajeros). Todos los virus con genoma RNA necesitan para su replicación de una enzima que no existe en las células, una RNA-polimerasa dependiente de RNA, es decir, una polimerasa que fabrica RNA tomando RNA como molde. Esta enzima debe estar, por tanto, codificada por un gen viral. En 2017 se propuso la creación de un súper reino ("Realm") denominado Riboviria, para incluir todos los taxones de virus que posean RNA-polimerasa dependiente de RNA; este súper reino fue aceptado en el informe del ICTV de 2018b (Nº 34), y contiene un phylum, dos subphyla, 6 clases, 10 órdenes, 7 subórdenes, 89 familias, 36 subfamilias, 387 géneros, 59 subgéneros y 2202 especies. El orden Nidovirales pertenece a este súper reino, pero no ha sido incluido, hasta el momento de redactar este artículo, en ningún phylum, subphylum ni clase. En el informe de 2018b, Nidovirales contiene 7 subórdenes, entre ellos Cordinovirineae, con una sola familia, Corona viridae, y dos subfamilias, de las cuales Orthocoronavirinae contiene los cuatro géneros Alpha corona virus, Beta corona virus, Gamma corona virus y Delta corona virus. En el género Beta corona virus hay 5 subgéneros; el subgénero Sarbecovirus contiene una única especie, "Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus", en la que figuran los virus SARS-CoV y SARS-CoV-2 (28)(29)(30).

Características del Virion

Los coronavirus son viriones con envoltura, de aspecto esférico, con un diámetro de 120 nm; el núcleo cápsida es de simetría helicoidal y contiene un genoma de RNA monocatenario, de polaridad positiva, que, con un tamaño de 27 a 32 kilobases, es el mayor entre los virus RNA.

La envoltura es una bicapa lipídica en la que se insertan tres proteínas distintas. La glicoproteína S forma trímeros que constituyen las espículas o peplómeros, que

sobresalen hasta 20 nm de la superficie del virión; cada monómero tiene una masa de unos 180 Kdal, y contiene dos subunidades, S1, que actúa como el ligando que se une a receptores de la superficie de la célula diana, y S2, que interviene en la fusión de la envoltura del virión con la membrana citoplásmica de la célula. La glicoproteína M, de 25 Kdal, integrada en la envoltura, es la proteína más abundante en la envoltura del virión y cumple funciones en el ensamblaje de los viriones dentro de la célula infectada. La proteína E, no glicosilada, es un pentámero, con monómeros de masa inferior a 8 Kdal; es la más escasa de las proteínas de envoltura, y también es crucial en el ensamblaje. La proteína N, de alrededor de 46 Kdal, se asocia al genoma para formar la nucleocápsida helicoidal. El genoma es una molécula de RNA monocatenario, de polaridad positiva, con la típica caperuza ("cap") en el extremo 5' y una cola de poliadenilato en el 3'27. Se han secuenciado los genomas de gran número de aislados; el genoma de referencia propuesto por GenBank posee 29.903 pares de bases. Los genes que codifican para las cuatro proteínas estructurales figuran en el siguiente orden (del extremo 5' al 3'): S, E, M y N; y están precedidos por los ORFs (marcos de lectura abierta) designados como 1a y 1b, que codifican para 16 proteínas no estructurales. La comparación de los genomas de 101 cepas del virus reveló dos haplotipos, S y L, de los cuales S es la versión ancestral (31)(32)(33)(34).

Biología de los Coronavirus

El primer paso de la infección celular por coronavirus es la unión del virión a receptores en la superficie celular. La glicoproteína S de SARS-CoV-2 se une al receptor celular, que es la enzima convertidora de angiotensina 2. La estructura de la proteína S y su interacción con el receptor han sido analizadas con detalle. La enzima convertidora de angiotensina 2 es también el receptor para SARS-CoV, pero la afinidad con la que se une la proteína S de SARS-CoV-2 es de 10 a 20 veces mayor, lo que puede explicar la mayor contagiosidad del nuevo coronavirus.

La interacción de la subunidad S1 con el receptor promueve la endocitosis del virión. El pH ácido y las proteasas endosomiales catalizan la escisión de las dos subunidades de S, y modifican S2 para que actúe como proteína de fusión, que facilita la fusión de las dos bicapas lipídicas, la envoltura del virión y la membrana de vesícula endocítica, liberando la nucleocápsida en el citoplasma de la célula infectada. La proteasa de serina TMPRSS2 parece ser una enzima crucial en la activación de S2 para la fusión y entrada de SARS-CoV-2 en el citoplasma, por lo que los agentes inhibidores de TMPRSS2 son capaces de bloquear la infección y podrían tener aplicación terapéutica (35)(36).

Una vez en el citoplasma y tras la descapsidación, se inicia la traducción del RNA genómico, que al ser de polaridad positiva actúa como un mRNA. Se traducen los ORFs 1a y 1b, próximos al extremo 5', con lo que la célula fabrica las poliproteínas pp1a (4.382 aminoácidos) y pp1ab (7.073 aminoácidos) 11. Dos de los componentes de las poliproteínas tiene actividad proteasa y catalizan la escisión de las propias poliproteínas en proteínas individuales, entre ellas la replicasa del virus, que es una RNA-polimerasa dependiente de RNA, y otras proteínas accesorias. Tomando como molde el RNA genómico, la replicasa fabrica la molécula complementaria completa (RNA genómico de polaridad negativa), que a su vez será tomada como molde (el denominado intermediario de replicación) para sintetizar las numerosas copias de genomas destinados a la progenie viral; y también RNAs subgenómicos, que se tomarán como moldes para los mRNAs correspondientes a los genes que codifican para las cuatro proteínas estructurales, de las cuales S y M son glicosiladas en el aparato de Golgi (38)(39).

La correcta distribución subcelular de las proteínas estructurales es necesaria para el ensamblaje de los componentes de los viriones hijos, que incluye la encapsidación selectiva de las copias de RNA genómico (los RNAs de polaridad negativa que se han sintetizado para actuar como moldes no son encapsidados); y los viriones hijos emergen del retículo endoplásmico en el interior de vesículas que se fusionan con la membrana citoplásmica, liberando la progenie viral. La infección conduce finalmente

a la muerte de la célula, posiblemente por apoptosis; en cultivos celulares pueden observarse efectos citopáticos: redondeamiento de las células, que mueren y se desprenden de la monocapa (40)(41).

Origen del SARS-CoV-2

Muchos coronavirus patógenos del ser humano y de otros vertebrados proceden de diversas especies de murciélagos. De hecho, más de un tercio del viroma de murciélagos secuenciado hasta la fecha consiste en coronavirus. Tanto SARS-CoV como MERS-CoV derivaron de virus de murciélagos, aunque antes de llegar al hospedador humano pasaron por hospedadores intermediarios, la civeta de las palmeras (*Paguma larvata*) en el caso del SARS-CoV y el dromedario (*Camelus dromedarius*) en el del MERS-CoV³⁴. En el caso del SARS-CoV-2, la secuencia de su genoma coincide en más del 96 % con la de un virus de murciélago, el SARSr-CoV RaTG13 (aislado en la provincia china de Yunnan); la identidad genómica con SARS-CoV es menor (alrededor del 79%), y con MERS-CoV aún más baja (no mayor del 50%). Por tanto, los análisis genómicos sugieren que SARS-CoV-2 y SARSr-CoV RaTG13 comparten un ancestro común; a partir de los murciélagos reservorios, el virus que finalmente ha infectado al ser humano debió utilizar un hospedador intermediario, siendo candidatos tortugas, pangolines y serpientes, aunque las evidencias más recientes favorecen al pangolín (*Manis javanica*).

El hecho de que en Wuhan existe desde 1956 un centro de investigación (“Key Laboratory of Special Pathogens and Biosafety, Wuhan Institute of Virology, Chinese Academy of Sciences”, web <http://english.whiov.cas.cn/Home2016/>), en el que se trabaja con coronavirus, motivó suspicacias en relación al posible origen del SARS-CoV-2; suspicacias que encontraron un argumento en el hecho de que, en 2015, científicos de dicho instituto, en cooperación con otros de USA y de Suiza, publicaron la creación de un coronavirus quimérico, con el fondo genético del SARS-CoV y la inserción de la proteína S de un coronavirus de murciélago, y describieron la gran capacidad de dicho virus quimérico para replicarse en cultivos celulares y su notable

patogenicidad para el ratón. Ya en el momento de su aparición, esta publicación motivó fuertes críticas en el sentido de que el balance riesgo/beneficios de este tipo de investigaciones podría ser peligrosamente negativo. Sin embargo, los análisis genómicos recientes han revelado como muy improbable que el SARS-CoV-2 sea un producto de laboratorio o un virus manipulado deliberadamente.

Una pre-publicación que estuvo alojada en bioRxiv (“the pre-print server for biology”, un repositorio de acceso abierto para trabajos que aún no han superado la revisión por expertos), afirmaba la existencia de “extraña semejanza” entre insertos en la glicoproteína S del SARS-CoV-12 y dos proteínas del Lentivirus (VIH), concretamente, gp120 y Gag de VIH-1. La pre-publicación se instaló en el repositorio el 31 de enero y fue retirada el 2 de febrero, ante las numerosas críticas de la comunidad científica en relación a la tecnología empleada y a la interpretación errónea de los datos; un análisis exhaustivo dejó claro que los presuntos insertos son comunes en coronavirus, y entre otros están presentes en SARSr-CoV RaTG1 (40).

La capacidad del RNA genómico de los coronavirus para la recombinación ha sido reconocida desde hace tiempo. Un ejemplo ilustrativo ha sido la detección de un coronavirus de murciélago, cuyo genoma posee un gen procedente de un Orthoreovirus; el gen p10 es funcional en el coronavirus y codifica para una proteína posiblemente implicada en la fusión de las células infectadas para formar sincitios. Un estudio de seguimiento determinó que el coronavirus portador de un gen originario de un virus tan alejado filogenéticamente circula de forma persistente en los murciélagos hospedadores. Por ello, no es sorprendente que antes de la aparición del SARS-CoV-2, diversos estudiosos de coronavirus predijeran la posibilidad de que de este grupo de virus emergiesen nuevos patógenos humanos.

Epidemiología de COVID-19

La actual pandemia comenzó en China en diciembre de 2019 e inició su rápida expansión. El primer registro de la OMS, correspondiente al 20 de enero de 2020,

computó 282 casos, de los cuales 60 se ubicaban en Wuhan, totalizando 278 en China, pero ya se detectaron dos casos en Tailandia, uno en Corea y otro en Japón. En el reporte del 23 de enero, aparece el primer caso en Estados Unidos, y en el del 25 del mismo mes, el virus llega a Europa (tres casos en Francia). El número de casos acumulados disparó su crecimiento a partir de la tercera semana de marzo. En España, el primer caso se detectó el 1 de febrero; La evolución de la incidencia de nuevos casos, desde el 25 de febrero; el 31 de marzo se registró el máximo, con 9.222 casos nuevos, pero a partir de esta fecha la gráfica inicia un claro ascenso en la actualidad febrero del 2021 se contabiliza 105.504.268 de casos y 2.301.630 de muertos.

El SARS-CoV-2 se transmite por contacto persona a persona y a través de secreciones de personas infectadas, principalmente gotitas respiratorias. Las gotitas expulsadas al hablar, estornudar o toser tienen distintos tamaños; las mayores ($> 5 \mu\text{m}$) no suelen dispersarse más allá de un metro de distancia y no se mantienen en el aire más de 17 min, depositándose en el suelo o superficies de objetos; las menores ($< 5 \mu\text{m}$) permanecen en el aire por periodos largos de tiempo, formando aerosoles que pueden dispersarse a distancias mayores. Por tanto, el contagio puede ocurrir por aspiración de las gotitas o por contacto con superficies contaminadas por ellas, que permita al virus acceder a las mucosas de boca, nariz y ojos. Experimentos realizados a lo largo de siete días, a 21-23 °C y 40% de humedad, revelaron que el virus puede mantenerse infectivo durante distintos periodos de tiempo, según la naturaleza de la superficie: 4 h sobre cobre, 24 h sobre cartón, 48 h sobre acero inoxidable y hasta 72 h sobre plástico. Obviamente, este tipo de experimentos dependen mucho de los factores ambientales y del tamaño del inóculo, y no es prudente extrapolarlos a las circunstancias de la vida cotidiana. Un factor importante es la temperatura: a 56 °C, el número de viriones infectivos se reduce un millar de veces en 10 min, y a 70 °C en 1 min. En términos generales, el virus es sensible a desinfectantes y antisépticos como alcohol de 70°, lejía casera, jabón, clorhexidina y povidona yodada.

El número básico de reproducción, conocido como R_0 (número promedio de personas a las que una persona infectada transmitirá el virus) ayuda a predecir si una enfermedad infecciosa puede dar lugar a un brote epidémico importante, y también permite establecer la proporción de habitantes que deben ser inmunizados para crear una barrera o “cortafuegos” que impida la propagación de la enfermedad. Se han calculado distintos valores de R_0 para el SARS-CoV-2: entre 2,2 y 2,643, y de 1,9 a 6,547; no son los mayores valores para virus altamente contagiosos (el sarampión puede presentar valores entre 12 y 18), pero son mayores que los atribuidos a SARS-CoV y a MERS-CoV. Dado que la estabilidad del SARS-CoV-2 en condiciones ambientales parece similar a la del SARS-CoV, la mayor contagiosidad del SARS-CoV-2 debe explicarse por otras causas, como la posibilidad de que las personas infectadas con SARS-CoV-2 eliminen y transmitan el virus mientras están asintomáticos y las altas cargas virales en el tracto respiratorio superior. A este respecto, se ha descrito que hay una significativa carga viral en secreciones nasales y faringe, no solo de los enfermos, sino también de infectados asintomáticos, lo que confirma el papel de estos en la transmisión del virus. Esta carga viral se debe a la capacidad del virus para replicarse en el tracto respiratorio superior desde el inicio de la infección, a diferencia del SARS-CoV que no posee esta capacidad, a pesar de que la mucosa expresa el receptor común para ambos virus. Finalmente, debe considerarse también que la mayor afinidad de S1 del SARS-CoV-2 por el receptor, ya mencionada anteriormente, es otro factor que contribuye a la mayor infecciosidad de este virus.

En cuanto a la tasa de mortalidad, los valores son variables según las zonas geográficas y a lo largo del tiempo. Los porcentajes de fallecimientos sobre el total de casos (siempre valores acumulados) fueron 2,17 el 1 de febrero, 3,42 el 1 de marzo, 4,93 el 1 de abril y 6,24 el 12 de abril. Varios factores pueden influir en los porcentajes de mortalidad: en primer lugar, el número de casos confirmados es siempre inferior al de casos reales de infección, ya que las pruebas de detección se hacen solo a individuos con síntomas, e incluso no a todos, según los países: es por tanto un parámetro inexacto y variable; además, la pandemia se ha extendido a

países con una proporción alta de personas mayores, que suelen padecer comorbilidades que empeoran su pronóstico (ver la sección de patogenia); finalmente, es posible que algunas mutaciones en las cepas del virus influyan en su virulencia.

En el momento actual, no es posible predecir si COVID-19 adoptará un patrón estacional, semejante al de otras infecciones respiratorias virales epidémicas, si bien es cierto que se ha observado una relación lineal inversa entre la propagación del virus y los parámetros de temperatura y humedad (42).

Patogénesis

Las manifestaciones clínicas de la infección por SARS-CoV-2 presentan un espectro que va desde la ausencia de síntomas hasta las formas más graves, que requieren cuidados intensivos y tienen una alta mortalidad. Según el informe del Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias de 4 de abril de 2020, los síntomas más frecuentes son fiebre o reciente historia de fiebre (68,7% de los casos), tos (68,1%), dolor de garganta (24,1%), disnea (31%), escalofríos (27%), diarrea (14%) y vómitos (6%); cuando la infección se extiende a los pulmones, la neumonía (evidenciada por las imágenes radiográficas) puede ser moderada o grave; y en los casos con mala evolución clínica se presenta insuficiencia respiratoria que requiere ventilación mecánica, shock séptico, coagulación intravascular y fallo multiorgánico (incluyendo fallo renal). La infección se inicia en la mucosa del tracto respiratorio superior, desde donde se extiende al inferior, del pulmón, el virus pasa a la sangre y puede infectar órganos cuyas células expresen el receptor: corazón, riñón, tracto gastrointestinal⁵⁰. Esto explica algunas de las complicaciones que pueden derivar de la infección: daño cardíaco, fallo renal, diarrea.

Algunos autores diferencian tres fases en la enfermedad. En la fase I, el virus se replica en la mucosa respiratoria y ocurre la viremia; los síntomas son los propios de la infección respiratoria (tos seca), la viremia (fiebre) y, en su caso, la gastroenteritis

(vómitos, diarrea); suele aparecer linfopenia. En la fase II, la infección llega al pulmón; continúan la tos y la fiebre; la neumonía puede ser leve o cursar con signos de gravedad (taquipnea, hipoxia); se acentúa la linfopenia y hay una elevación en los niveles de dímero D (un indicador de trastornos de la coagulación, que se eleva, entre otras situaciones clínicas, en las neumonías y estados de inflamación). A partir de aquí, la evolución puede ser buena, con eliminación del virus (detectable por la disminución de la carga viral) y paulatina desaparición de los síntomas, o el enfermo puede entrar en el estado crítico que caracteriza a la fase III: extrema dificultad respiratoria (el enfermo requiere respiración asistida) y un cuadro de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS, de "Systemic Inflammatory Response Syndrome"), con su cohorte de signos (paso de fiebre a hipotermia, taquipnea, taquicardia, hipotensión) que puede llegar a un choque séptico (hipotensión refractaria, coagulación intravascular, isquemia en extremidades, fallo multiorgánico); se elevan los marcadores de inflamación (proteínas de fase aguda, ferritina).

Las primeras barreras defensivas frente a una infección viral corren a cargo de la inmunidad innata: ciertos componentes virales son reconocidos por receptores celulares, que ponen en marcha respuestas de producción de interferón de tipo I y de citocinas proinflamatorias. En el caso de los coronavirus, el propio RNA del genoma viral y los complejos de RNA bicatenario formados con el intermediario de replicación (-) y los RNAs de polaridad (+) son reconocidos por receptores intracelulares: TLR3 y TLR7, en el endosoma, y RIG-I/MDA543. Los interferones son moléculas inespecíficas capaces de detener la replicación viral en células infectadas. La respuesta inflamatoria tiene valor defensivo, ya que promueve la salida de leucocitos de los vasos sanguíneos y su acumulación en los tejidos infectados; pero también conlleva una agresión al propio tejido, consecuencia de la liberación de radicales citotóxicos por las células inflamatorias. Por ello, es crucial la regulación de la respuesta, ya que una inflamación excesiva incrementará la gravedad del proceso; la situación extrema es la inflamación generalizada (SIRS), que aparece como consecuencia de una liberación masiva de citocinas proinflamatorias (Interleucina 1,

factor necrosante de tumores alfa, interleucina 6, interleucina 12, quimiocinas...), lo que se conoce como “tormenta de citocinas”.

Las respuestas de inmunidad específica corren a cargo de los linfocitos B (respuesta de anticuerpos) y T (inmunidad celular). Mientras que la inmunidad innata actúa de inmediato, la específica, más eficiente en la eliminación de patógenos, tarda algún tiempo en desarrollarse, ya que implica complejas interacciones celulares y mecanismos de activación, proliferación y diferenciación de linfocitos específicos. No todos los anticuerpos que se producen protegen frente a la infección; algunos son capaces de neutralizar la infectividad de los viriones y de acelerar su eliminación, pero otros carecen de eficacia e incluso algunos pueden facilitar la entrada del virus en células que carezcan de receptores para él, pero que posean receptores para la parte inespecífica de las inmunoglobulinas, como ocurre con los macrófagos, neutrófilos y algunas poblaciones linfocitarias. De hecho, este mecanismo, en el que determinados anticuerpos facilitan la infección de células inmunitarias, ha sido descrito en enfermos de SARS y se ha relacionado con la derregulación de las respuestas. En cuanto a la inmunidad celular, incluye la generación de células T citotóxicas que destruyen de forma específica a las células infectadas que están expresando antígenos virales. Las células T también pueden contribuir a la “tormenta de citocinas”, aunque el hecho de que las fases II y III cursen con linfopenia sugiere que deben ser otras células (macrófagos, células dendríticas) los principales responsables de la respuesta inflamatoria.

Hay una serie de factores que influyen significativamente en la gravedad de COVID-19 y sus tasas de mortalidad: la edad avanzada, y determinadas patologías previas (comorbilidades): enfermedad cardiovascular, diabetes descompensada, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hipertensión, cáncer, situaciones de inmunosupresión. La edad avanzada se asocia en muchos casos a las comorbilidades reseñadas; pero primariamente se asocia a la inmadurez en esencia. En las personas de edad avanzada, hay un deterioro del sistema inmune, que se traduce en una capacidad disminuída para controlar infecciones, pero

paradójicamente hay un estado basal proinflamatorio. El repertorio de clones capaces de responder frente a nuevos antígenos se ve reducido, pero también disminuye la función de las células T reguladoras, que producen citocinas antiinflamatorias. Macrófagos y neutrófilos pierden capacidades defensivas, pero hay una desregulación de los inflamasomas (complejos de multiproteínas que intervienen en la inflamación y la apoptosis). La linfopenia y el deterioro inmunitario en los ancianos dificultan mucho su recuperación de las situaciones de sepsis, y hay que considerar que, adicionalmente, la propia infección por SARS-CoV-2 causa linfopenia, como ya se ha indicado.

En el extremo opuesto se encuentran los niños. Al parecer, las frecuencias de infección en niños y jóvenes menores de 18 años no son menores que las registradas en adultos, pero la evolución es mucho más leve, con tasas de mortalidad bajísimas. Se ha propuesto que el sistema inmune infantil es muy eficaz en la eliminación de patógenos, a lo que se podría sumar la protección parcial debida a reacciones cruzadas con coronavirus causantes de algunos de los frecuentes resfriados que afectan a los niños, pero una interesante explicación se basa en la presencia de la forma soluble del receptor (enzima convertidora de angiotensina 2) en niveles mucho más altos en el plasma de niños que en el de adultos; esta forma soluble sería capaz de unirse a la proteína S del virión, que ya no podría acceder al receptor celular: quedaría neutralizado. El hecho de que la infección sea predominantemente leve o incluso asintomática en la población infantil y juvenil sugiere que deben ocupar una notable proporción del conjunto, muy difícil de cuantificar, de infectados no diagnosticados, pero que son fuente de contagio.

Finalmente, hay que tener presente la importancia de los factores genéticos individuales en el curso de la enfermedad; especial relevancia pueden tener los polimorfismos en el receptor del virus, que determinarán una mayor o menor afinidad y eficiencia de entrada del virus en las células, y polimorfismos en el receptor para la parte constante de inmunoglobulinas, que actuarían como anticuerpos facilitadores de la infección.

Manifestaciones Clínicas en Niños y Gestantes

Hay pocos datos sobre la presentación clínica de la COVID-19 en poblaciones específicas, como los niños y las embarazadas. Las manifestaciones clínicas de la COVID-19 suelen ser más leves en los niños que en los adultos. Se han notificado relativamente pocos casos confirmados de COVID-19 en lactantes, quienes también padecen enfermedad leve. Sin embargo, muy recientemente se ha descrito la presentación aguda de un síndrome hiperinflamatorio que produce insuficiencia multiorgánica y choque, al que ahora se denomina síndrome inflamatorio multisistémico temporalmente asociado a la COVID-19 en niños y adolescentes. Todavía no hay evidencias sólidas que asocien la enfermedad grave con afecciones subyacentes en niños. De 345 niños con COVID-19 confirmada mediante pruebas de laboratorio e información completa sobre las afecciones subyacentes, el 23% tenía alguna de estas, siendo las neumopatías crónicas (entre ellas el asma), las enfermedades cardiovasculares y la inmunodepresión las más frecuentes. Actualmente no se conoce ninguna diferencia entre las manifestaciones clínicas de la COVID-19 en embarazadas y en adultos no gestantes en edad de procrear.

Diagnóstico

El diagnóstico de laboratorio de la infección por SARS-CoV-2 no difiere esencialmente del de otros virus. Las técnicas de análisis directo buscan el cultivo e identificación del virus, o la detección de componentes suyos específicos (antígenos y secuencias del genoma), en muestras del enfermo. Las técnicas de análisis indirectos se basan en la detección de los anticuerpos específicos que el individuo infectado produce en respuesta a la presencia en su medio interno de los antígenos virales.

Como ocurre con otros coronavirus, el cultivo no es útil como técnica de diagnóstico, ya que el virus no se replica bien en las líneas celulares más usuales. El diagnóstico directo se reduce pues a la detección de secuencias génicas o de antígenos del virus.

Las muestras utilizadas para ello son secreciones respiratorias de los enfermos: muestras nasofaríngeas, aspirado endotraqueal, broncoaspirado y lavado broncoalveolar.

La detección de secuencias génicas se realiza casi exclusivamente por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Esta técnica amplifica de forma exponencial fragmentos de DNA (ampliaciones) flanqueados por secuencias de bases conocidas, con las que han de hibridar oligonucleótidos sintéticos que actuarán como iniciadores (“primers”) de la síntesis de las copias de la ampliación. Tras ciclos sucesivos de amplificación, se dispone de una cantidad suficiente como para detectarlo con gran sensibilidad. En las técnicas de PCR en tiempo real, la amplificación y la aparición de una señal de detección (generada por una sonda que reconoce una secuencia interna de la ampliación, lo que refuerza la especificidad de la técnica) son simultáneas.

Como se ha descrito, la PCR amplifica y detecta DNA, pero no RNA. Por tanto, para el diagnóstico de coronavirus (igual que para el cualquier otro virus con genoma RNA) es preciso realizar una operación previa, que consiste en extraer el RNA presente en la muestra y, mediante una retrotranscriptasa (RT, enzima que, tomando RNA como molde, sintetiza DNA), fabricar el correspondiente DNA, al que se aplicará la PCR para averiguar si están presentes las secuencias específicas del virus. Este procedimiento se conoce como RT-PCR.

Los oligonucleótidos utilizados como “primers” y como sondas se diseñan de acuerdo con los datos de secuenciación del genoma del virus. Numerosas casas comerciales han desarrollado RT-PCRs para diagnóstico de COVID-2 y han publicado evaluaciones de sensibilidad y especificidad. Un resultado positivo para la presencia de un gen del SARS-CoV-2 se interpreta como probable infección; es recomendable confirmarlo mediante la detección de otro gen; por ello, son preferibles los diseños que permitan detectar simultáneamente dos genes. Las técnicas de PCR destacan por su extremada sensibilidad. Una RT-PCR bien diseñada y adecuadamente ejecutada detecta RNA del SARS-CoV-2 desde los primeros días de la infección. La

ejecución de una RT-PCR puede consumir más de 4 h, y requiere instrumentación automatizada y personal debidamente entrenada.

Los métodos de amplificación isotérmica de ácidos nucleicos pueden ofrecer alternativas más rápidas y simples que la PCR. Alguno de estos procedimientos ya lleva años empleándose en el diagnóstico de la gripe, y se prevé su pronta introducción como prueba rápida y portátil (pruebas POC, de “point-of-care”) en la detección de genes de SARS-CoV-2.

La detección de antígenos virales en las muestras de los pacientes requiere disponer de anticuerpos específicos como herramientas de diagnóstico. Normalmente se utilizan anticuerpos monoclonales, de origen murino, que constituyen un reactivo homogéneo y que se seleccionan buscando características óptimas de especificidad y afinidad. Existe una diversidad de inmunoensayos aptos para detectar antígenos, pero la inmunocromatografía ofrece buenas opciones de rapidez (la lectura se hace en pocos minutos) y simplicidad (no requiere aparatos ni personal especialmente entrenado). La detección de antígenos es menos sensible que la RT-PCR, pero la carga viral de SARS-CoV-2 en la nasofaringe suele ser suficientemente alta desde los primeros días de la infección como para compensar esa menor sensibilidad, aunque la eficiencia del ensayo dependerá de la calidad del anticuerpo monoclonal usado y del diseño de la inmunocromatografía. Las pruebas comercializadas detectan el antígeno N (la proteína de la cápsida) o el S.

Se han elaborado algoritmos diagnósticos para personas con síntomas de infección respiratoria, combinando radiografía de tórax, detección de antígeno (siempre que se trate de pruebas con sensibilidad suficiente) y RT-PCR⁶².

Por último, la búsqueda de anticuerpos específicos en suero o plasma de los pacientes presenta el inconveniente de que transcurre un tiempo de una semana o más entre el inicio de la infección y su aparición en niveles detectables por los inmunoensayos. Durante este periodo, conocido como “ventana”, el individuo

infectado es seronegativo (en cambio, la PCR y posiblemente la detección de antígenos serán positivas). Esta limitación se atenúa por el hecho de que el periodo de incubación, desde el momento del contagio hasta la aparición de los síntomas, se superpone en términos generales al periodo ventana. Por otra parte, los anticuerpos persisten durante bastante tiempo después de la curación (los individuos curados siguen siendo seropositivos cuando las pruebas directas ya se han negativizado); este inconveniente se contrarresta determinando la clase de inmunoglobulina a la que pertenecen los anticuerpos, ya que los de clase IgM, que son los primeros en aparecer, son gradualmente sustituidos por los de clase IgG; por tanto, en los convalecientes y curados la IgM específica debe ser escasa o indetectable, siendo la IgG responsable de la seropositividad en estos casos. También hay que tener presente que los pacientes con inmunodeficiencias o inmunosuprimidos tendrán respuestas insuficientes. Los inmunoensayos más utilizados para la detección de anticuerpos son las técnicas ELISA y las inmunocromatografías, y ambas permiten detectar anticuerpos totales o individualizar las clases principales (IgM, IgA, IgG). Las técnicas ELISA ofrecen la ventaja de su fácil automatización, pero suelen ocupar más de una hora; las inmunocromatografías son rápidas, pero manuales. La búsqueda de anticuerpos totales o de IgG puede utilizarse en estudios retrospectivos, para evaluar la incidencia de la infección, así como para localizar individuos que puedan donar anticuerpos neutralizantes con aplicación en terapia (experimental) o profilaxis (42)(43)(44).

Tratamiento

No existe actualmente un tratamiento antiviral que haya mostrado eficacia contrastada para la COVID-19, pero hay numerosos ensayos de protocolos en marcha. Estos incluyen agentes análogos de nucleósidos, dirigidos contra la RNA-polimerasa dependiente de RNA para interferir en la replicación del virus; inhibidores de las proteasas virales, que impiden la escisión de las poliproteínas virales y, por tanto, bloquean la liberación del complejo que interviene en la replicación del genoma

viral; y agentes primariamente antiparasitarios, que, por diversos mecanismos, ejercen acción antiviral frente al SARS-CoV-2.

Entre los análogos de nucleósidos, se ha propuesto el uso de dos análogos de guanina, favipiravir y ribavirin, y uno de adenina, remdesivir, de los que este último parece el más prometedor. Remdesivir fue destinado inicialmente para combatir el Ebolavirus, pero es activo frente a coronavirus, incluyendo MERS-CoV, y se ha incluido en varios ensayos clínicos en curso.

Lopinavir es un inhibidor de la proteasa del Lentivirus(VIH) que se administra en combinación con ritonavir, que ayuda a mantener los niveles plasmáticos de lopinavir al ralentizar su metabolización. Fue recomendado por las autoridades sanitarias chinas en el principio de la pandemia de COVID-19, pero sus resultados no han sido concluyentes, aunque sigue en ensayos clínicos.

Las indicaciones de la cloroquina y la hidroxiclороquina fueron inicialmente como quimioterápicos para la malaria, que posteriormente se han utilizado como inmunosupresores en el tratamiento de enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso y artritis reumatoide. Ambos agentes tienen actividad antiviral frente a los coronavirus, explicada por la capacidad para inhibir la glicosilación del receptor celular para el virus (la enzima convertidora de angiotensina 2), lo que dificulta la unión de la espícula S; adicionalmente, inhiben la acidificación de las vesículas endocíticas, lo que bloquea la fusión y entrada del virus en el citoplasma. Además, reducen la autofagia, interfieren con las vías de señalización activadas por los TLRs ("Toll-like receptors", receptores de la inmunidad innata) y con la producción de citocinas, todo lo cual tiene un efecto antiinflamatorio indicado en la terapia de COVID-19. Aunque ambas moléculas tienen efectos secundarios indeseables, la hidroxiclороquina es mejor tolerada.

La administración combinada de hidroxiclороquina y el antibiótico azitromicina ha mostrado una eficacia reforzada en la eliminación del virus en enfermos de COVID-19. ¿Qué papel desempeña la azitromicina en este sinergismo? En principio consistiría en prevenir o tratar sobreinfecciones bacterianas que pudieran complicar la recuperación de los enfermos; pero los autores del ensayo aducen que, además, la azitromicina tiene actividad in vitro frente a ciertos virus (Ebola, Zika). También pudiera ser relevante el hecho de que este antibiótico, de la familia de los macrólidos, posee actividad antiinflamatoria, que se ha aplicado en la terapia del asma alérgica y en la prevención y tratamiento del rechazo crónico en el trasplante de pulmón. Otro agente antiparasitario, la ivermectina, se ha revelado recientemente como muy eficaz en la inhibición de la replicación del SARS-CoV-2 in vitro; anteriormente, ya había mostrado acción antiviral frente a diversos virus RNA, como los de la gripe, West-Nile y dengue, al parecer por interferir en el transporte de proteínas virales del citoplasma al núcleo de las células infectadas. Será necesario evaluar su acción in vivo, y, como en el caso de la hidroxiclороquina, se cuenta con la ventaja de que se trata de moléculas ya usadas en terapia humana, por lo que sus perfiles de seguridad, dosificaciones y pautas de administración son conocidas. Una ventaja adicional de la ivermectina, en el caso de que se establezca su utilidad frente a COVID-19, es que también posee acción antiinflamatoria. La administración de plasma de convalecientes de COVID-19, por su contenido en anticuerpos neutralizantes, y de anticuerpos monoclonales con el mismo fin, han sido propuestas como posibles opciones terapéuticas. Otros fármacos usados en el tratamiento de COVID-19 se dirigen a reducir la respuesta inflamatoria, para prevenir o tratar el SIRS; es el caso de los anticuerpos monoclonales tocilizumab y sarilumab, neutralizadores de IL-6. El uso de corticoides, anticoagulantes, y otras medidas terapéuticas, forma parte de los protocolos encaminados a luchar contra el SIRS y choque séptico (45)(46).

Prevención

La vacunación es la manera más efectiva de protección frente a un agente infeccioso, siempre que la vacuna reúna una serie de condiciones: debe inducir inmunidad

protectora, sin estimular reacciones inmunopatológicas indeseables (inflamación, hipersensibilidad, autoinmunidad), y deben ser funcionales en el rango de edad más amplio posible (desde niños a ancianos); a ello conviene sumar que la tecnología de producción no sea excesivamente compleja y las condiciones de almacenamiento y administración no planteen requerimientos especiales.

El desarrollo de vacunas preventivas de COVID-19 ha contado con la experiencia previa de investigaciones similares realizadas frente a SARS y MERS. Por definición, todos los antígenos de un agente patógeno inducen respuestas específicas, pero es un hecho que no todos ellos inducen inmunidad protectora. A estos se les denomina “antígenos protectores” y deben estar presentes en la formulación de la vacunas. En el caso de SARS-CoV-2, la atención se ha dirigido a la proteína S que forma las espículas, ya que hay muchas probabilidades de que los anticuerpos dirigidos contra ella bloqueen la unión de S al receptor celular, impidiendo la infección (47)(48).

La urgencia en la necesidad de disponer de vacunas efectivas frente a COVID-19 no debe ir en detrimento de las necesarias evaluaciones de seguridad. Entre los riesgos a considerar, figuran la posibilidad de inducir los ya mencionados anticuerpos facilitadores de la infección, que extiendan la infección a células carentes de receptores para el virus (entre ellas, células inmunitarias), o de anticuerpos no protectores que formen inmunocomplejos circulantes y, a través de la activación de la vía clásica del complemento, induzcan peligrosas reacciones inflamatorias, hechos de los que hay precedentes con vacunas candidatas para otras infecciones virales.

Actualmente, no hay ninguna vacuna autorizada, pero hay numerosas en desarrollo, producidas con diversas tecnologías: desde las clásicas con viriones enteros inactivados o con virus atenuados, hasta las constituidas por proteína S recombinante, proteína S vectorizada por un virus recombinante atenuado, vacunas DNA y vacunas de mRNA (49).

DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

- **COVID 19 Leve:** Es aquel estadio en el cual todos los grupos de edad, tanto en hombres como mujeres, presentan cinco síntomas más comunes que son la fatiga (74,6%), fiebre (71,5%), tos (70,3%), dolores musculares (69,8%) y dolor de cabeza (69,2%), elevada incidencia de alteraciones en el olfato y gusto, que parecen ser predictores de buena evolución y no requieren hospitalización.
- **COVID 19 grave:** Pacientes que cumplen los siguientes criterios: Frecuencia respiratoria >24, frecuencia cardiaca > 125 latidos x min, Saturación por pulso de oxígeno < 90% aire ambiente, disnea progresiva refractaria, uso de músculos accesorios para ventilar, presión parcial de oxígeno menor a 60 mmHg.
- **Hemograma:** Un hemograma completo es un análisis de sangre que se usa para evaluar el estado de salud general y detectar una amplia variedad de enfermedades, incluida la anemia, las infecciones y la leucemia.
- **Neutrófilos:** Los neutrófilos son leucocitos de tipo granulocito también denominados polimorfonucleares (PMN). Miden de 9 a 12 μm . y es el tipo de leucocito más abundante de la sangre en el ser humano, representando en torno al 60-70 % de los mismos. Su periodo de vida media es corto, durando horas o algunos días. Su función principal es la fagocitosis de bacterias y hongos. Se llaman neutrófilos porque no se tiñen con colorantes ácidos ni básicos, por lo que su citoplasma al microscopio óptico aparece de color rosa suave. Se caracterizan por presentar un núcleo con cromatina compacta segmentada multilobulado —de 2 a 5 lóbulos conectados por delgados puentes.

- **Linfocitos:** Los linfocitos son células del sistema inmunitario. Son un tipo de leucocito que provienen de la diferenciación linfoide de las células madre hematopoyéticas ubicadas en la médula ósea y que completan su desarrollo en los órganos linfoides primarios y secundarios (médula ósea, timo, bazo, ganglios linfáticos y tejidos linfoides asociados a las mucosas). Los linfocitos circulan por todo el organismo a través del aparato circulatorio y el sistema linfático. Son los leucocitos de menor tamaño (entre 9 y 18 μm), y representan aproximadamente el 30% (del 20 a 40%) del total en la sangre periférica.
- **Índice linfocito – neutrófilo:** El índice neutrófilo-linfocito (INL) constituye un novedoso marcador pronóstico en enfermedades cardiovasculares, oncológicas e infecciosas. También tiene valor pronóstico en COVID-19 con valores de INL mayores o iguales a 3.
- **Monocitos:** Son un tipo de glóbulos blancos (leucocitos) agranulocitos. Es el leucocito de mayor tamaño, llegando a medir 18 μm , y representa del 2 al 8% de los leucocitos en la sangre. El sistema fagocítica mononuclear (SFM) está constituido por los monocitos circulantes y los macrófagos tisulares. Los promonocitos de la médula ósea, al madurar salen de ella, diferenciándose en monocitos circulantes, que al cabo de unas 8 horas emigran a distintos tejidos, donde se convierten en macrófagos.
- **Plaquetas o trombocitos:** Son pequeños fragmentos citoplasmáticos, irregulares, carentes de núcleo, de 2-3 μm de diámetro, derivados de la fragmentación de sus células precursoras, los megacariocitos; la vida media de una plaqueta oscila entre 8 y 11 días. Las plaquetas desempeñan un papel fundamental en la hemostasia y son una fuente natural de factores de crecimiento. Estas circulan en la sangre de todos los mamíferos y están involucradas en la hemostasia, iniciando la formación de coágulos o trombos.

- **Hemoglobina:** Pigmento rojo contenido en los hematíes de la sangre de los vertebrados, cuya función consiste en captar el oxígeno de los alveolos pulmonares y comunicarlo a los tejidos, y en tomar el dióxido de carbono de estos y transportarlo de nuevo a los pulmones para expulsarlo.
- **Glucosa:** La glucosa es un monosacárido con fórmula molecular $C_6H_{12}O_6$. Es una hexosa, es decir, contiene 6 átomos de carbono, y es una aldosa, esto es, el grupo carbonilo está en el extremo de la molécula (es un grupo aldehído). Es una forma de azúcar que se encuentra libre en las frutas y en la miel. Su rendimiento energético es de 3,75 kcal/g en condiciones estándar. Es un isómero de la galactosa, con diferente posición relativa de los grupos $-OH$ y $=O$. La aldohexosa glucosa posee dos enantiómeros, si bien la D-glucosa es predominante en la naturaleza. En terminología de la industria alimentaria suele denominarse dextrosa (término procedente de «glucosa dextrorrotatoria») a este compuesto.
- **Ferritina:** Es la principal proteína almacenadora, transportadora y liberadora de forma controlada de hierro. La proteína se produce por casi todos los organismos vivos, incluyendo las archaea, bacterias, algas, plantas superiores y animales vertebrados.
- **Dímero D:** El dímero D (DD) es un producto de degradación de la fibrina, su presencia indica un proceso de fibrinólisis posterior a una trombosis. Sus niveles plasmáticos se encuentran elevados en la trombosis venosa profunda (TVP), el tromboembolismo pulmonar (TEP), en neoplasias, infarto, trombosis arterial, coagulación intravascular diseminada, neumonía, embarazo, traumatismo reciente o hepatopatía. Varios estudios han demostrado su utilidad clínica en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad tromboembólica venosa (ETE) que englobaría el TEP y la TVP (50).

- **Proteína C reactiva:** Es una proteína producida por el hígado. El nivel de PCR se eleva cuando hay inflamación en todo el cuerpo. Esta es una de un grupo de proteínas llamadas “reaccionantes de fase aguda” que aumentan en respuesta a la inflamación.
- **Deshidrogenasa láctica:** La deshidrogenasa láctica (LDH) es una enzima que facilita el proceso de transformación de glucosa en energía para que las células puedan utilizar esa energía.

2.3. HIPÓTESIS

2.4.3. Hipótesis General

- **H1.** Existen características laboratoriales asociadas a COVID 19 grave en pacientes atendidos en el Hospital II Essalud Pucallpa durante el 2020.
- **H0.** No existen características laboratoriales asociadas a COVID 19 grave en pacientes atendidos en el Hospital II Essalud Pucallpa durante el 2020.

2.4. VARIABLES DE ESTUDIO

2.4.1. Variable Independiente

- Las características laboratoriales: linfocitos, neutrófilos, índice linfocito – neutrófilo, monocitos, plaquetas, hemoglobina, dímero D, ferritina, proteína c reactiva y deshidrogenasa láctica.

2.4.2. Variable Dependiente

- COVID 19 grave.

2.4.3. Variables Intervinientes

- Características sociodemográficas como: la edad, sexo y zona de procedencia.

CAPÍTULO III. METODOLOGÍA

3.1. TIPO Y NIVEL DE INVESTIGACIÓN

Se trata de un estudio del nivel no experimental, observacional, correlacional, transversal y retrospectivo que hace uso de la estadística descriptiva para evaluar frecuencias, medidas de tendencia central y la relación entre variables se evaluó con la prueba ji cuadrada como parte de la estadística inferencial.

3.2. ASPECTOS ÉTICOS

El estudio tuvo en cuenta los siguientes aspectos éticos:

- Se mantuvo en todo momento la confidencialidad de las personas que fueron incluidas al estudio.
- Los datos recolectados en el presente trabajo fueron utilizados única y exclusivamente con fines de investigación.

3.3. POBLACIÓN Y MUESTRA

La población con la cual se trabajó fueron todos los pacientes que se atendieron en las áreas COVID del Hospital II Essalud Pucallpa que contaron con información completa que se requiere para la presente investigación.

Universo o población de muestra, unidad de análisis y observación: Pacientes que fueron atendidos en las diferentes áreas COVID del Hospital II Essalud Pucallpa, de los cuales se seleccionaron por conveniencia una muestra de 110 pacientes, según los siguientes criterios:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

- Criterios de inclusión: Todo paciente con información completa de la historia clínica y registros de hospitalización.
- Criterios de exclusión: Todo paciente que no contó con información completa.

3.3. INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

- Se elaboró una hoja de recolección de datos para consignar la información requerida la que se obtuvo de las historias clínicas y de los libros de hospitalización.

3.4. PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

- Se revisaron las historias clínicas y los registros del servicio de hospitalización, para luego ser procesados en el programa SPSS.

3.5. TRATAMIENTO DE LOS DATOS

- Se hizo uso de la estadística descriptiva para evaluar frecuencias y de las medidas de tendencia central, la información se presentó en tablas y gráficos. Así mismo se hizo uso de la estadística inferencial: prueba de Ji cuadrado para evaluar la relación entre variables.

CAPÍTULO IV: RESULTADOS

4.1. PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

- El presente estudio estuvo representado por 110 pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID 19 en el nosocomio de Essalud II - PUCALLPA. Según el sexo de los participantes se identificó que el más representativo lo caracterizó el sexo masculino con 60 pacientes (54.55%). A eso se agrega que la categoría de edad más representativa fue la de 18 años a 64 años con un 69.09%. **Tabla 1.**
- En relación con la estancia hospitalaria, el grupo de pacientes con hospitalización menor de 7 días fueron los más representativo con un 67.27%. La variable marcadores inflamatorios se hicieron representativos con el 88% de la población de estudio. El 86% de los pacientes utilizó oxigenoterapia de ingreso y el 78% tuvo condición de grave. **Tabla 1.**

4.1.1. Análisis Descriptivo

Tabla 1. Variables del estudio características laboratoriales y COVID 19 Grave en pacientes en el Hospital Essalud II Pucallpa durante el año 2020.

VARIABLES CATEGÓRICAS	N	PORCENTAJE
SEXO		
Varón	60	54.55
Mujer	50	45.45
EDAD CATEGORIZADA		
>0= de 18 años hasta 64 años	76	69.09
65 años a más	34	30.91
URBANO – RURAL		
Ucayali	94	85.45
Otros departamentos	16	14.55
Estancia hospitalaria		
1 semana	74	67.27
Mayor a 1 semana	36	32.73
MARCADORES INFLAMATORIO		
Vivo	13	11.82
Fallecido	97	88.18
OXIGENOTERAPIA		
No utilizo	24	21.82
Si utilizo	86	88.18
CONDICIÓN DE PACIENTE CON COVID 19		
Leve - moderado	24	21.82
severo	80	78.18

Fuente: Base de datos del estudio.

Interpretación

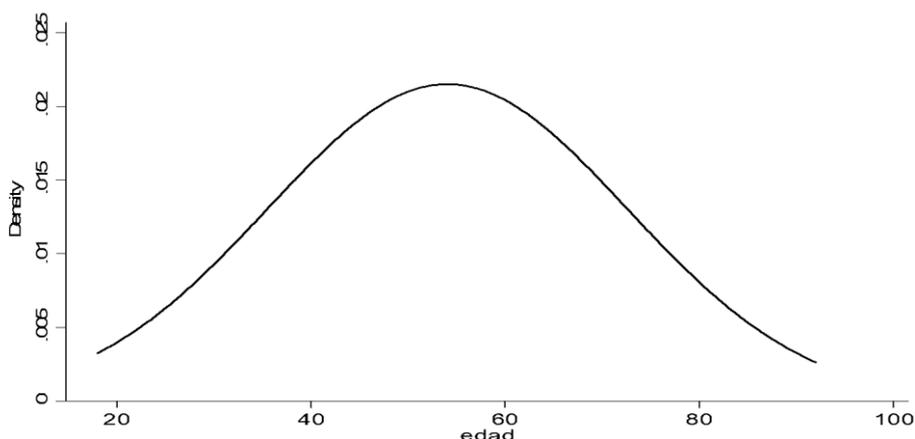
La variable edad presentó una mediana y rango intercuartílico de 50(33-58) años, esta variable presento un shapiro wilk de 0.0014 siendo una variable no normal. De esta forma, con un p-valor < 0.05 , podemos afirmar con un 95% de confianza que nuestros datos se ajustan a una distribución no normal. **Tabla 2.**

Tabla 2. Variable Cuantitativa edad del estudio características laboratoriales y COVID 19 Grave en pacientes en el Hospital Essalud II Pucallpa durante el año 2020.

Variables Cuantitativas	Rango Intercuartílico	Std. Dev.	Shapiro Swilk	Distribución
EDAD	50(33-58)	21.6227	0.0014	No normal

Fuente: Base de datos del estudio.

En el histograma podemos evidenciar una distribución no normal con una campana de Gauss ligeramente desviada hacia la izquierda (distribución no normal). **Gráfica 1.**



Fuente: Base de datos del estudio.

Gráfica 1. Histograma de variable cuantitativa edad del estudio características laboratoriales y COVID 19 grave en pacientes en el hospital Essalud II Pucallpa durante el año 2020.

La variable días de estancia hospitalaria presento una mediana y rango intercuartílico de 6 (3 - 11) días, esta variable presento un shapiro wilk de 0.0001 siendo una variable no normal. De esta forma, con un p-valor < 0.05, podemos afirmar con un 95% de confianza que nuestros datos se ajustan a una distribución no normal.

Tabla 3.

Tabla 3. Asociación entre el Sexo y los Hallazgos Laboratoriales del Estudio Características Laboratoriales y COVID 19 Grave en Pacientes en el Hospital Essalud II Pucallpa durante el año 2020.

VARIABLE	Hallazgos laboratoriales alterados		CHI2
SEXO	NO	SI	p =0.067
MASCULINO	4	56	
FEMENINO	9	41	

Fuente: Base de datos del estudio.

La variable sexo y la variable hallazgos laboratoriales alterados son variables de tipo categóricas. Se logra evidenciar que ambas variables no presentan asociación según el valor $p=0.067$ Se acepta la hipótesis que indica que no existe asociación entre el sexo y los hallazgos laboratoriales. **Tabla 3.**

Tabla 4. Asociación entre la categoría de edad y los hallazgos laboratoriales del estudio características laboratoriales y COVID 19 Grave en pacientes en el Hospital Essalud II Pucallpa durante el año 2020.

VARIABLE	Hallazgos laboratoriales alterados		CHI2
Categoría de edad	NO	SI	p =0.010
ADULTO	13	63	
ADULTO MAYOR	0	34	

Fuente: Base de datos del estudio.

La variable categoría de edad y la variable hallazgos laboratoriales alterados son variables de tipo categóricas. Se logra evidenciar que ambas variables presentan asociación según el valor $p=0.010$. Se acepta la hipótesis que indica que existe asociación entre la edad y los hallazgos laboratoriales. **Tabla 4.**

Tabla 5. Asociación entre la procedencia y los Hallazgos Laboratoriales del estudio características laboratoriales y COVID 19 Grave en pacientes en el Hospital Essalud II Pucallpa durante el año 2020.

VARIABLE	Hallazgos laboratoriales alterados		CHI2
	NO	SI	
PROCEDENCIA			p =0.455
URBANO	12	82	
RURAL	1	15	

Fuente: Base de datos del estudio.

La variable procedencia y la variable hallazgos laboratoriales alterados son variables de tipo categóricas. Se logra evidenciar que ambas variables no presentan asociación según el valor $p=0.455$. Se acepta la hipótesis que indica que no existe asociación entre la procedencia y los hallazgos laboratoriales. **Tabla 5.**

Tabla 6. Asociación entre la oxigenoterapia y los Hallazgos Laboratoriales del estudio características laboratoriales y COVID 19 grave en pacientes en el Hospital Essalud II Pucallpa durante el año 2020.

VARIABLE	Hallazgos laboratoriales alterados		CHI2
OXIGENOTERAPIA	NO	SI	p <0.0001
NO REQUIERE	12	12	
SI REQUIERE	1	85	

Fuente: Base de datos del estudio.

La variable oxigenoterapia y la variable hallazgos laboratoriales alterados son variables de tipo categóricas. Se logra evidenciar que ambas variables presentan asociación según el valor $p < 0.0001$. Se acepta la hipótesis que indica que existe asociación entre la oxigenoterapia y los hallazgos laboratoriales. **Tabla 6.**

Tabla 7. Asociación entre la estancia Hospitalaria y los Hallazgos Laboratoriales del estudio características laboratoriales y COVID 19 grave en pacientes en el hospital Essalud II Pucallpa durante el año 2020.

VARIABLE	Hallazgos laboratoriales alterados		CHI2
	NO	SI	
Estancia hospitalaria			p = 0.639
1 semana	8	66	
Mayor a 1 semana	5	31	

Fuente: Base de datos del estudio.

Interpretación

La variable estancia hospitalaria y la variable hallazgos laboratoriales alterados son variables de tipo categóricas. Se logra evidenciar que ambas variables no presentan asociación según el valor $p=0.639$. Se acepta la hipótesis que indica que no existe asociación entre la estancia hospitalaria y los hallazgos laboratoriales. **Tabla 7.**

Tabla 8. Asociación entre la Variable Condición del paciente y los Hallazgos Laboratoriales del estudio características laboratoriales y COVID 19 grave en pacientes en el hospital Essalud II Pucallpa durante el año 2020.

VARIABLE	Hallazgos laboratoriales alterados		CHI2
	NO	SI	
Condición de paciente			p <0.0001
Leve - moderado	13	11	
grave	0	86	

Fuente: Base de datos del estudio.

La variable condición del paciente y la variable hallazgos laboratoriales alterados son variables de tipo categóricas. Se logra evidenciar que ambas variables presentan asociación según el valor $p < 0.0001$. Se acepta la hipótesis que indica que existe asociación entre la condición del paciente y los hallazgos laboratoriales. **Tabla 8.**

4.1.2. Análisis Bivariado

Tabla 9. Regresión logística entre el sexo y los hallazgos laboratoriales del estudio características laboratoriales y COVID 19 grave en pacientes en el Hospital Essalud II Pucallpa durante el año 2020.

SEXO	Hallazgos laboratoriales alterados		
	OR	IC95%	VALOR P
MASCULINO: 0 FEMENINO: 1	0.325	0.937 - 1.129	0.077

Fuente: Base de datos del estudio.

La variable sexo y la variable hallazgos laboratoriales alterados no mostraron asociación (valor $p=0.077$). **Tabla 9.**

Tabla 10. Regresión logística entre la categoría edad y los hallazgos laboratoriales del estudio características laboratoriales y COVID 19 grave en pacientes en el Hospital Essalud II Pucallpa durante el año 2020.

Categoría de edad	Hallazgos laboratoriales alterados		
	OR	IC95%	VALOR P
Adulto Adulto mayor	3.525	1.862 – 5.872	<0.0001

Fuente: Base de datos del estudio.

La variable categoría de edad y la variable hallazgos laboratoriales alterados mostraron asociación (valor $p<0.0001$). El adulto mayor tiene 3,5 veces más posibilidades de presentar marcadores inflamatorios alterados en comparación a los adultos. **Tabla 10.**

Tabla 11. Regresión logística entre la procedencia y los hallazgos laboratoriales del estudio características laboratoriales y COVID 19 grave en pacientes en el hospital Essalud II Pucallpa durante el año 2020.

PROCEDENCIA	Hallazgos laboratoriales alterados		
	OR	IC95%	VALOR P
Urbano			
Rural	2.195	0.265 – 18.159	0.466

Fuente: Base de datos del estudio

La variable procedencia y la variable hallazgos laboratoriales no mostró asociación (valor $p=0.217$). **Tabla 11.**

Tabla 12. Regresión logística entre la procedencia y los hallazgos laboratoriales del estudio características laboratoriales y COVID 19 grave en pacientes en el hospital Essalud II Pucallpa durante el año 2020.

Oxigenoterapia	Hallazgos laboratoriales		
	OR	IC95%	VALOR P
No recibió			
Si recibió	8.527	1.012– 7.135	<0.0001

Fuente: Base de datos del estudio.

La variable oxigenoterapia y la variable hallazgos laboratoriales alterados mostraron asociación (valor $p<0.0001$). Las personas con oxigenoterapia tenían 8,52 veces más posibilidades de presentar marcadores inflamatorios alterados en comparación a los que no requerían oxigenoterapia **Tabla 12.**

Tabla 13. Regresión logística entre la estancia hospitalaria y los hallazgos laboratoriales del estudio características laboratoriales y COVID 19 grave en pacientes en el Hospital Essalud II Pucallpa durante el año 2020.

	Hallazgos laboratoriales		
Estancia hospitalaria	OR	IC95%	VALOR P
1 semana Mayor a 1 semana	0.751	0.227 – 2.485	0.640

Fuente: Base de datos del estudio.

La variable estancia hospitalaria y la variable hallazgos laboratoriales alterados no mostraron asociación (valor $p=0.640$). **Tabla 13.**

Tabla 14. Regresión logística entre la gravedad del paciente y los hallazgos laboratoriales del estudio características laboratoriales y COVID 19 grave en pacientes en el Hospital Essalud II Pucallpa durante el año 2020.

	Hallazgos laboratoriales		
Gravedad del paciente	OR	IC95%	VALOR P
Leve - moderado severo	2.174	1.238 – 2.682	0.001

Fuente: Base de datos del estudio.

La variable gravedad del paciente y la variable hallazgos laboratoriales alterados mostraron asociación (valor $p<0.0001$). Las personas con gravedad severa tenían 1.2 veces más posibilidades de presentar marcadores inflamatorios alterados en comparación a los que se encontraban en la categoría leve – moderado. **Tabla 14.**

4.2. DISCUSIÓN

En nuestro estudio se evidenció que el 78% de nuestra población presentó condición grave motivo por cual tuvo que ser manejado por el servicio de UCIN y UCI COVID 19. En Lima, durante el presente año de estudio, se identificó que más del 10% presentó cuidados críticos y que la letalidad llegó a un 2 a 3% (13).

En el estudio se evidenció que los pacientes con marcadores inflamatorios alterados se asociaban de forma significativa con la condición del paciente (OR:2.74; IC95%: 1.238 – 2.682; VALOR P <0.0001). En Chile y México, se evidenció el uso de marcadores inflamatorios para determinar la evolución de los pacientes con COVID 19 (16,17).

La variable oxigenoterapia y la variable hallazgos laboratoriales alterados mostraron asociación (valor $p < 0.0001$). Las personas con oxigenoterapia tenían 8,52 veces más posibilidades de presentar marcadores inflamatorios alterados en comparación a los que no requerían oxigenoterapia. En el Perú, se evidenció que el apoyo de oxígeno durante el manejo del paciente es importante para disminuir las complicaciones durante su estancia hospitalaria (15).

La variable sexo y la variable hallazgos laboratoriales alterados no mostraron asociación (valor $p = 0.077$). Sin embargo, en un estudio nacional, se evidenció que el sexo se asocia de forma significativa con los hallazgos laboratoriales alterados en los pacientes fallecidos por COVID – 19 (15).

La variable categoría de edad y la variable hallazgos laboratoriales alterados mostraron asociación (valor $p < 0.0001$). El adulto mayor tiene 3,5 veces más posibilidades de presentar marcadores inflamatorios alterados en comparación a los

adultos. En argentina, la edad avanzada y la presencia de hipertensión se asoció de forma significativa con la presencia de marcadores inflamatorios alterados (1).

La variable estancia hospitalaria y la variable hallazgos laboratoriales alterados no presentan asociación según el valor $p=0.639$. Se acepta la hipótesis que indica que no existe asociación entre la estancia hospitalaria y los hallazgos laboratoriales. Se debe tener en cuenta que este examen de marcadores inflamatorios se hizo al momento de la primera atención (primera muestra sanguínea realizada). Se debe agregar que un estudio realizado en Lima la estancia hospitalaria era de 4,7 días ($\pm 2,4$) (15)

CONCLUSIONES

1. Existen factores como la edad, oxigenoterapia y condición del paciente que se asociaron a la presencia de marcadores inflamatorios de los pacientes con diagnóstico de COVID – 19. Se debe tomar en cuenta la información recogida en este estudio con el fin de poder brindar un correcto manejo de los pacientes.
2. En relación con el lugar de procedencia se demostró que no se encontró asociación con la presencia de marcadores inflamatorios. Eso indica que la presencia de alteración de los marcadores se puede presentar en cualquiera de las categorías de procedencia.
3. La alteración de los marcadores inflamatorios no mostró predilección por el género de los pacientes. Sin embargo, en estudios nacionales se evidenció el compromiso del género masculino para marcadores inflamatorios.
4. La oxigenoterapia es vital dentro del manejo de los pacientes, esto se queda evidenciado en nuestro estudio donde el 88% de la población requirió de oxígeno como manejo clínico.

RECOMENDACIONES

1. Se recomienda para próximos estudios en relación con nuestras variables aumentar la población de estudio, esto debido a que podría presentar cambios dentro de su interpretación.
2. Se debe realizar una comparación según el tiempo de duración de la pandemia para identificar si los marcadores inflamatorios siguen siendo predictores en el manejo de los pacientes con diagnóstico de COVID – 19.
3. Se debe realizar comparaciones entre instituciones privadas y estatales con el fin de identificar que componentes laboratoriales serían los adecuados para el manejo de los pacientes.
4. Se debe hacer seguimiento a los pacientes con marcadores inflamatorios al momento del ingreso por emergencia, esto con el fin de conocer el pronóstico de los pacientes hospitalizados.
5. Los resultados de las variables que salieron con significancia estadística deben ser compartidas para conocer un poco de la realidad de nuestros pacientes.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Basbus Luis, Lapidus Martin I, Martingano Ignacio, Puga María Celeste, Javier Pollán Javier; Índice neutrófilo-linfocito como factor pronóstico de covid-19. MEDICINA (Buenos Aires) 2020; 80. Disponible: https://www.medicinabuenosaires.com/revistas/vol80-20/destacado/original_7158.pdf.
2. Orús Abigail (Statista), 5 ene. 2021. COVID-19: número de muertes por país 2021. Disponible en: <https://es.statista.com/estadisticas/1091192/paises-afectados-por-el-coronavirus-de-wuhan-segun-los-casos-confirmados/>.
3. Martínez-Urbistondo Diego, Beltrán Almudena, Beloqui Oscar, Huerta Ana. El índice neutrófilo/linfocito como marcador de disfunción sistémica endotelial en sujetos asintomáticos. Nefrología (Madr.) [Internet]. 2016 Ago [citado 2021 Ene 30]; 36(4):397-403. Disponible-en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0211-69952016000400397&lng=es. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2015.10.018>.
4. González Fajardo Ivette, Linares Guerra Elisa Maritza, Díaz Padilla Dianelys, Godoy Lóriga Lilliana Maris, Núñez Betancourt Amaury. Cambios en variables hematológicas y velocidad de sedimentación globular de pacientes no críticos con la COVID-19. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2020 Jun [citado 2021 Ene 12]; 24(3): e4515. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942020000300009&lng=es.
5. Reyes-Reyes E. Inmunopatogenia en la evolución del paciente grave por la COVID-19. Rev. electron. Zoilo [Internet]. 2020 [citado 12 Ene 2021]; 45(3):[aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://revzoilomarinaldo.sld.cu/index.php/zmv/article/view/2274>.
6. Castro L Ricardo. Coronavirus, una historia en desarrollo. Rev. méd. Chile [Internet]. 2020 Feb [citado 2021 Ene 12]; 148(2): 143-144. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872020000200143&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872020000200143>.

7. Carrillo Esper Raúl, Peña Pérez Carlos, Zepeda Mendoza Adriana Denise, Meza Márquez José Martín, Neri Maldonado Rosalinda, Meza Ayala Cynthia Margarita et al. Ferritina y síndrome hiperferritinémico: Su impacto en el enfermo grave; conceptos actuales. Rev. Asoc. Mex. Med. Crít. Ter. Intensiva [revista en la Internet]. 2015 Sep [citado 2021 Feb 02]; 29(3): 157-166. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-84332015000300006&lng=es.
8. Vargas-Vargas, Manuel and Cortés-Rojo, Christian Ferritin levels and COVID-19. Revista Panamericana de Salud Pública [online]. v. 44 [Accessed 2 February 2021], e72. Available from: <<https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.72>>. ISSN 1680-5348. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.72>.
9. San Norberto Enrique María, Alonso Noelia, Arroyo Agustín, Haro Joaquín de, Frías Manuel, Romera Antonio et al. Manejo de la enfermedad tromboembólica venosa en la era COVID-19. Recomendaciones del capítulo español de Flebología y Linfología de la SEACV. Angiología [Internet]. 2020 Ago [citado 2021 Feb 02]; 72(4): 186-197. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0003-31702020000400003&lng=es. Epub 28-Dic-2020. <http://dx.doi.org/10.20960/angiologia.00152>.
10. Mariños Evelyn, Barreto-Acevedo Elliot, Espino Poul. Accidente cerebrovascular isquémico asociado a COVID-19: primer reporte de casos en Perú. Rev Neuropsiquiatr [Internet]. 2020 Abr [citado 2021 Feb 02]; 83(2): 127-133. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-85972020000200127&lng=es. <http://dx.doi.org/10.20453/rnp.v83i2.3756>.
11. Esteban Gauna Mauricio, Luis Bernava Juan. Recomendaciones diagnósticas y terapéuticas ante la Respuesta Inmune Trombótica Asociada a COVID-19 (RITAC). CorSalud [Internet]. 2020 Mar [citado 2021 Feb 02]; 12(1): 60-63. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2078-71702020000100060&lng=es.
12. Caycho-Rodríguez Tomás, Carbajal-León Carlos, Vilca Lindsey W., Heredia-Mongrut José, Gallegos Miguel. COVID-19 y salud mental en policías peruanos: resultados

preliminares. Acta méd. Perú [Internet]. 2020 Jul [citado 2021 Feb 03]; 37(3): 396-398. Disponible en:

http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172020000300396&lng=es. <http://dx.doi.org/10.35663/amp.2020.373.1503>.

13. Culquichicón Carlos, Araujo Castillo Roger, Hurtado Roca Yamilee, Suarez Moreno Víctor, Tenorio Mucha Janet, Soto Becerra Percy. Factores de riesgo asociados a infección severa y muerte por neumonía de coronavirus-19 en pacientes del seguro social de salud. Versión 1.0. Fecha: 03 de abril del 2020. Disponible en: [http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/direcc_invest_salud/Protoc Factores de riesgo asociados COVID 19 ESSALUD.pdf](http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/direcc_invest_salud/Protoc_Factores_de_riesgo_asociados_COVID_19_ESSALUD.pdf)
14. Llaque, Patricia. Infección por el nuevo coronavirus 2019 en niños. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública [online]. 2020, v. 37, n. 2 [Accedido 3 Febrero 2021], pp. 335-340. Disponible en: <<https://doi.org/10.17843/rpmesp.2020.372.5439>>. Epub 28 Ago 2020. ISSN 1726-4642. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2020.372.5439>
15. Escobar Gerson, Matta Javier, Ayala Ricardo, Amado José. Características clinicoepidemiológicas de pacientes fallecidos por covid-19 en un Hospital Nacional de Lima, Perú. Rev. Fac. Med. Hum. [Internet]. 2020 Abr [citado 2021 Feb 03]; 20(2): 180-185. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2308-05312020000200180&lng=es. <http://dx.doi.org/10.25176/rfmh.v20i2.2940>.
16. Concha Ida, Fernández Carlos, Hirsch Tamara, Prado Francisco, Morales Viera, Pezoa Astrid. Diagnóstico y tratamiento de pacientes COVID-19 en Urgencia Pediátrica. Guía para esta pandemia. Rev. chil. pediatr. [Internet]. 2020 Sep [citado 2021 Feb 03]; 91(7): 35-42. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062020000700035&lng=es. Epub 18-Ago-2020. <http://dx.doi.org/10.32641/rchped.vi91i7.2473>.
17. Franco-Paredes Carlos, Kuri-Morales Pablo, Alvarez-Lucas Carlos, Palacios-Zavala Ethel, Nava-Frías Margarita, Betancourt-Cravioto Miguel et al. Síndrome agudo respiratorio severo: un panorama mundial de la epidemia. Salud pública Méx [revista

en la Internet]. 2003 Jun [citado 2021 Feb 03]; 45(3): 211-220. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342003000300011&lng=es.

18. Ruiz-Bravo Alfonso, Jiménez-Valera María. SARS-CoV-2 y pandemia de síndrome respiratorio agudo (COVID-19). *Ars Pharm* [Internet]. 2020 Jun [citado 2021 Feb 04]; 61(2): 63-79. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2340-98942020000200001&lng=es. Epub 20-Jul-2020. <http://dx.doi.org/10.30827/ars.v61i2.15177>.
19. Silva-Jaimes, Marcial Ibo. (2020). El SARS-CoV-2 y otros virus emergentes y su relación con la inocuidad en la cadena alimentaria. *Scientia Agropecuaria*, 11(2), 267-277. <https://dx.doi.org/10.17268/sci.agropecu.2020.02.15>.
20. Tyrrell DAJ, Bynoe ML. Cultivation of a novel type of common-cold virus in organ cultures. *Brit Med J*. 1965; 1(5448):1467-70. doi: 10.1136/bmj.1.5448.1467.
21. Hamre D, Procknow JJ. A new virus isolated from the human respiratory tract. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1966; 121(1):190-3. doi: 10.3181/00379727-121-30734.
22. Kahn JS, McIntosh K. History and recent advances in coronavirus discovery. *Pediatr Infect Dis J*. 2005; 24(11 Suppl):S223-7. doi: 10.1097/01.inf.0000188166.17324.60.
23. International Committee of taxonomy of Viruses. *Taxonomy*; 2020. <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/> (acceso 04/04/2020).
24. Wildy P. Classification and nomenclature of viruses. First Report of the International Committee on Nomenclature of Viruses. *Monographs in virology no 5*. Basel: Karger; 1971.
25. Gadsby NJ, Templeton KE. Coronaviruses. In: Jorgensen JH, Pfaller MA, Carroll KC, Funke G, Landry ML, Richter SS, Warnock DW, editors. *Manual of clinical microbiology*. Washington: ASM Press; 2015. p. 1565-83.
26. Fehr AR, Channappanavar R, Perlman S. Middle East Respiratory Syndrome: Emergence of a pathogenic human coronavirus. *Annu Rev Med*. 2017; 68:387-99. doi: 10.1146/annurev-med-051215-031152.
27. Zhou Y, Jiang S, Du L. Prospects for a MERS-CoV spike vaccine. *Expert Rev Vaccines*. 2018; 17(8):677-86. doi: 10.1080/14760584.2018.1506702.

28. Mackay M, Arden KE. MERS coronavirus: diagnostics, epidemiology and transmission. *Virology*. 2015;12:222. doi: 10.1186/s12985-015-0439-5
29. Comisión Municipal de Salud de Wuhan. Sobre la situación actual de neumonía en nuestra ciudad (en chino). Wuhan; 2019.
<http://wjw.wuhan.gov.cn/front/web/showDetail/201912310898>

ANEXO

ANEXO 1

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS



UNIVERSIDAD NACIONAL DE UCAYALI

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA

DATOS GENERALES:

MARCAR CON UNA X O RELLENAR SEGÚN CORRESPONDA

DIMENSIONES	INDICADORES
Edadaños
Categoría de edad	Adulto Adulto mayor
Sexo	Femeninomasculino.....
Marcadores inflamatorios alterados	Si.....no.....
Oxigenoterapia	Si.....no.....
Estancia hospitalaria	1 semana..... > 1 semana.....
Condición del paciente	Leve...moderado....severo.....
Domicilio	Rural..... Urbano.....

ANEXO 2

MATRIZ DE CONSISTENCIA

TÍTULO: “CARACTERÍSTICAS LABORATORIALES Y COVID 19 GRAVE EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL HOSPITAL II ESSALUD PUCALLPA DURANTE EL 2020”

FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	OBJETIVO GENERAL	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	HIPÓTESIS	VARIABLES
¿Cuáles son las características laboratoriales asociadas a COVID 19 grave en pacientes atendidos en el Hospital II Essalud Pucallpa durante el 2020?	Determinar cuáles son las características laboratoriales asociadas a COVID 19 grave en pacientes atendidos en el Hospital II Essalud Pucallpa durante el 2020.	<p>Determinar la frecuencia de las características laboratoriales asociadas a COVID 19 leve en pacientes atendidos en el Hospital II Essalud Pucallpa durante el 2020.</p> <p>Determinar la frecuencia de las características laboratoriales asociadas a COVID 19 grave en pacientes atendidos en el Hospital II Essalud Pucallpa durante el 2020.</p>	<p>Hipótesis General</p> <p>H1. Existen características laboratoriales asociadas a COVID 19 grave en pacientes atendidos en el Hospital II Essalud Pucallpa durante el 2020.</p> <p>H0. No existen características laboratoriales asociadas a COVID 19 grave en pacientes atendidos en el Hospital II Essalud Pucallpa durante el 2020.</p>	<p>Variable Independiente</p> <p>Las características laboratoriales: linfocitos, neutrófilos, índice linfocito - neutrófilo, monocitos, plaquetas, hemoglobina, dímero D, ferritina, proteína c reactiva y deshidrogenasa láctica.</p> <p>Variable Dependiente</p> <p>COVID 19 grave.</p>

		<p>Determinar las características sociodemográficas como: la edad, sexo y zona de procedencia de los pacientes diagnosticados con COVID 19.</p> <p>Determinar la relación entre las características laboratoriales y COVID 19 grave en pacientes atendidos en el Hospital II Essalud Pucallpa durante el 2020.</p>	<p>Hipótesis Específicas</p> <p>H1. Existe relación entre las características laboratoriales (linfocitos, neutrófilos, índice linfocito neutrófilo, monocitos, plaquetas, hemoglobina, dímero D, ferritina, proteína c reactiva, deshidrogenasa láctica) y COVID 19 grave en pacientes atendidos en el Hospital II Essalud Pucallpa durante el 2020.</p> <p>H2. Existe relación entre las características sociodemográficas como: la edad, sexo y zona de procedencia, y el COVID 19 grave en los pacientes atendidos en el Hospital II Essalud Pucallpa.</p>	<p>Variables Intervinientes:</p> <p>Características sociodemográficas como: la edad, sexo y zona de procedencia.</p>
--	--	--	--	---