

UNIVERSIDAD PRIVADA DE TACNA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA PROFESIONAL DE TECNOLOGÍA MÉDICA
Mención de: Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica



**“ÍNDICE DÍMERO D / PLAQUETAS Y SU RELACIÓN CON EL GRADO
DE SEVERIDAD CLÍNICA EN PACIENTES COVID-19, DEL HOSPITAL
DE ESSALUD – TACNA, 2020”**

INFORME FINAL DE TESIS

TESIS PRESENTADA POR
BACH. PATSY CALIZAYA HUERTA

ASESOR: LIC. T.M. ORLANDO GABRIEL PAREDES FERNÁNDEZ

CO ASESOR: LIC. T.M. EDWIN ANTONIO CUARESMA CUADROS

Para obtener el Grado Académico de:
LICENCIADA EN TECNOLOGÍA MÉDICA CON MENCIÓN EN
LABORATORIO CLÍNICO Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

Tacna – Perú

2022

ÍNDICE

RESUMEN	4
ABSTRACT	5
INTRODUCCIÓN	6
CAPÍTULO I	7
1 ¡Error! Marcador no definido.	
2 ¡Error! Marcador no definido.	
2.1 10	
2.2 ¡Error! Marcador no definido.	
3 ¡Error! Marcador no definido.	
3.1 11	
3.2 11	
4 ¡Error! Marcador no definido.	
CAPÍTULO II: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	13
1 ¡Error! Marcador no definido.	
2 ¡Error! Marcador no definido.	
2.1 28	
2.2 29	
2.3 39	
2.4 42	
2.5 44	
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS, VARIABLES Y DEFINICIONES OPERACIONALES	45
1 ¡Error! Marcador no definido.	
2 46	
3 ¡Error! Marcador no definido.	
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN	47

1	48	
2	48	
3	¡Error! Marcador no definido.	
4	48	
5	49	
5.1	49	
5.2	49	
5.3	49	
5.4	49	
5.5	50	
6	¡Error! Marcador no definido.	
CAPÍTULO V: PROCEDIMIENTOS DE ANÁLISIS DE DATOS		50
1	51	
2	52	
3	¡Error! Marcador no definido.	
3.1	53	
3.2	54	
3.3	54	
CAPÍTULO VI: RESULTADOS		54
DISCUSIÓN		61
CONCLUSIONES		64
RECOMENDACIONES		65
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS		66
ANEXOS		71

DEDICATORIA

El presente trabajo de investigación principalmente lo dedico a Dios, por ser el inspirador y darme fuerza para llegar a cumplir mis metas.

A mi madre Lucia por su amor, trabajo y sacrificio en todos estos años, por ser mi fuente de motivación para poder superarme cada día más.

A mis abuelos Juan y Antonia que sabiendo formarme con buenos sentimientos, hábitos y valores lo cual me ha ayudado a seguir en los momentos difíciles.

A mi Hermano Maicol por su apoyo moralmente y estar en los momentos mas importantes en mi vida, este logro también es tuyo.

A mi tía Irma por sus consejos que me ayudaron a no abandonar la batalla contra la adversidad.

AGRADECIMIENTO

Agradezco a la Universidad Privada de Tacna y Docentes por la enseñanza brindada.

Agradezco a mis jurados de tesis por su tiempo y dedicación por cada observación para poder llevar a cabo mi investigación.

A mi familia por confiar en mí, que de una y otra forma me apoyaron, gracias por ser parte de mi vida y por permitirme ser parte de su orgullo

RESUMEN

Título: “Índice dímero D / plaquetas y su relación con el grado de severidad clínica en pacientes COVID-19, del Hospital de Essalud – Tacna, 2020”

Objetivo: Determinar la relación del DPR y el grado de severidad clínica en pacientes COVID-19, del Hospital de Essalud – Tacna, 2020.

Metodología: El presente estudio de diseño epidemiológico, nivel relacional y tipo: observacional, transversal, retrospectivo y analítico, se realizó en el Hospital III Daniel Alcides Carrión de la seguridad social (Essalud) en la ciudad de Tacna – Perú, durante “la primera ola” de la pandemia por COVID-19, en los meses de julio y agosto del año 2020.

Resultados: El estudio consideró a 258 pacientes con COVID-19. Se observó una edad promedio de 61.0 años, los pacientes COVID-19 con inflamación representó el 27.5%, los fallecidos el 36.4% y los pacientes que fueron intubados el 12.4%. El coeficiente del Test de correlación de Spearman muestra que las plaquetas se relacionan de forma inversa y moderada, el dímero D de forma directa y moderada y el DPR de forma directa y buena. El recuento sanguíneo de plaquetas y el dímero D muestra correlación estadísticamente, lo cual se interpreta como inversa y baja ($R = - 0.38$). La media de dímero D y DPR es mayor, mientras que el recuento sanguíneo de plaquetas es menor en pacientes COVID-19 con inflamación sistémica, intubados y fallecidos del Hospital de Essalud – Tacna, 2020.

Conclusión: Existe relación estadísticamente significativa (directa y buena) entre el índice dímero D / plaquetas y el grado de severidad clínica en pacientes COVID-19, del Hospital de Essalud – Tacna, 2020.

Palabras Clave: Dímero D, plaquetas, índice Dímero D / plaquetas (DPR), COVID-19, hiperinflamación y grado de severidad COVID-19

ABSTRACT

Title: "D-dimer/platelet index and its relationship with the degree of clinical severity in COVID-19 patients, from Essalud Hospital - Tacna, 2020".

Objective: To determine the relationship between DPR and the degree of clinical severity in COVID-19 patients at the Essalud Hospital - Tacna, 2020.

Methodology: The present study of epidemiological design, relational level and type: observational, cross-sectional, retrospective and analytical, was conducted in the Hospital III Daniel Alcides Carrión of the social security (Essalud) in the city of Tacna - Peru, during "the first wave" of the pandemic by COVID-19, in the months of July and August of the year 2020.

Results: The study considered 258 patients with COVID-19. A mean age of 61.0 years was observed, COVID-19 patients with inflammation represented 27.5%, deceased patients 36.4% and patients who were intubated 12.4%. The Spearman correlation test coefficient shows that platelets are inversely and moderately related, D-dimer directly and moderately related, and DPR directly and well related. Blood platelet count and D-dimer show statistically correlation, which is interpreted as inverse and low ($R = - 0.38$). The mean of D-dimer and DPR is higher, while platelet blood count is lower in COVID-19 patients with systemic inflammation, intubated and deceased from Essalud Hospital - Tacna, 2020.

Conclusion: There is a statistically significant relationship (direct and good) between the D-dimer/platelet index and the degree of clinical severity in COVID-19 patients, from the Hospital de Essalud - Tacna, 2020.

Key words: D-dimer, platelets, D-dimer/platelet index (DPR), COVID-19, hyperinflammation and degree of COVID-19 severity.

INTRODUCCIÓN

Un nuevo coronavirus denominado síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) aislado de hisopados nasofaríngeos de los pacientes fue identificado como el patógeno. Posteriormente, esta neumonía única fue nombrada Enfermedad por Coronavirus-19 (COVID-19) por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (1).

Aunque ha pasado algún tiempo, la pandemia por COVID-19 sigue siendo un problema mundial, evidenciando la debilidad del sistema de salud en el Perú. Varias investigaciones proponen el uso de parámetros inflamatorios de tal forma que permita predecir la evolución de la gravedad en los pacientes recién infectados.

El índice Dímero D / plaquetas (DPR), integra matemáticamente en una proporción a dos analitos de laboratorio clínico (concentración plasmática de dímero D y recuento sanguíneo de plaquetas) que de manera individual han mostrado su asociación a manifestaciones clínicas que se relacionan a COVID-19 en su estado grave o crítico (2,3).

Los estadios de gravedad clínica de COVID-19 se categorizan en ordinario, severo y crítico, donde los pacientes con síntomas clínicos leves no muestran cambios en las imágenes radiográficas. El tipo grave se caracteriza por los siguientes síntomas: relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ mm Hg, frecuencia respiratoria ≥ 30 /minuto, saturación de oxígeno en sangre en reposo ≤ 93 % e infiltrados pulmonares > 50 % en 24 a 48 horas. Los casos críticos son aquellos que presentan insuficiencia respiratoria con ventilación mecánica, que requiere seguimiento en área crítica como la unidad de cuidados intensivos (4).

El presente estudio se planteó la siguiente hipótesis de trabajo: existe relación entre el índice Dímero D / plaquetas y el estado de manifestación clínica en pacientes COVID-19, del Hospital de Essalud – Tacna, 2020, como respuesta a nuestro objetivo general. Concluir de forma afirmativa con nuestra hipótesis de trabajo nos faculta a continuar con esta línea de investigación, permitiendo aportar una herramienta de diagnóstico y pronóstico de gravedad clínica por COVID-19.

CAPÍTULO I

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A finales de diciembre de 2019, se produjo la aparición de una enfermedad que causaba una misteriosa neumonía, esto sucedió en Wuhan, provincia de Hubei, en China. Días después de que se identificara la causa de la neumonía como un nuevo coronavirus llamado SARS-CoV-2 (5), la enfermedad infecciosa relacionada fue nombrada COVID-19 por la OMS (1).

Hasta noviembre del año 2022, 628,694,934 personas se ha infectado en todo el mundo, con 6,576,088 muertes (6). En el Perú, el número de personas infectadas alcanza a 4,161,617 casos diagnosticados, 217,080 muertos y una tasa de letalidad de 5.22%, mientras que en Tacna el número de infectados alcanza a 60,705 casos, con 2,197 fallecidos permitiendo alcanzar una tasa de letalidad de 3.62% (7).

La manifestación clínica de la enfermedad COVID-19 es diverso y varían desde estar asintomáticos o tener una enfermedad leve, moderada y grave o crítico del tracto respiratorio bajo, este último estado de gravedad se expresa en neumonía viral que requiere asistencia sanitaria y hospitalización. Esta enfermedad puede progresar en tormenta de citocinas (desregulación inmunitaria con expresión de hiperinflamación), síndrome de dificultad respiratoria aguda, progresando hasta la muerte (8). Aproximadamente el 80% de los pacientes con COVID-19 en estado grave o crítico requieren asistencia con oxígeno, de los cuales aproximadamente el 30% exigen ventilación asistida o mecánica, presentando en este caso una tasa de mortalidad elevada del 80%, y representando la insuficiencia pulmonar con coinfección bacteriana como el principal motivo de mortalidad en pacientes con COVID-19 (9).

La desregulación de la respuesta inmunitaria que se manifiesta con estado de hiperinflamación se asocia a estado grave o crítico de COVID-19 (10). Los análisis

de laboratorio de emergencia, entre ellos dímero D y plaquetas, de manera individual han mostrado correlación con el estado de gravedad por COVID-19 (11–14). Varios índices que evalúan la respuesta inmunitaria, que a su vez integran mediante proporciones matemáticas a diversos analitos han mostrado buena correlación con los estados de gravedad de COVID-19, anteriormente estos fueron usados en enfermedades crónicas, mostrando buen rendimiento como predictor de gravedad (3,15).

El DPR integra mediante una proporción matemática a la concentración plasmática de dímero D y el recuento sanguíneo de plaquetas, este DPR se ha mostrado como un marcador simple, económico y disponible del estado protrombótico, siendo un marcador novedoso de estratificación de riesgo en pacientes con embolia pulmonar aguda, facultando su uso en la identificación de pacientes con mayor posibilidad de eventos clínicos adversos (3).

Se desconoce la correlación estadística del DPR, así como la intensidad de esta, con respecto a los estadios clínicos de gravedad (leve, moderado y severo) por COVID-19, conocer ello, metodológicamente permitirá, en el siguiente nivel de investigación, evaluar su rendimiento y capacidad predictiva de COVID-19 de estado grave o crítico el cual se asocia a hiperinflamación, con el objetivo de iniciar de forma oportuna terapia inmunomoduladora.

El presente estudio de investigación se planteó como objetivo principal, el determinar la relación del índice Dímero D / plaquetas y el grado de severidad clínica en pacientes COVID-19, del Hospital de Essalud – Tacna, 2020.

FORMULACIÓN DEL PROBLEMA:

Problema general:

¿Cuál es la relación del DPR y el grado de severidad clínica en pacientes COVID-19, del Hospital de Essalud – Tacna, 2020?

Problemas específicos:

- ¿Cuál es la fuerza de la relación de la concentración de Dímero D y el recuento de plaquetas en pacientes COVID-19, del Hospital de Essalud – Tacna, 2020?
- ¿Cuál es la concentración de Dímero D, el recuento de plaquetas y el DPR, según estado inflamatorio en pacientes COVID-19, del Hospital de Essalud – Tacna, 2020?
- ¿Cuál es la concentración de Dímero D, el recuento de plaquetas y el DPR, según el estado de intubación en pacientes COVID-19, del Hospital de Essalud – Tacna, 2020?
- ¿Cuál es la concentración de Dímero D, el recuento de plaquetas y el DPR, según la mortalidad en pacientes COVID-19, del Hospital de Essalud – Tacna, 2020?
- ¿Cuál es la concentración de Dímero D, el recuento de plaquetas y el DPR, según la estancia hospitalaria en pacientes COVID-19, del Hospital de Essalud – Tacna, 2020?

OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN:

Objetivo general

Determinar la relación del DPR y el grado de severidad clínica en pacientes COVID-19, del Hospital de Essalud – Tacna, 2020.

Objetivos específicos

- Determinar la fuerza de la relación de la concentración de Dímero D y el recuento de plaquetas en pacientes COVID-19, del Hospital de Essalud – Tacna, 2020.
- Estimar la concentración de Dímero D, el recuento de plaquetas y el DPR, según estado inflamatorio en pacientes COVID-19, del Hospital de Essalud – Tacna, 2020.
- Estimar la concentración de Dímero D, el recuento de plaquetas y el DPR, según el estado de intubación en pacientes COVID-19, del Hospital de Essalud – Tacna, 2020.
- Estimar la concentración de Dímero D, el recuento de plaquetas y el DPR, según la mortalidad en pacientes COVID-19, del Hospital de Essalud – Tacna, 2020.
- Estimar la concentración de Dímero D, el recuento de plaquetas y el DPR, según la estancia hospitalaria en pacientes COVID-19, del Hospital de Essalud – Tacna, 2020.

JUSTIFICACIÓN

La pandemia por COVID-19 ha evidenciado las debilidades del sistema de salud, ya desde el escenario pre-pandemia las carencias de recursos humanos y logísticos se expresaban en mal servicio de salud en los pacientes. La gravedad de manifestación clínica por COVID-19 se ha asociado a estado de hiperinflamación, este se ha manifestado con biomarcadores de inflamación elevados muy por encima de su punto de corte, asimismo, diversos estudios han mostrado asociación de los índices de inflamación con COVID-19 (4,16–18).

La línea de investigación, que asocia índices de inflamación con gravedad por COVID-19, permite obtener herramientas de diagnóstico y pronóstico clínico con respecto a la gravedad en la manifestación clínica de COVID-19. En ese contexto, el presente estudio busca aportar con la asociación del DPR y el grado de severidad clínica de COVID-19 (relacionado ha estado de hiperinflamación) en los pacientes infectados por SARS-CoV-2, esto permitiría que en el siguiente nivel de investigación busquemos analizar diagnóstico y pronóstico, aportando en el ámbito metodológico.

Los índices de inflamación y específicamente el DPR, buscan mostrar su utilidad en el diagnóstico oportuno de la gravedad por COVID-19, el análisis predictivo fortalece estadísticamente su capacidad y rendimiento como herramienta clínica. El diagnóstico oportuno de gravedad por COVID-19, permitiría el tratamiento también oportuno y específico ante la gravedad por COVID-19 (estado de hiperinflamación), con el uso de inmunomoduladores que permita regular la respuesta inmune.

Las herramientas de diagnóstico y pronóstico clínico, permitirían el uso racional de los recursos logísticos y humanos del ya golpeado y débil sistema de salud, haciendo eficiente el gasto, producto de la reducción de días en la estancia hospitalaria, uso apropiado de los recursos farmacológicos y garantizando la atención oportuna.

DEFINICIÓN DE TÉRMINOS BÁSICOS

- Dímero D. - es un producto final de degradación del trombo plaquetario rico en fibrina, con utilidad clínica de su medición en los pacientes con enfermedad trombo embólica (19).
- Plaquetas. – son partículas celulares necesarias para el correcto establecimiento de la hemostasia y desempeñan un papel importante tanto en los trastornos trombóticos como en los hemorrágicos (20).
- Índice Dímero D / plaquetas (DPR). – marcador novedoso de resultados adversos hospitalarios en pacientes con embolia pulmonar aguda, este integra dos analitos de laboratorio: dímero D y plaquetas (3).
- COVID-19. - enfermedad causada por el nuevo coronavirus conocido como SARS-CoV-2. Tras recibir información sobre un grupo de casos de "neumonía viral" notificados en Wuhan (República Popular China), la OMS tuvo conocimiento de la existencia de este nuevo virus el 31 de diciembre de 2019 (21).
- Hiperinflamación. – desregulación de la respuesta inmunitaria expresada en reclutamiento de células inflamatorias como monocitos, macrófagos y neutrófilos (22).
- Grado de severidad COVID-19. - criterios para el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), que definen la gravedad de la manifestación, que puede ser: leve, moderado, severo y crítico (23).

CAPÍTULO II: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

Deng, P. et al. China. 2022. “El valor predictivo del dímero D y DPR para la mortalidad hospitalaria en pacientes con COVID-19”.

Objetivo: explorar el valor predictivo del dímero D y la proporción de dímero D a plaquetas (DPR) al ingreso en pacientes COVID-19.

Método: Estudio de cohorte retrospectivo de pacientes confirmados con COVID-19 que ingresaron en el Hospital Renmin de la Universidad de Wuhan del 30 de enero de 2020 al 15 de febrero de 2020. Se recopilieron los parámetros clínicos y de laboratorio de referencia.

Resultados: inscribieron en este estudio 264 pacientes con COVID-19, de los cuales 52 fallecieron durante la hospitalización y 212 fueron dados de alta del hospital. El análisis de la curva característica operativa del receptor (ROC) demostró que el área bajo la curva (AUC) del dímero D fue de 0,818 con una sensibilidad del 75,0 % y una especificidad del 78,3 %, y el AUC de DPR fue de 0,847 con una sensibilidad del 84,6 % y una especificidad del 75,5% para la predicción de la mortalidad hospitalaria al ingreso. Los pacientes con niveles más altos de dímero D o DPR se relacionaron con un mayor riesgo de mortalidad, en comparación con aquellos que tenían niveles más bajos. La regresión multivariable de Cox indicó que la mortalidad hospitalaria se asoció con la edad (hazard ratio (HR) 1,034, intervalo de confianza (IC) del 95 % 1,011-1,058, $P = 0,003$), sexo (HR 0,553, IC del 95 % 0,313-0,976); $P = 0,041$), enfermedad coronaria (HR 2,315, IC del 95 % 1,276-4,200; $P = 0,006$), dímero D elevado (HR 6,111, IC del 95 % 3,095-12,068; $P < 0,001$) y DPR elevado (HR 7,158 , IC 95% 3.633-14.101; $P < 0,001$).

Conclusiones: los niveles de DPR parecen ser ligeramente mejores para predecir la mortalidad que el dímero D, y tanto el dímero D elevado como el DPR pueden considerarse factores de riesgo independientes de muerte en pacientes con COVID-19 (24).

Chen, N. et al. China. 2020. “Análisis de la alteración dinámica en la función de coagulación sanguínea de pacientes con enfermedad por coronavirus 2019”.

Objetivo: evaluar las diferencias y los cambios dinámicos de la función de la coagulación sanguínea en pacientes con COVID-19 de diferente gravedad.

Método: participaron un total de 261 pacientes con COVID-19 del 24 de enero al 25 de marzo de 2020 en Huangshi, provincia de Hubei. Se diseñó un estudio observacional retrospectivo. Recopilaron información clínica, incluida la edad, la rutina sanguínea y la función de coagulación de la sangre. Según las Directrices de Diagnóstico y Tratamiento para COVID-19 (séptima versión) emitidas por el Comité Nacional de Salud de la República Popular China, los pacientes se dividieron en 3 subgrupos: 186 ordinarios, 45 graves y 30 críticos. Se comparó las diferencias en los factores de coagulación sanguínea entre los grupos.

Resultados: la edad promedio en el grupo crítico ($71,47 \pm 11,48$ años) fue la mayor de 3 subgrupos. Al ingreso se observaron diferencias estadísticamente entre pacientes ordinarios, graves y críticos en dímero D ($0,18 \pm 0,33$, $0,63 \pm 1,13$ y $1,16 \pm 1,58$ mg/L), fibrinógeno/productos de degradación de fibrina (FDP) ($3,11 \pm 5,30$, $9,82 \pm 23,91$ y $21,94 \pm 40,98$ $\mu\text{g/ml}$), plaquetas [$(169 \pm 62,85)$, $(188 \pm 71,56)$ y $(117 \pm 38,31) \times 10^9 /\text{L}$] y recuento de linfocitos [$(1,18 \pm 0,46)$, $(0,82 \pm 0,35)$ y $(0,75 \pm 0,39) \times 10^9 /\text{L}$], respectivamente ($P < 0,05$). Durante la hospitalización se monitorizaron los valores pico de coagulación y los valores valle de rutina sanguínea. Hubo diferencias significativas entre pacientes ordinarios, graves y críticos en dímero D ($0,26 \pm 0,46$, $1,39 \pm 1,51$ y $2,89 \pm 1,68$ mg/L),

FDP ($3,29 \pm 5,52$, $23,68 \pm 39,07$ y $56,11 \pm 49,94$ $\mu\text{g/ml}$), plaquetas [$(164 \pm 55,53)$, $(171 \pm 69,96)$ y $(84 \pm 57,80) \times 10^9 /\text{L}$] y recuento de linfocitos [$(1,10 \pm 0,46)$, $(0,65 \pm 0,35)$ y $(0,55 \pm 0,31) \times 10^9 /\text{L}$], respectivamente ($p < 0,001$). El dímero D y el FDP en el transcurso de la enfermedad en los grupos graves/críticos mostraron una tendencia primero al alza y luego a la baja.

Conclusión: los índices de función de coagulación como el dímero D y FDP podrían servir como marcadores para estimar la condición de los pacientes con COVID-19. La monitorización estrecha de la función de la coagulación puede ser útil para el diagnóstico precoz de pacientes graves y la orientación de los tratamientos (4).

Malik, P. et al. Multicéntrico. 2021. “Biomarcadores y resultados de las hospitalizaciones por COVID-19: revisión sistemática y metanálisis”.

Objetivo: evaluar la asociación entre biomarcadores y resultados en pacientes hospitalizados por COVID-19.

Método: revisión sistemática y metanálisis. Desde el 1 de diciembre de 2019 hasta el 15 de agosto de 2020, se identificaron estudios observacionales de texto completo en inglés que describían los resultados de los pacientes hospitalizados con COVID-19 mediante búsquedas en Web of Science, PubMed, medRxiv y Scopus utilizando los términos Medical Subject Headings (MeSH) COVID-19 OR coronavirus OR SARS-CoV-2 OR 2019-nCoV de acuerdo con las directrices de MOOSE. Participaron estudios con biomarcadores, incluidos linfocitos, plaquetas, dímero D, lactato deshidrogenasa (LDH), creatinina, proteína C reactiva (CRP), aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), procalcitonina (PCT) y creatina quinasa (CK), y la descripción de los resultados se seleccionaron con el consenso de tres revisores independientes. Se consideró los malos resultados compuestos que incluyen ingreso en la UCI, saturación de oxígeno $<90\%$, utilización de ventilación mecánica invasiva, enfermedad grave, ingreso hospitalario y mortalidad. Se obtuvo el OR y el

IC del 95 % y se crearon diagramas de bosque utilizando modelos de efectos aleatorios. El sesgo de publicación y la heterogeneidad se evaluaron mediante un análisis de sensibilidad.

Resultados: incluyó 32 estudios con 10 491 pacientes confirmados de COVID-19. Encontramos que la linfopenia (OR agrupado: 3,33 (IC del 95 %: 2,51–4,41); $p < 0,00001$), trombocitopenia (2,36 (1,64–3,40); $p < 0,00001$), dímero D elevado (3,39 (2,66–4,33) ; $p < 0,00001$), PCR elevada (4,37 (3,37–5,68); $p < 0,00001$), PCT elevada (6,33 (4,24–9,45); $p < 0,00001$), CPK elevada (2,42 (1,35–4,32); $p = 0,003$), AST elevada (2,75 (2,30–3,29); $p < 0,00001$), ALT elevada (1,71 (1,32–2,20); $p < 0,00001$), creatinina elevada (2,84 (1,80–4,46); $p < 0,00001$) y LDH (5,48 (3,89–7,71); $p < 0,00001$) se relacionaron de manera independiente con un mayor riesgo de malos resultados.

Conclusión: el estudio encontró una relación con significancia estadística entre linfopenia, trombocitopenia y concentraciones elevadas de PCR, PCT, LDH, dímero D y gravedad de COVID-19. Los resultados tienen el potencial de usarse como un biomarcador temprano para mejorar el manejo de los pacientes con COVID-19, mediante la identificación de pacientes de riesgo alto y el uso adecuado de recursos de atención médica en la pandemia (18).

Zhang, X. et al. Multicéntrico. 2020. “Coagulopatía en pacientes con COVID-19: revisión sistemática y metanálisis”

Objetivo: investigar la asociación entre la coagulopatía y la gravedad de enfermedad por COVID-19.

Método: se utilizó PubMed, Embase, Cochrane, WanFang Database, CNKI y medRxiv, se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática de estudios publicados entre el 1 de diciembre de 2019 y el 1 de mayo de 2020. Luego se analizó los parámetros de coagulación en pacientes con COVID-19 que presentaban síntomas menos graves y más graves. síntomas severos. Los análisis estadísticos se realizaron haciendo uso del software Stata14.0.

Resultados: en el metanálisis se incluyeron un total de 3952 pacientes confirmados con COVID-19 de 25 estudios. Los pacientes con síntomas graves exhibieron concentraciones más altas de dímero D, tiempo de protrombina (PT) y fibrinógeno (FIB) que los pacientes con síntomas menos graves (DME 0,83, IC del 95 %: 0,70-0,97, I^2 56,9%; SMD 0,39, IC 95%: 0,14-0,64, I^2 79,4%; y SMD 0,35, IC 95%: 0,17-0,53, I^2 42,4%, respectivamente). Sin embargo, el recuento de plaquetas y de tromboplastina parcial activada no difirieron (SMD -0,26, IC del 95 %: -0,56-0,05, I^2 82,2 %; y SMD -0,14, IC del 95 %: -0,45-0,18, I^2 75,7 %, respectivamente).

Conclusión: demostraron que la coagulopatía hipercoagulable está relacionada con la gravedad de la manifestación clínica de COVID-19 y que los valores de dímero D, PT y FIB son los parámetros principales que se deben considerar al valorar la coagulopatía en pacientes con COVID-19 (25).

Duan, J. et al. China. 2020. “Correlación entre las variables recogidas al ingreso y la progresión a casos graves durante la hospitalización entre pacientes con COVID-19 en Chongqing”

Objetivo: correlación y predicción de la progresión a casos graves en pacientes COVID-19.

Método: se recolectó retrospectivamente pacientes con COVID-19 en dos hospitales de Chongqing desde el 1 de enero hasta el 29 de febrero de 2020. Al ingreso, se recolectó datos demográficos y pruebas de laboratorio para predecir si el paciente progresaría a casos graves durante la hospitalización. Se confirmó caso grave cuando se presentó uno de los siguientes criterios: (a) disnea, frecuencia respiratoria ≥ 30 respiraciones/min, (b) saturación de oxígeno en sangre $\leq 93\%$ y (c) $PaO_2 / FiO_2 \leq 300$ mm Hg.

Resultados: en el momento de la admisión, se inscribieron en este estudio 348 casos leves. De ellos, 20 (5,7%) pacientes progresaron a casos graves

después de una mediana de 4,0 días (rango intercuartílico: 2,3-6,0). Índice de inflamación pulmonar, recuento de plaquetas, sodio, proteína C reactiva, prealbúmina y PaCO₂ mostró un buen poder de distinción para predecir la progresión a casos graves (cada área bajo la curva de características operativas del receptor [AUC] \geq 0,8). La edad, la frecuencia cardíaca, el cloro, TGP, TGO, la procalcitonina, CPK, el pH, los recuentos de CD3 y los recuentos de CD4 mostraron un poder de distinción moderado (cada AUC entre 0,7 y 0,8). Y el potasio, la creatinina, la temperatura y el dímero D mostraron un poder de distinción leve (cada AUC entre 0,6 y 0,7). Además, una proteína C reactiva más alta se asoció con un tiempo más corto para progresar a casos graves ($r = -0,62$).

Conclusión: varias variables fáciles de obtener al ingreso se asocian con la progresión a casos graves durante la hospitalización. Estas variables sirven de referencia para el personal médico a la hora de manejar a los pacientes con COVID-19 (26).

Sepulchre, E. et al. Bélgica. 2020. “Covid-19: aporte de características clínicas y de laboratorio para la detección temprana de pacientes con alto riesgo de evolución severa”.

Objetivo: identificar los factores predictivos clínicos y de laboratorio tempranos de una enfermedad grave por coronavirus 2019 (COVID-19).

Método: realizaron un estudio retrospectivo en pacientes adultos ingresados en el hospital por COVID-19. El diagnóstico se basó en una reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) en tiempo real positiva en muestras nasofaríngeas. La cohorte se dividió en dos grupos, es decir, un grupo de evolución favorable (FE) y un grupo de evolución desfavorable (UFE), incluidos los pacientes de la unidad de cuidados intensivos (UCI) y los fallecidos.

Resultados: un total de 198 pacientes se inscribieron en el estudio, con 138 FE (70%) y 60 UFE (30%). El sexo masculino, la edad avanzada, las comorbilidades y la disnea al ingreso constituyeron factores de pronóstico

significativamente peores. Entre las características de laboratorio, los recuentos de linfocitos y plaquetas, así como la tasa de filtración glomerular corregida, fueron significativamente más bajos en los pacientes con UFE, mientras que la proporción de neutrófilos a linfocitos, los biomarcadores de inflamación, la creatinina, el aspartato aminotransferasa, el lactato deshidrogenasa (LDH), la glucemia y el dímero D fueron significativamente más altos. La procalcitonina y la LDH aparecieron como las variables más precisas según las curvas características operativas del receptor.

Conclusión: el estudio belga reveló características clínicas y de laboratorio capaces de predecir un alto riesgo de necesidad de UCI, o incluso la muerte, en el momento del ingreso. Estos resultados proporcionan una herramienta potencial para el triaje de pacientes en un contexto de pandemia (27).

Ozen, M. et al. Turquía. 2021. “D-Dimer como un biomarcador potencial para la gravedad de la enfermedad en COVID-19”.

Objetivo: determinar la utilidad de los niveles de dímero D como biomarcador de gravedad y el pronóstico de la enfermedad COVID-19.

Método: evaluaron retrospectivamente datos clínicos, de imagen y de laboratorio clínico de 120 pacientes cuyo diagnóstico de COVID-19 se basó en RT-PCR. Clínicamente, la gravedad de la COVID-19 se clasificó como neumonía no complicada o leve o grave. Radiológicamente, el área de pulmones afectados compatible con neumonía viral en la tomografía computarizada de cada paciente se clasificó como 0-30% o $\geq 31\%$ del área pulmonar total. Los valores del dímero D y los datos de laboratorio de los pacientes con COVID-19 se compararon con el estado del paciente hospitalizado, la duración de la hospitalización y la afectación pulmonar durante el tratamiento y el seguimiento. Para evaluar el valor predictivo del dímero D, realizaron un análisis de características operativas del receptor (ROC).

Resultados: detectaron elevación del dímero D (> 243 ng/ml) en el 63,3% (76/120) de los pacientes. El valor medio del dímero D se calculó como

3144,50 ± 1709,4 ng/ml (1643-8548) para pacientes hospitalizados con neumonía grave en UCI. Los valores de dímero D mostraron correlaciones positivas con la edad, la duración de la estancia, la afectación pulmonar, el fibrinógeno, el recuento de neutrófilos, el índice de linfocitos neutrófilos (NLR) y el índice de linfocitos plaquetarios (PLR). Cuando el valor umbral del dímero D fue de 370 ng/ml en el análisis ROC, se calculó que este valor tenía una especificidad del 77 % y una sensibilidad del 74 % para la afectación pulmonar en pacientes con COVID-19.

Conclusión: la concentración de dímero D en pacientes COVID-19 se correlacionan con el resultado, pero se necesitan más estudios para ver qué tan útiles son para determinar el pronóstico (28).

Polimeni, A. et al. Multicéntrico. 2021. “Diferencias en los índices de coagulopatía en pacientes con COVID-19 grave versus no grave: un metanálisis de 35 estudios y 6427 pacientes”

Objetivo: realizar un metaanálisis para explorar las diferencias en los índices de coagulopatía en pacientes con COVID-19 grave y no grave.

Método: realizaron una búsqueda electrónica en las bases de datos electrónicas PubMed, Google Scholar y Scopus entre diciembre de 2019 (primer caso confirmado de Covid-19) hasta el 6 de abril de 2020. El criterio principal de valoración fue la diferencia de los valores del dímero D entre la enfermedad no grave y la enfermedad grave y los supervivientes frente a los no supervivientes. Además, también se analizaron los resultados de parámetros de coagulación adicionales (tiempo de protrombina, tiempo de trombolastina parcial activada y recuento de plaquetas).

Resultados: el análisis primario mostró que el dímero D medio fue significativamente más bajo en pacientes con COVID-19 con enfermedad no grave que en aquellos con enfermedad grave (SMD - 2.15 [- 2.73 a - 1.56], I² 98%, P < 0,0001). De manera similar, encontramos un dímero D medio más bajo en los sobrevivientes en comparación con los no sobrevivientes (SMD - 2,91 [- 3,87 a - 1,96], I² 98 %, P < 0,0001). Un

análisis adicional del recuento de plaquetas mostró niveles más altos de PLT promedio en pacientes no graves que los observados en el grupo grave (SMD 0,77 [0,32 a 1,22], I^2 96 %, $P < 0,001$). Cabe señalar que se observó un resultado similar incluso cuando se compararon los sobrevivientes con los no sobrevivientes (DME 1,84 [1,16 a 2,53], I^2 97 %, $P < 0,0001$). Curiosamente, se encontró un PT medio más corto en los grupos No graves (SMD - 1,34 [- 2,06 a - 0,62], I^2 98 %, $P < 0,0002$) y Supervivientes (SMD - 1,61 [- 2,69 a - 0,54], I^2 98 %, $P < 0,003$) en comparación con pacientes graves y no supervivientes.

Conclusión: los resultados del metaanálisis demostraron que la gravedad de infección por COVID-19 se relaciona con valores más altos de dímero D, un recuento de plaquetas más bajo y un TP prolongado. Estos datos sugieren un posible papel de la coagulación intravascular diseminada en la patogénesis de las complicaciones de la enfermedad COVID-19 (29).

Luo, L. et al. Multicéntrico. 2020. “Pruebas tempranas de coagulación predicen estratificación de riesgo y pronóstico de COVID-19”.

Objetivo: explorar si las pruebas de coagulación tempranas pueden predecir la estratificación de riesgo y pronóstico.

Método: se realizaron búsquedas electrónicas en PubMed, Web of Science, Cochrane Library y Scopus de estudios de investigación relevantes publicados hasta el 24 de marzo de 2020, lo que produjo 24 artículos para la inclusión final. Calcularon la diferencia de medias estándar (DME) agrupada de los parámetros de coagulación al ingreso para determinar las condiciones de evaluación grave y compuesta (UCI o muerte) en pacientes con COVID-19.

Resultado: los metaanálisis revelaron que el recuento de plaquetas no estaba estadísticamente relacionado con la gravedad de la enfermedad y el criterio de valoración compuesto; el dímero D elevado se correlacionó de forma positiva con la gravedad de la enfermedad (SMD 0,787 (0,277-1,298), $I^2 = 96,7$ %), pero no tuvo una relación estadística significativa con los criterios

de valoración compuestos. Del mismo modo, los pacientes con tiempo de protrombina (TP) prolongado tenían mayor riesgo de UCI y mayor riesgo de muerte (DME 1,338 (0,551-2,125), $P = 0,001$, $I^2 = 92,7\%$). Además, el incremento de los productos de degradación de la fibrina (FDP) y la disminución de la antitrombina también podrían indicar que la enfermedad está empeorando.

Conclusión: las pruebas de coagulación tempranas seguidas de un monitoreo dinámico son útiles para reconocer los trastornos de la coagulación acompañados de COVID-19 y guiar la terapia oportuna para mejorar el pronóstico (30).

Liao, D. et al. China. 2020. “Características hematológicas y factores de riesgo en la clasificación y evaluación pronóstica de la COVID-19: un estudio de cohorte retrospectivo”.

Objetivo: explorar las características hematológicas y los factores de riesgo relacionados en pacientes con COVID-19.

Método: estudio retrospectivo que incluyó pacientes con COVID-19 admitidos en tres sitios designados del Hospital Wuhan Unión (Wuhan, China). Los datos demográficos, de laboratorio, clínicos, de tratamiento y de resultados lo extrajeron del sistema de gestión electrónico y se compararon entre pacientes con enfermedad moderada, grave y crítica (definida de acuerdo con el protocolo de diagnóstico y tratamiento para la nueva neumonía viral por coronavirus, versión 7, publicado por la Comisión Nacional de Salud de China). Evaluaron los factores de riesgo asociados a enfermedad crítica y mal pronóstico. Los parámetros hematológicos y de coagulación dinámicos se investigaron con un modelo mixto lineal, y se aplicó el cribado de coagulopatía con coagulopatía inducida por sepsis y los sistemas de puntuación de coagulación intravascular diseminada abierta de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia.

Resultados: de 466 pacientes ingresados en el hospital del 23 de enero al 23 de febrero de 2020, 380 pacientes con COVID-19 se incluyeron en el

estudio. La incidencia de trombocitopenia (recuento de plaquetas $<100 \times 10^9$ células por L) en pacientes con enfermedad crítica (42 [49%] de 86) fue significativamente mayor que en aquellos con enfermedad grave (20 [14%] de 145) o moderada (nueve [6%] de 149) ($p < 0.0001$). El número de linfocitos y eosinófilos fue significativamente menor en pacientes con enfermedad crítica que en aquellos con enfermedad grave o moderada ($p < 0.0001$), y el dímero D, el tiempo de protrombina y los productos de degradación de fibrina aumentaron significativamente con el aumento de la gravedad de la enfermedad ($p < 0.0001$). En análisis multivariados, la muerte se relacionó con un aumento del índice NLR ($\geq 9,13$; razón de probabilidad [OR] 5,39 [IC del 95 %: 1,70–17,13], $p=0,0042$), trombocitopenia contar $<100 \times 10^9$ por L; OR 8.33 [2.56–27.15], $p=0.00045$), tiempo de protrombina prolongado (>16 s; OR 4.94 [1.50–16.25], $p=0.0094$), y aumento del dímero D (>2 mg/L; OR 4.41 [1.06–18.30], $p=0.041$). Los eventos trombóticos y hemorrágicos fueron complicaciones frecuentes en los pacientes que fallecieron (19 [35 %] de 55). La coagulopatía inducida por sepsis y las puntuaciones manifiestas de coagulación intravascular diseminada de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (evaluadas en 12 pacientes que sobrevivieron y ocho pacientes que fallecieron) aumentaron con el tiempo en los pacientes que fallecieron. El inicio de la coagulopatía inducida por sepsis fue típicamente antes de la coagulación intravascular diseminada manifiesta.

Conclusión: los análisis de sangre rápidos, incluido el recuento sanguíneo de plaquetas, el tiempo de protrombina, el dímero D y el índice NLR, pueden ayudar a los médicos a evaluar la gravedad y el pronóstico de los pacientes con COVID-19. El sistema de puntuación de coagulopatía inducida por sepsis se puede utilizar para la evaluación temprana y el tratamiento oportuno de pacientes con enfermedad crítica (31).

Zhang, A. et al. Multicéntrico. 2020. “Metaanálisis de parámetros de coagulación asociados con la gravedad de la enfermedad y mal pronóstico de COVID-19”.

Objetivo: determinar si los parámetros de coagulación anormales están relacionados con la gravedad de la enfermedad y el mal pronóstico en pacientes con enfermedad por el virus SARS-CoV-2 (COVID-19).

Método: hasta el 25 de abril de 2020, realizaron una búsqueda bibliográfica exhaustiva utilizando las bases de datos PubMed, Embase y Web of Sciences. Hubo un total de 15 estudios en los que participaron 2.277 pacientes. Los investigadores recogieron y evaluaron el recuento de plaquetas (PLT), el tiempo de protrombina (PT), el tiempo de tromboplastina parcial activado (APTT), el dímero D (DD) y el fibrinógeno (FIB). Los resultados estadísticos se expresaron como el efecto medido por la diferencia de medias (DM) con el intervalo de confianza (IC) del 95% relacionado.

Resultados: el nivel de PLT de los casos graves fue inferior al de los casos leves, mientras que los niveles de PT, DD y FIB fueron superiores a los de los casos leves ($P < 0,05$). El nivel de APTT no tuvo diferencia estadística entre los dos grupos ($P > 0,05$). El PT de los pacientes de la UCI fue significativamente más largo ($P < 0,05$) que el de los pacientes que no estaban en la UCI. En los no sobrevivientes, el PT y el DD fueron más altos, pero el PLT fue más bajo que el de los sobrevivientes ($P < 0,05$). No hubo diferencias significativas en el TTPA entre supervivientes y no supervivientes ($P > 0,05$). El gráfico en embudo y la prueba de regresión de Egger demostraron que no hubo sesgo de publicación.

Conclusión: la coagulopatía podría ser un factor de riesgo para la gravedad de la enfermedad y la muerte en los pacientes de COVID-19, lo que podría ayudar a los médicos a detectar la aparición de malos resultados en los pacientes de COVID-19 (32).

Pranata, R. et al. Multicéntrico. 2021. “Trombocitopenia como marcador pronóstico en pacientes con COVID-19: metaanálisis de precisión de prueba diagnóstica”.

Objetivo: evaluar la trombocitopenia como biomarcador pronóstico en pacientes con enfermedad por COVID-19.

Método: se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática utilizando PubMed, Embase y EuropePMC. El resultado principal fue un resultado deficiente compuesto, un compuesto de mortalidad, gravedad, necesidad de hospitalización en UCI y ventilación mecánica invasiva. Hubo 8963 pacientes de 23 estudios.

Resultados: se produjo trombocitopenia en el 18% de los pacientes. El sexo masculino ($p = 0,037$) reduce significativamente la incidencia. La trombocitopenia se asoció con un mal resultado compuesto (RR 1,90 (1,43–2,52), $P < 0,001$; I^2 : 92,3 %). El análisis de subgrupos mostró que la trombocitopenia se asoció con la mortalidad (RR 2,34 (1,23–4,45), $P < 0,001$; I^2 : 96,8 %) y gravedad (RR 1,61 (1,33–1,96), $P < 0,001$; I^2 : 62,4 %). El análisis de subgrupos para el punto de corte $<100 \times 10^9 / l$ mostró un RR de 1,93 (1,37–2,72), $P < 0,001$; yo 2: 83,2%). La trombocitopenia tuvo una sensibilidad de 0,26 (0,18–0,36), especificidad de 0,89 (0,84–0,92), razón de probabilidad positiva de 2,3 (1,6–3,2), razón de probabilidad negativa de 0,83 (0,75–0,93), razón de probabilidad de diagnóstico de 3 (2,4) y un área bajo la curva de 0,70 (0,66–0,74) para un mal resultado compuesto.

Conclusión: el análisis de meta regresión evidenció que la asociación entre la trombocitopenia y el mal resultado no varió significativamente con la edad, el sexo masculino, los linfocitos, el dímero D, la hipertensión, la diabetes y la ERC. El nomograma de Fagan mostró que la probabilidad posterior de un mal resultado fue del 50 % en pacientes con trombocitopenia y del 26 % en aquellos sin trombocitopenia. El gráfico en embudo de Deek fue relativamente simétrico y la prueba de asimetría cuantitativa no fue

significativa ($P=0,14$). Este estudio indica que la trombocitopenia se asoció con un mal resultado en pacientes con COVID-19 (33).

Soni, M. et al. India. 2020. “El nivel de dímero D es un predictor útil de mortalidad en pacientes con COVID-19: análisis de 483 casos”.

Objetivo: determinar la asociación de la concentración plasmática de dímero D y la mortalidad y establecer sus valores de corte óptimos para predecir la mortalidad.

Método: se recopiló y analizó retrospectivamente información sobre 483 pacientes con COVID-19 confirmado. El punto de corte óptimo del dímero D y la estadística C de las pruebas de rutina, tanto al ingreso como durante la estancia hospitalaria, se evaluaron mediante la curva característica del operador del receptor (ROC).

Resultados: se observó elevación del dímero D ($\geq 0,50 \mu\text{g/ml}$) en el 80,1 % de los pacientes hospitalizados. El nivel de dímero D $\geq 2,01 \mu\text{g/mL}$ fue un predictor significativo de muertes posteriores ($P < 0,01$; HR, 3,165; IC 95 %, 2,013–4,977). Se observaron valores elevados de dímero D ($\geq 0,50 \mu\text{g/ml}$) en 72 de los 75 (96 %) casos con desenlace mortal. El valor medio del dímero D entre los que no sobrevivieron fue de $6,34 \mu\text{g/ml}$ y entre los supervivientes fue de $0,94 \mu\text{g/ml}$. Una mayor proporción de desenlaces fatales ocurrió en pacientes con enfermedad subyacente (89,0%), la más prominente de las cuales fue la diabetes mellitus (66%). Se encontró que el valor medio del dímero D era significativamente alto en pacientes diabéticos ($1,68 \mu\text{g/mL}$).

Conclusión: entre los parámetros de coagulación medidos, el dímero D durante la estancia hospitalaria tuvo el índice C más alto para predecir la mortalidad hospitalaria en pacientes con COVID-19. Un valor de dímero D $\geq 2,01 \mu\text{g/ml}$ puede predecir eficazmente la mortalidad hospitalaria en pacientes con COVID-19 (34).

MARCO TEÓRICO

SARS-CoV-2

Es un virus envuelto con un genoma de ARN monocatenario de sentido positivo de unos 30 kb, similar a otros coronavirus (orden Nidovirales, familia Coronaviridae, subfamilia Coronavirinae). El SARS-CoV-2, al igual que el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) y el SARS-CoV, pertenece al género de betacoronavirus (con un 80% y un 50% de homología, respectivamente) (35).

➤ Estructura de SARS-CoV-2

La glicoproteína de espiga (S) que se encuentra en la membrana vírica produce peplómeros en la superficie del virión, lo que da al virus su forma de "corona" bajo el microscopio electrónico. La estructura anular es proporcionada por la glicoproteína de la membrana (M) y la proteína de la envoltura (E). En el interior del virión se encuentra una nucleocápside helicoidal compuesta por la proteína de la nucleocápside (N) en complejo con un único genoma de ARN de cadena positiva de unos 30 kb (36).

➤ Ciclo de replicación del SARS-CoV-2

La infección por SARS-CoV-2 inicia con la unión de la proteína espiga (S) con el receptor de la célula huésped. Hasta ahora se han identificado dos receptores celulares para el SARS-CoV-2: la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) y CD147. Después de la interacción con el receptor, la escisión de la proteína S por la proteasa transmembrana serina 2 TMPRSS2 asociada a la superficie celular promueve la fusión de las membranas viral y

celular. Después de la liberación de la nucleocápside al citoplasma, el ARN genómico viral se traduce a través del cambio de marco ribosómico para producir poliproteínas pp1a y pp1ab, que se someten a un procesamiento proteolítico cotraduccional en las 15 proteínas no estructurales (nsp1-nsp10 y nsp12-nsp16) que forman el complejo de replicación-transcripción (RTC). El RTC está involucrado en la replicación del ARN genómico y en la transcripción de un conjunto de ARNm subgenómicos anidados necesarios para expresar los genes de proteínas estructurales y accesorias. Los nuevos viriones se ensamblan brotando en las membranas intracelulares de las membranas del compartimento intermedio del RE-Golgi y se liberan mediante exocitosis (36).

COVID-19

La Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró el 11 de marzo de 2020 que la enfermedad respiratoria causada por el virus SARS-CoV-2 es una pandemia. La nueva enfermedad COVID-19 es causada por un Novel Coronavirus (SARS-CoV2) probablemente originado en Wuhan, China. A mediados de diciembre de 2019, las autoridades sanitarias de Wuhan detectaron pocos casos de una neumonía atípica que finalmente se descubrió que era causada por un nuevo coronavirus. El origen específico de esta nueva pandemia no se comprende del todo. Al comienzo del brote, se creía que se había producido un salto viral entre un animal salvaje y un ser humano en uno de los *mercados húmedos* más poblados de Wuhan, China, durante noviembre de 2019. Las investigaciones posteriores se centraron en identificar qué animales eran responsables de estas nuevas enfermedades zoonóticas. Aunque todavía no está claro qué animal es el huésped intermediario, es bien sabido que los murciélagos son los principales

reservorios de este tipo de virus y probablemente surgieron en alguna de las granjas locales de animales salvajes (36).

➤ Epidemiología

La dinámica epidemiológica de COVID-19 ha cambiado drásticamente en el transcurso de los meses. Al inicio del brote, el continente más afectado fue Asia, siendo China el país más afectado a nivel mundial, sin embargo, en la actualidad, las Américas, impulsadas principalmente por EE.UU. y Brasil, han convertido a la región en la más afectada del planeta. Es importante recalcar que la mortalidad tiene una variabilidad importante entre cada uno de los países, por ejemplo, Corea del Sur tiene tasas de mortalidad muy bajas, mostrando una estrategia de testeo muy eficiente y una excelente respuesta a la emergencia, mientras que otros países con menor capacidad de testeo, sistemas de salud más débiles y, en general, respuestas más deficientes al virus, informan tasas más altas de ataque, mortalidad y letalidad. La transmisión de COVID-19 es por gotitas expulsadas al hablar o estornudar a una distancia de 2 metros, o por estar en contacto con superficies expuestas. El cincuenta por ciento de las transmisiones ocurren como consecuencia de la exposición a personas asintomáticas (37).

➤ Patogénesis

El periodo de incubación de la COVID-19 suele oscilar entre 2 y 14 días (98% de los pacientes), con una media de 5 días, aunque se han dado casos con periodos de incubación de hasta 24 días. Por lo general, el tiempo desde el inicio de la infección hasta el desarrollo de la enfermedad grave [incluida la hipoxia] es de una semana.

El COVID-19 generalmente causa síntomas similares a los de la gripe, como fiebre (80-90 %), tos no productiva (50 %) y letargo (20-40 %), aunque en algunos pacientes la diarrea puede preceder a estos síntomas.

En grupos específicos de pacientes, particularmente los ancianos y aquellos con condiciones de salud crónicas, los síntomas pueden progresar a neumonía, con opresión en el pecho, dolor y fatiga. Después de una semana, puede provocar dificultad para respirar, y aproximadamente el 20% de los pacientes requieren tratamiento hospitalario. La infección por COVID-19 rara vez parece causar secreción nasal, estornudos o dolor de garganta [estos síntomas se han observado en aproximadamente el 5 % de los pacientes]. En China, según se informa, el 80,9% de las infecciones por COVID-19 son leves [con síntomas similares a los de la gripe] y se recuperan en casa sin intervención hospitalaria. España tiene una cifra muy inferior de recuperación domiciliar sin ingreso hospitalario (70%). La recuperación desde el inicio de los síntomas en casos leves es de aproximadamente 2 semanas y, con enfermedad grave o crítica, de 3 a 6 semanas (38).

➤ Respuesta inmunitaria

Las respuestas inmunitarias normales contra la mayoría de los virus implican una fase de contención rápida mediada por componentes inmunitarios innatos y, si es necesario, una fase inmunitaria adaptativa retrasada pero más sofisticada que debería ser capaz de erradicar el patógeno y, con suerte, generar una memoria inmunológica duradera. . El primero incluye interferones antivirales tipo I (IFN) y activación de macrófagos y neutrófilos que conduce a la producción de citocinas proinflamatorias y células NK. Por otro lado, las respuestas inmunitarias adaptativas antivirales implican un ataque coordinado adaptado al virus por parte de células T citotóxicas (CTL) CD8+ específicas de antígeno, el subconjunto Th1 de células T colaboradoras CD4+ que orquesta la respuesta inmunitaria contra virus y otros patógenos intracelulares, células T citotóxicas (CTL) específicas de

antígeno. células plasmáticas productoras de anticuerpos y, finalmente, la producción de subconjuntos de células T y B de memoria.

Las respuestas inmunitarias después de la infección por SARS-CoV-2 pueden ser un arma de doble filo. Una respuesta orquestada rápida y robusta de IFN tipo I puede conducir a la eliminación del virus y, dado que los linfocitos antivirales se activan y expanden, a la memoria inmunológica. Por el contrario, una activación tardía de la inmunidad innata, posiblemente a causa de, suele asociarse a una patología grave que puede derivar en neumonía, SDRA, shock séptico, fallo multiorgánico y, eventualmente, la muerte. En esta línea, una respuesta retardada de IFN tipo I y una eliminación ineficiente del SARS-CoV-2 por parte de los macrófagos alveolares pueden promover una replicación viral excesiva que puede conducir a una patología grave acompañada de un aumento de la eliminación viral y, por lo tanto, de la transmisibilidad viral.

En consecuencia, en pacientes cuyo sistema inmunitario está debilitado o desregulado, como los hombres mayores con comorbilidades, es claramente más probable que ocurra una COVID-19 grave (9).

➤ Hiperinflamación

El SARS-CoV-2 infecta principalmente a los neumocitos tipo 2 que expresan el receptor ACE2 en los alvéolos. La replicación viral activa del SARS-CoV-2 hace que la célula huésped experimente piroptosis y libere ácidos nucleicos virales y citoquinas proinflamatorias. Estos son reconocidos por receptores de reconocimiento de patrones en neumocitos vecinos y macrófagos alveolares residentes, que desencadenan la producción de citocinas y quimiocinas proinflamatorias, incluidas IL-1 β , IL-8, IL-6, GM-CSF, TNF- α , IFN- γ , MIP-1 β /CCL4, IP-10/CXCL10, MIP-1 α /CCL3, MCP-1/CCL2, monocitos inflamatorios, CD4⁺ y CD8⁺. Luego se reclutan células T, neutrófilos y células NK en el parénquima pulmonar y el

intersticio. Los macrófagos M1 clásicos derivados de monocitos y las células T CD4⁺ exacerbaban la inflamación al producir citocinas adicionales; un subconjunto profibrótico de macrófagos M2 alternativos también se recluta en el pulmón. Se establece un circuito de retroalimentación proinflamatorio que desencadena una tormenta de citocinas circulantes y conduce al síndrome de dificultad respiratoria aguda, shock séptico y macrófagos hemofagocíticos en los órganos reticuloendoteliales. La invasión directa de las células endoteliales ACE2⁺ por parte del SARS-CoV-2 también puede desencadenar una endotelitis en la vasculatura pulmonar (9).

➤ Diagnóstico de laboratorio

Las pruebas de COVID-19 disponibles comercialmente actualmente se dividen en dos categorías principales. La primera categoría incluye ensayos moleculares para la detección del ARN viral del SARS-CoV-2 mediante técnicas basadas en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o estrategias relacionadas con la hibridación de ácidos nucleicos. La segunda categoría incluye ensayos serológicos e inmunológicos que se basan en gran medida en la detección de anticuerpos producidos por individuos como resultado de la exposición al virus o en la detección de proteínas antigénicas en individuos infectados. Es importante volver a enfatizar que estas dos categorías de pruebas tienen propósitos superpuestos en el manejo de la pandemia de COVID-19. Las pruebas de ARN viral del SARS-CoV-2 identifican a las personas infectadas por el SARS-CoV-2 durante la fase aguda de la infección. Las pruebas serológicas identifican a las personas que han desarrollado anticuerpos contra el virus y podrían ser posibles donantes de plasma convaleciente. También promueve la capacidad de realizar el rastreo de contactos y monitorear el estado inmunológico de individuos y grupos a lo largo del tiempo (39).

- ✓ Reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR).

Se basa en su capacidad para amplificar una pequeña cantidad de material genético viral en una muestra y es considerado el estándar de oro para la identificación del virus SARS-CoV-2. Actualmente, las pruebas de RT-PCR para COVID-19 generalmente usan muestras recolectadas del sistema respiratorio superior usando hisopos. Además, también se han realizado algunos estudios utilizando suero, heces o secreciones oculares. Recientemente, el Laboratorio Clínico de Genómica de Rutgers desarrolló un ensayo de RT-PCR (kit TaqPath COVID-19 Combo) que utiliza muestras de saliva recolectada por uno mismo, que es más rápido y menos doloroso que otros métodos de recolección de muestras, reduce los riesgos para los proveedores de atención médica y puede permitir pruebas de mayor volumen (39).

La RT-PCR comienza con la conversión en laboratorio del ARN genómico viral en ADN mediante la ADN polimerasa dependiente de ARN (transcriptasa inversa). Esta reacción se basa en pequeños cebadores de secuencias de ADN diseñados para reconocer específicamente secuencias complementarias en el genoma viral de ARN y la transcriptasa inversa para generar una copia corta de ADN complementario (ADNc) del ARN viral. En la RT-PCR en tiempo real, la amplificación del ADN se controla en tiempo real a medida que avanza la reacción de la PCR. Esto se hace usando un colorante fluorescente o una sonda de ADN específica de secuencia marcada con una molécula fluorescente y una molécula extintora, como en el caso de los ensayos TaqMan. Luego, un sistema automatizado repite el proceso de amplificación durante aproximadamente 40 ciclos

hasta que se puede detectar el ADNc viral, generalmente mediante una señal fluorescente o eléctrica (39).

✓ Amplificación isotérmica de ácidos nucleicos.

La RT-PCR requiere múltiples cambios de temperatura para cada ciclo, lo que implica un sofisticado equipo de ciclos térmicos. La amplificación isotérmica de ácidos nucleicos es una estrategia alternativa que permite la amplificación a una temperatura constante y elimina la necesidad de un termociclador. Por lo tanto, se han desarrollado varios métodos basados en este principio, como:

- Amplificación isotérmica mediada por bucle de transcripción inversa (RT-LAMP)

requiere un conjunto de cuatro cebadores específicos para el gen/región objetivo para mejorar la sensibilidad y combina LAMP con un paso de transcripción inversa para permitir la detección de ARN. El producto de amplificación se puede detectar mediante fotometría, midiendo la turbidez causada por el precipitado de pirofosfato de magnesio en solución como subproducto de la amplificación. La reacción se puede seguir en tiempo real ya sea midiendo la turbidez o mediante fluorescencia usando colorantes intercalados. Dado que las pruebas de diagnóstico de RT-LAMP en tiempo real solo requieren calentamiento e inspección visual, su simplicidad y sensibilidad lo convierten en un candidato prometedor para la detección de virus.

- Amplificación mediada por transcripción (TMA)

es una tecnología patentada de amplificación isotérmica de tubo único modelada a partir de la replicación retroviral que se puede utilizar para amplificar regiones

específicas de ARN o ADN de manera mucho más eficiente que la RT-PCR. Utiliza una transcriptasa inversa retroviral y la polimerasa de ARN T7 y se ha utilizado para la detección de ácidos nucleicos de múltiples patógenos. Sobre la base de este principio, la plataforma Panther Fusion de Hologic tiene la capacidad de realizar tanto RT-PCR como TMA

- Ensayos basados en CRISPR

Las repeticiones palindrómicas cortas agrupadas regularmente interespaciadas (CRISPR) representan una familia de secuencias de ácidos nucleicos que se encuentran en organismos procarióticos, como las bacterias. Estas secuencias pueden ser reconocidas y cortadas por un conjunto de enzimas bacterianas, llamadas enzimas asociadas a CRISPR, ejemplificadas por Cas9, Cas12 y Cas13. Ciertas enzimas de las familias Cas12 y Cas13 se pueden programar para apuntar y cortar secuencias de ARN viral.

- Amplificación de círculo rodante

método alternativo de amplificación de ácido nucleico isotérmico conocido como amplificación de círculo rodante (RCA) ha atraído una atención considerable para la detección de ácido nucleico, ya que, en condiciones isotérmicas, es capaz de amplificar la señal de 10^9 veces de cada círculo en 90 min. La RCA tiene la ventaja de que se puede realizar en condiciones isotérmicas con un mínimo de reactivos y evita la generación de resultados falsos positivos que se encuentran con frecuencia en los ensayos basados en PCR (39).

✓ Secuenciación metagenómica basada en amplicones

Esta técnica de diagnóstico para la identificación del SARS-CoV-2 se basa en un enfoque dual que implica el uso de secuenciación basada en amplicones además de la secuenciación metagenómica. La secuenciación metagenómica se usa principalmente para abordar el microbioma de fondo de las personas infectadas. Permite la capacidad de identificar rápidamente tanto el virus SARS-CoV-2 como otros patógenos que contribuyen a las infecciones secundarias que influyen en la gravedad de los síntomas de COVID-19 (39).

✓ Ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA)

los pocillos de la placa suelen estar recubiertos con una proteína viral. Si están presentes, los anticuerpos antivirales en las muestras del paciente se unirán específicamente y el complejo anticuerpo-proteína unido se puede detectar con un anticuerpo trazador adicional para producir una lectura colorimétrica o basada en fluorescencia. ELISA es rápido, tiene la capacidad de analizar múltiples muestras y es adaptable a la automatización para aumentar el rendimiento, pero puede variar en sensibilidad y es adecuado para determinaciones en el punto de atención (39).

✓ Inmunoensayo de flujo lateral

Esta prueba suele ser un ensayo cromatográfico cualitativo (positivo o negativo) que es pequeño, portátil y se utiliza en el punto de atención. La prueba es un tipo de prueba de diagnóstico rápido (RDT) ya que, el resultado se puede obtener en 10-30 min. En la práctica, las muestras fluidas se aplican a un material de sustrato que permite que la muestra fluya a través de una banda de antígeno viral inmovilizado. Si están presentes, los anticuerpos anti-CoV se recolectan en la banda, donde, junto con los anticuerpos trazadores recolectados conjuntamente, se desarrolla un color para indicar los resultados. La prueba es

económica y no requiere personal capacitado, pero proporciona solo resultados cualitativos. Cuando se usa junto con la sintomatología, puede ser factible un diagnóstico de infección. Las pruebas rápidas de antígeno, en las que se utilizan anticuerpos anti-CoV en lugar de antígeno viral inmovilizado, permiten una evaluación más directa de la infección en curso (39).

✓ Ensayo de neutralización

Los ensayos de neutralización determinan la capacidad de un anticuerpo para inhibir la infección viral de células cultivadas y los efectos citopáticos resultantes de la replicación viral. Para este ensayo, las muestras de sangre completa, suero o plasma del paciente se diluyen y se agregan a concentraciones decrecientes a los cultivos celulares. Si los anticuerpos neutralizantes están presentes, sus niveles se pueden medir determinando el umbral en el que pueden prevenir la replicación viral en los cultivos de células infectadas. El tiempo de obtención de resultados para los ensayos de neutralización suele ser de 3 a 5 días, pero los avances recientes lo han reducido a horas (39).

✓ Inmunoensayo luminiscente

comprenden métodos que reducen los límites de detección de los reactivos basados en anticuerpos. Generalmente, implican quimioluminiscencia y fluorescencia. Se han desarrollado un inmunoensayo enzimático de quimioluminiscencia magnética basado en péptidos para el diagnóstico de COVID-19 (39).

✓ Prueba de biosensor

se basan en convertir la interacción específica de biomoléculas en una lectura medible a través de métodos ópticos, eléctricos, enzimáticos y otros. La resonancia de plasmones superficiales (SPR) es una técnica que mide la interferencia con la luz

incidente en un límite sólido debido a perturbaciones locales como la adsorción de anticuerpos o antígenos. Se desarrolló un biosensor basado en SPR para el diagnóstico del SARS utilizando antígeno de superficie coronaviral (SCVme) anclado en un sustrato de oro (39).

Dímero D

Es un producto específico de la degradación de los coágulos de fibrina que resulta de la acción de 3 enzimas: (a) la trombina, generada a partir de la activación de la cascada de la coagulación que convierte el fibrinógeno en coágulos de fibrina; (b) factor XIII activado que entrecruza coágulos de fibrina por medio de enlaces covalentes entre monómeros de fibrina; y (c) plasmina, la última enzima de la fibrinólisis que degrada la fibrina entrecruzada. El ensayo del dímero D no es específico, los niveles aumentan en pacientes con infarto de miocardio, neumonía, cáncer, sepsis y en el estado postoperatorio y en el segundo o tercer trimestre del embarazo (40).

➤ Fibrinólisis

La formación de fibrina reticulada, el sustrato para la formación del dímero D, requiere la activación de la coagulación con la generación resultante de trombina, la conversión de fibrinógeno en monómeros de fibrina, la polimerización de los monómeros de fibrina para formar polímeros de fibrina y el entrecruzamiento de los polímeros de fibrina por el factor XIIIa.

El dímero D se genera cuando la red de fibrina entrecruzada sufre una degradación mediada por plasmina. El proceso de degradación comienza cuando el activador tisular del plasminógeno convierte el plasminógeno unido a fibrina en plasmina. Mientras que el plasminógeno circula en el plasma, el activador tisular del

plasminógeno se libera localmente de las células endoteliales en respuesta a una lesión. El plasminógeno y el activador tisular del plasminógeno se unen a la superficie de fibrina para formar un complejo ternario que promueve la activación del plasminógeno. Por lo tanto, la formación de plasmina se localiza en la fibrina, lo que garantiza que la degradación del fibrinógeno circulante sea mínima.

La plasmina unida a fibrina degrada la red de fibrina en fragmentos solubles, cuyo bloque de construcción es (DD)E: un complejo que consta de dímero D generado a partir de dominios D adyacentes entrecruzados (DD) unidos de forma no covalente al fragmento E. La proteólisis adicional mediada por plasmina del fragmento E lo libera del complejo (DD)E, y el dímero D luego circula en el plasma con una vida media de aproximadamente 8 h hasta que es eliminado por los riñones y el sistema reticuloendotelial. Por lo tanto, debido a que solo puede generarse cuando hay formación y degradación de fibrina reticulada, el dímero D proporciona un marcador global de activación de los sistemas de coagulación y fibrinolítico, y sirve como marcador indirecto de actividad trombótica (41).

➤ Valor diagnóstico

El dímero D es un biomarcador de la formación y degradación de fibrina que puede medirse en sangre entera o en plasma. Las personas sanas tienen niveles bajos de dímero D circulante, mientras que los niveles elevados se encuentran en condiciones asociadas con la trombosis. El dímero D se ha investigado ampliamente para el diagnóstico de tromboembolismo venoso (TEV) y se usa de forma rutinaria para esta indicación. El dímero D también se ha evaluado para determinar la duración óptima de la anticoagulación en pacientes con TEV, para diagnosticar y monitorear la coagulación intravascular diseminada (CID) y para identificar pacientes médicos con alto riesgo de TEV. El papel del dímero D en pacientes con otras afecciones, como

la predicción del riesgo de accidente cerebrovascular en la fibrilación auricular, la identificación de pacientes con arteriopatía coronaria o infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en riesgo de eventos cardiovasculares, o para descartar una disección aórtica aguda es incierta (41).

➤ Métodos de medición de laboratorio

El dímero D en sangre total o plasma se detecta con anticuerpos monoclonales que reconocen un epítipo en el dímero D entrecruzado que está ausente en el dominio D del fibrinógeno y los monómeros de fibrina no entrecruzados. Aunque existen numerosos ensayos comerciales de dímero D, son de 3 tipos generales: ensayos de aglutinación de sangre completa, ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzimas o inmunofluorescentes (ELISA y ELFA, respectivamente) y ensayos de aglutinación de látex (41).

Los ensayos de aglutinación de sangre total utilizan un conjugado de anticuerpo bio específico con sitios de unión tanto para el dímero D como para un antígeno de membrana de glóbulos rojos, de modo que la aglutinación de glóbulos rojos ocurre cuando los niveles de dímero D son elevados. Los ensayos de aglutinación de sangre total son semicuantitativos y arrojan resultados positivos o negativos.

Por el contrario, los niveles de dímero D en plasma se pueden cuantificar mediante ensayos ELISA, ELFA o de aglutinación de látex. ELISA y ELFA se basan en el uso de 2 anticuerpos monoclonales: uno que captura el dímero D en la muestra y un segundo anticuerpo marcado que se usa para etiquetar y cuantificar el dímero D capturado. Los ensayos de aglutinación de látex contemporáneos utilizan técnicas inmunoturbidométricas para detectar el dímero D conjugado con perlas de látex recubiertas de anticuerpos. Los ensayos de aglutinación de látex son populares porque se pueden realizar utilizando analizadores de coagulación automatizados. Por lo tanto, los

ensayos modernos proporcionan una cuantificación rápida de los niveles de dímero D en plasma (41).

➤ Dímero D en pacientes médicamente enfermos

Los pacientes médicamente enfermos hospitalizados corren el riesgo de TEV mientras están en el hospital y hasta 3 meses después del alta. Para reducir este riesgo, las guías actuales recomiendan la trombopprofilaxis para estos pacientes mientras están en el hospital, pero desaconsejan la profilaxis prolongada después del alta hospitalaria. Los niveles elevados de dímero D por encima del doble del límite superior de lo normal identifican a los pacientes médicamente enfermos con mayor riesgo de TEV que pueden beneficiarse de una profilaxis prolongada (41).

Plaquetas

Son células sanguíneas especializadas que desempeñan un papel fundamental en la hemostasia, la inflamación, la metástasis tumoral, la cicatrización de heridas y la defensa del huésped tanto en procesos fisiológicos como patológicos. La activación de las plaquetas, que implica una compleja interacción de moléculas de adhesión y señalización, es fundamental para su funcionamiento (42).

➤ Plaquetopoyesis

Las plaquetas son producidas en la médula ósea por megacariocitos, que se desarrollan a partir de células madre hematopoyéticas. Los megacariocitos primero sufren un compromiso de linaje, seguido de endomitosis que da como resultado poliploidía. La poliploidía es un estado en el que una célula comprende múltiples juegos de cromosomas y esto representa un paso importante en la megacariopoyesis. Después de la maduración endoplasmática, los megacariocitos forman

proplaquetas, que expulsan miles de plaquetas y micropartículas al torrente sanguíneo. La megacariopoyesis es desencadenada por una variedad de citocinas (p. ej., GM-CSF, IL-3, IL-6, IL-11, FGF4 y SDF-1), siendo la trombopoyetina (TPO) la más importante. Sin embargo, la TPO no solo desencadena el desarrollo de megacariocitos, sino que también cumple un papel importante en el mantenimiento de las células madre (43).

➤ Plaquetas como marcador de inflamación

Las plaquetas representan un vínculo importante entre la inflamación, la trombosis y la aterogénesis. La inflamación se caracteriza por interacciones entre plaquetas, leucocitos y células endoteliales. Estas interacciones desencadenan procesos de activación autocrinos y paracrinos que conducen al reclutamiento de leucocitos en la pared vascular. Los procesos inflamatorios crónicos inducidos por plaquetas en la pared vascular dan como resultado el desarrollo de lesiones ateroscleróticas y aterotrombosis.

Durante el proceso de adhesión, las plaquetas se activan y liberan un arsenal de potentes sustancias inflamatorias y mitógenas en el microambiente local, alterando así las propiedades quimiotácticas, adhesivas y proteolíticas de las células endoteliales. Estas alteraciones del fenotipo endotelial inducidas por plaquetas favorecen la quimiotaxis, la adhesión y la trans migración de los monocitos al sitio de la inflamación (44).

➤ Mecanismos de la trombocitopenia inducida por virus

La trombocitopenia es frecuente después de infecciones virales y los virus usan una variedad de estrategias distintas para disminuir los niveles de plaquetas circulantes (43).

Los virus pueden modular la producción de plaquetas en varios pasos del desarrollo. Pueden influir en el perfil de citocinas del huésped, lo

que da como resultado una producción alterada de TPO en el hígado. Ejemplos de esto incluyen: el virus de la inmunodeficiencia de los simios (SIV), que desencadena la producción de TPO a través de la regulación al alza del factor de crecimiento tumoral (TGF) β ; virus del herpes humano 6, que puede interferir con la formación de colonias megacariocíticas inducibles por TPO; virus del herpes humano 7, que perjudica la supervivencia y diferenciación de los megacariocitos.

Algunos virus también interfieren directamente con la producción de TPO mediante la destrucción del tejido hepático, como se muestra en el caso del virus de la hepatitis C (VHC). La caída resultante en la producción de TPO da como resultado un retraso en el desarrollo de megacariocitos y una disminución en la producción de plaquetas. Otros virus infectan las células del estroma de la médula ósea y las células madre hematopoyéticas, lo que altera la producción de citocinas y reduce el número de células progenitoras, lo que altera la hematopoyesis.

Se sabe que el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el citomegalovirus (CMV) y el VHC se replican en los megacariocitos modulando su proliferación y función. La infección viral de los megacariocitos puede aumentar la apoptosis y disminuir la maduración y la ploidía de los megacariocitos. Además, se ha demostrado que los megacariocitos infectados por virus expresan menos c-Mpl de superficie, que es el receptor de la TPO (43).

Índice Dímero D / plaquetas (DPR)

El índice DPR, se ha propuesto como marcador simple, económico y disponible del estado protrombótico, también, como un marcador novedoso de estratificación de riesgo en pacientes con embolia pulmonar aguda. Este parámetro puede usarse para identificar pacientes con mayor riesgo de

eventos clínicos adversos, y se debe considerar oportunamente la individualización de las intervenciones terapéuticas (3).

➤ Valor diagnóstico

Se ha mostrado el valor del índice DPR como herramienta de diagnóstico clínico en la predicción del pronóstico hospitalario de los pacientes con embolia pulmonar aguda y como predictor de mortalidad en pacientes con COVID-19 (3,24).

➤ DPR como marcador de inflamación

La concentración plasmática de dímero D y el recuento sanguíneo de plaquetas han mostrado de forma individual asociación con el grado de severidad por COVID-19.

El índice DPR integra en una proporción matemática ambos analitos de laboratorio con el objetivo de mejorar su asociación a estados graves de COVID-19. Habiendo evidencia de la asociación de estado de gravedad por COVID-19 con estado de hiperinflamación (tormenta de citocinas), se ha propuesto el uso del índice DPR como herramienta de diagnóstico clínico de hiperinflamación en COVID-19.

El índice DPR se calcula dividiendo el nivel de dímero D (ug/L) por el nivel de plaquetas ($\times 10^9 / L$) (24).

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS, VARIABLES Y DEFINICIONES OPERACIONALES

Hipótesis general

H1: Existe relación entre el índice DPR y el grado de severidad clínica en pacientes COVID-19, del Hospital de Essalud – Tacna, 2020.

Ho: No existe relación entre el índice DPR y el grado de severidad clínica en pacientes COVID-19, del Hospital de Essalud – Tacna, 2020.

Hipótesis específicas

- Existe relación en la concentración de Dímero D y el recuento de plaquetas en pacientes COVID-19, del Hospital de Essalud – Tacna, 2020.
- Existe diferencias en la concentración de Dímero D, el recuento de plaquetas y DPR, según el estado inflamatorio en pacientes COVID-19, del Hospital de Essalud – Tacna, 2020.
- Existe diferencias en la concentración de Dímero D, el recuento de plaquetas y DPR, según el estado de intubación en pacientes COVID-19, del Hospital de Essalud – Tacna, 2020.
- Existe diferencias en la concentración de Dímero D, el recuento de plaquetas y DPR, según la mortalidad en pacientes COVID-19, del Hospital de Essalud – Tacna, 2020.
- Existe diferencias en la concentración de Dímero D, el recuento de plaquetas y DPR, según la estancia hospitalaria en pacientes COVID-19, del Hospital de Essalud – Tacna, 2020.

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.

VARIABLES	INDICADOR	CATEGORÍA	ESCALA
Índice Dímero D / plaquetas	Razón matemática de Dímero D y plaquetas	<ul style="list-style-type: none"> DPR 	Razón
Manifestación clínica Covid-19	Grado de severidad	<ul style="list-style-type: none"> Leve Moderado/Grave Critico 	Ordinal
Concentración plasmática de Dímero D	Coatron A6	<ul style="list-style-type: none"> ng/mL 	Razón
Recuento de plaquetas	Sysmex XN1000	<ul style="list-style-type: none"> Células / mm³ 	Razón
Características clínicas	Estado inflamatorio	<ul style="list-style-type: none"> Sin inflamación (PCR < 15 mg/dL) Con inflamación (PCR > 15 mg/dL) 	Nominal
	Intubación	<ul style="list-style-type: none"> Sí No 	Nominal
	Mortalidad	<ul style="list-style-type: none"> Sí No 	Nominal
	Estancia hospitalaria	<ul style="list-style-type: none"> > 15 días < 15 días 	Nominal

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

DISEÑO

Epidemiológico, no experimental.

NIVEL DE INVESTIGACIÓN

Relacional. - de análisis estadístico bivariado, no demuestra relación de causalidad, sí cuantifica y mide el grado de relación entre las variables de estudio.

TIPO DE INVESTIGACIÓN

Observacional. - sin intervención del investigador.

Transversal. - con una medición.

Retrospectivo. - datos que se obtienen de registros preexistentes.

Analítico. - con más de una variable.

ÁMBITO DE ESTUDIO

El estudio se llevó a cabo en el Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud Tacna, del cual se recolectaron los datos del servicio de patología clínica y anatomía patológica, correspondiente a los meses de julio y agosto del año 2020.

El Hospital III Daniel Alcides Carrión - ESSALUD de Tacna, se ubica en el sur del Perú, con una población aproximada de 286,240 habitantes, a una altura de 562 msnm, cuenta con los servicios de consultorios externos, hospitalización, emergencia, unidad de cuidados intermedios, unidad de cuidados intensivos, sala de operaciones, etc. con el objetivo de brindar

atención de salud orientada a la población asegurada. Asimismo, cuenta con Departamentos médicos, entre las que se encuentra el Departamento de Ayuda al Diagnóstico y Tratamiento, el cual tiene adscrito al servicio de Patología Clínica y Anatomía patológica, desde donde haremos la recolección y registro de datos, específicamente del área de Hematología Clínica.

POBLACIÓN Y MUESTRA

POBLACIÓN

Historia clínica de pacientes con diagnóstico de COVID-19, que fueron atendidos en el servicio de Patología Clínica y Anatomía Patológica del Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud – Tacna, en los meses de julio y agosto del año 2020.

MUESTRA

No aplica.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Todas las historias clínicas de pacientes con diagnóstico de COVID-19, con resultados de concentración plasmática de Dímero D y recuento sanguíneo de plaquetas, en los meses de julio y agosto del año 2020.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Historia clínica de pacientes con diagnóstico de COVID-19, con antecedentes de trastornos o enfermedades que se manifiesten con alteración en el recuento sanguíneo de plaquetas.
- Historia clínica de pacientes con diagnóstico de COVID-19, con antecedentes de trastornos o enfermedades que se manifiesten con alteración en la vía fibrinolítica.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Historia clínica de pacientes con diagnóstico de COVID-19, con resultados de concentración plasmática de Dímero D y recuento sanguíneo de plaquetas por debajo del límite de detección del equipo automatizado de hemostasia y hematología.

INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Técnica de documentación; se refieren a investigación retrospectiva en la que este es el único método de recogida de datos. En la investigación basada en la documentación no hay dispositivos de medición, pero sí un formulario de recogida de datos en el que se copió el material de interés recogido previamente.

Ficha electrónica de recolección de datos; Los datos de las variables de la investigación se introdujeron en una hoja de cálculo electrónica (Excel) y se construyó una base de datos según el registro del área de Hemostasia y Hematología Clínica del servicio de Patología Clínica y Anatomía Patológica. Se utilizó el mismo formulario de recogida de datos para recoger las variables sociodemográficas (Ver anexo 01)

CAPÍTULO V: PROCEDIMIENTOS DE ANÁLISIS DE DATOS

PROCEDIMIENTO DE COLECTA DE DATOS

Los datos (concentración plasmática de Dímero D y recuento sanguíneo de plaquetas) se colectaron desde las áreas de hemostasia y hematología clínica del servicio de Patología clínica y anatomía patológica del Hospital III Daniel Alcides Carrión Essalud – Tacna, dichos datos se miden de la siguiente manera:

La concentración de Dímero-D se determinó utilizando el método inmunturbidimétrico en el equipo automatizado Coatron A6, en el que la intensidad de la luz es capaz de penetrar en soluciones turbias como las suspensiones de látex.

Las partículas de látex están recubiertas con un anticuerpo monoclonal específico para el D-Dímero y han sido creadas especialmente para las pruebas automatizadas de DIMEX. Si el antígeno D-Dimer está presente en la muestra, se produce una interacción antígeno-anticuerpo, lo que provoca un cambio en la transmisión de la luz. La velocidad de la reacción antígeno-anticuerpo está directamente relacionada con la concentración de D-Dimer en la muestra. La pendiente de la densidad óptica media por minuto (OD (E)/min, E=extinción, una unidad de absorción de luz) se da como resultado. La concentración de Dímero-D está relacionada con el cambio en el radio de densidad óptica. Utilizando solo el componente lineal de la curva, el aparato estima la pendiente media de la respuesta (45).

Recuento de plaquetas, se midió utilizando el enfoque de la impedancia o de la corriente directa en el Sysmex XN100 automatizado, lo que proporcionó resultados rápidos y consistentes a partir de 20 μ L de muestra para ayudar en el diagnóstico del paciente y en la monitorización de la terapia.

Las plaquetas se cuentan en un canal separado, lo que elimina los problemas de recuento de células, incluidos el solapamiento y la recirculación.

El dispositivo tiene una tasa de análisis máxima de 60 muestras por hora, lo que permite a los médicos obtener rápidamente información de alta calidad para ayudar en la toma de decisiones de diagnóstico y la definición de la terapia (46).

Índice Dímero D / Plaquetas (DPR), es la proporción matemática que integra la concentración plasmática de Dímero D y el recuento sanguíneo de plaquetas.

Inicialmente, se usó como marcador novedoso de resultados adversos hospitalarios entre pacientes con embolia pulmonar aguda (3). Posteriormente, se ha mostrado como predictor de mortalidad hospitalaria en pacientes con COVID-19 (24).

El DPR se calculó dividiendo el nivel de Dímero D (ug/L) por el nivel de plaquetas ($\times 10^9/L$).

$$DPR = \frac{\text{Dímero D (ug/L)}}{\text{Recuento de plaquetas (x109/L)}}$$

PROCESAMIENTO DE DATOS

Los datos que se consideraron son: concentración plasmática de Dímero D, recuento sanguíneo de plaquetas, índice Dímero D / plaquetas (DPR), grado de manifestación clínica y las características clínicas (mortalidad, intubación y estancia hospitalaria) de los pacientes con COVID-19, que acuden al servicio de Patología Clínica y Anatomía Patológica del Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud - Tacna el año 2020, con los datos obtenidos se procesaron en el siguiente orden:

- Se elaboró una base de datos digital en un programa informático de hoja de cálculo electrónico (Excel).

- Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el software estadístico IBM SPSS Statistics V25.0, de donde se obtuvieron los estadísticos descriptivos (media y desviación estándar).
- Para definir la distribución normal de las variables de estudio, se utilizó el test estadístico de Kolmogórov – Smirnov.
- Para determinar la correlación y la fuerza de la correlación se utilizó el test no paramétrico de correlación de Spearman.
- Para la diferencia entre las características clínicas de la población estudiada, se utilizó el test estadístico no paramétrico de U de Mann-Whitney.
- Para el diseño de tablas y gráficas se utilizó un programa informático de hoja de cálculo electrónico (Excel).

Con los datos obtenidos se elaboraron tablas que se ajusten a los objetivos del estudio, la fuerza de la correlación se interpretó con el coeficiente de correlación de acuerdo la siguiente escala de interpretación:



ASPECTO ÉTICO

Compromiso

Me comprometo a respetar la confiabilidad, veracidad y la confidencialidad de los resultados sobre la concentración plasmática de Dímero D, recuento

sanguíneo de plaquetas, índice Dímero D / plaquetas (DPR), grado de manifestación clínica y las características clínicas (intubación, mortalidad y estancia hospitalaria) de los pacientes con diagnóstico de COVID-19, que acuden al servicio de Patología Clínica y Anatomía Patológica del Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud - Tacna, 2020.

Bioseguridad

Al momento de la toma de datos del sistema de registro de resultados del área de Hemostasia y Hematología Clínica del servicio de Patología Clínica y Anatomía Patológica del Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud - Tacna, se consideraron las más altas normas de bioseguridad establecidas por el Ministerio de Salud (MINSA) para evitar complicaciones de la infección por SARS-COV-2.

Permisos o autorización institucional

El avance de esta investigación necesitó el consentimiento del jurado designado por la Universidad Privada de Tacna (UPT). Posteriormente, la UPT aprobó mediante una resolución el desarrollo del estudio.

El estudio se realizó utilizando los datos existentes en el sistema de registro de resultados del Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud - Tacna, para lo cual se solicitó la autorización del área de capacitación, que a su vez solicitó la aprobación de la unidad de investigación de dicho centro de salud, la cual emitió una resolución autorizando la realización y acceso a los registros necesarios para lograr los objetivos del estudio.

CAPÍTULO VI: RESULTADOS

TABLA N° 1

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO EPIDEMIOLÓGICAS DE PACIENTES COVID-19, DEL HOSPITAL III DAC ESSALUD – TACNA, 2020

Características		Frecuencia	Porcentaje
Sexo	Masculino	184	71.3%
	Femenino	74	28.7%
Estado inflamatorio	Con inflamación	71	27.5%
	Sin inflamación	187	72.5%
Severidad clínica de COVID-19	Leve	36	14.0%
	Moderado	96	37.2%
	Grave	126	48.8%
Intubado	No	226	87.6%
	SÍ	32	12.4%
Mortalidad	No	164	63.6%
	SÍ	94	36.4%
Estancia hospitalaria	< 15 días	219	84.9%
	> 15 días	39	15.1%
Edad (años)	61.0 ± 13.7		
Total		258	100.0%

Fuente: Elaboración propia, servicio de patología clínica.

Tabla N° 1, el estudio consideró a 312 a pacientes con COVID-19, de los cuales 258 cumplieron con los criterios de inclusión, exclusión y eliminación del presente estudio. Se observó una edad promedio de 61.0 años, el género masculino representó el 71.3% de la población en estudio, los pacientes COVID-19 con inflamación representó el 27.5%, COVID-19 grave el 48.8%, los fallecidos el 36.4%, menos de 15 días de estancia hospitalaria el 84.9% y los pacientes que fueron intubados el 12.4%.

TABLA N° 2**RELACIÓN DEL ÍNDICE DÍMERO D / PLAQUETAS (DPR) CON EL GRADO DE SEVERIDAD CLÍNICA EN PACIENTES COVID-19, DEL HOSPITAL DE ESSALUD – TACNA, 2020**

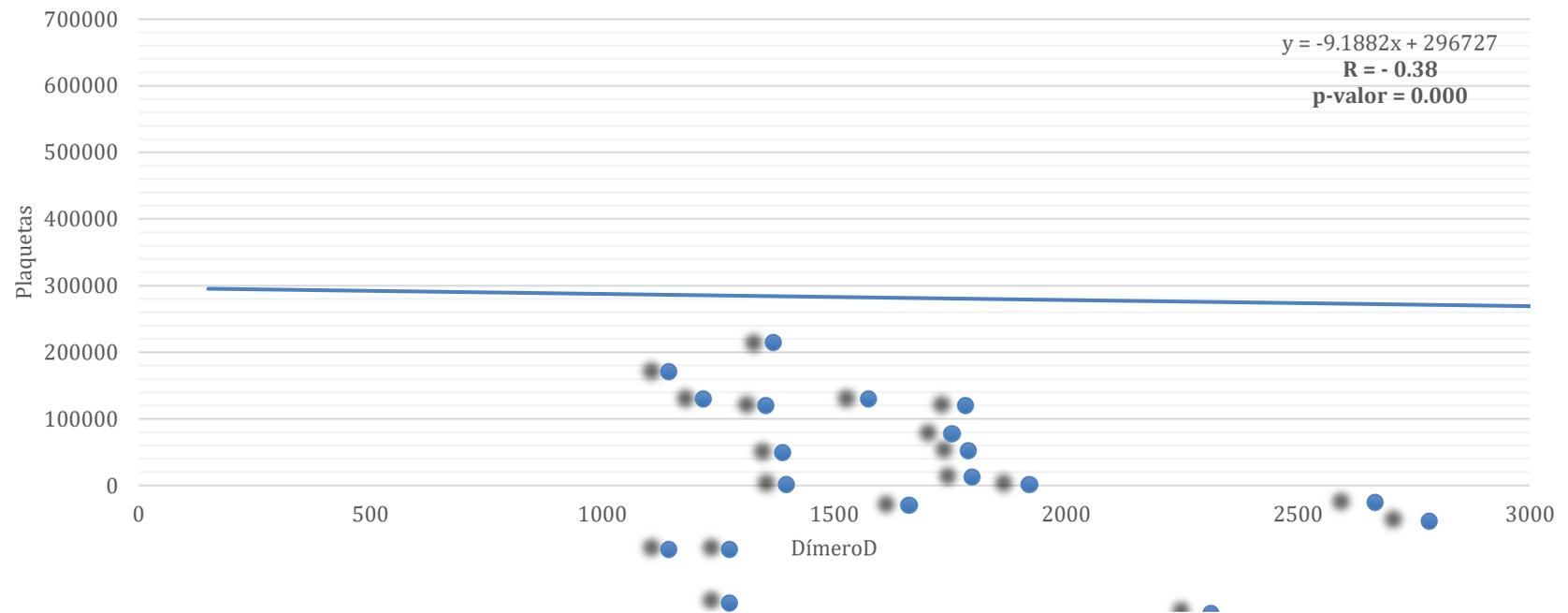
Biomarcador	Grado de severidad clínica ($\bar{x} \pm DS$)				p-valor	R
	Leve	Moderado	Grave	Total		
Plaquetas (cel. / mm ³)	331000 ± 63156	339958 ± 108401	236127 ± 47124	288000 ± 92486	0.00	- 0.58
Dímero D (µg / mL)	326.5 ± 180.5	398.5 ± 422.4	1548.0 ± 2147.1	949.9 ± 1629.7	0.00	0.59
DPR	1.0 ± 0.6	1.2 ± 1.2	7.4 ± 10.8	4.2 ± 8.2	0.00	0.67

Fuente: Elaboración propia, servicio de patología clínica.

Tabla N° 2, el recuento sanguíneo de plaquetas, la concentración de dímero D y el DPR mostraron relación estadísticamente significativa ($p < 0.05$) con el grado de severidad clínica de COVID-19; asimismo el coeficiente del Test de correlación de Spearman muestra que las plaquetas se relacionan de forma inversa y moderada, el dímero D de forma directa y moderada y el DPR de forma directa y buena.

GRÁFICO N° 1

RELACIÓN DEL RECUENTO DE PLAQUETAS Y DÍMERO D EN PACIENTES COVID-19



Fuente: Elaboración propia, servicio de patología clínica.

Gráfico N° 1, el recuento sanguíneo de plaquetas y el dímero D muestra correlación estadísticamente significativa ($p < 0.05$); asimismo, el coeficiente de correlación del Test de Spearman se interpreta como inversa y baja ($R = -0.38$).

TABLA N° 3

**RECUENTO DE PLAQUETAS, DÍMERO D Y DPR SEGÚN EL ESTADO INFLAMATORIO EN PACIENTES COVID-19,
DEL HOSPITAL DE ESSALUD – TACNA, 2020**

Biomarcador	Estado inflamatorio ($\bar{x} \pm DS$)		p-valor
	No (PCR < 15 mg/dL)	Sí (PCR > 15 mg/dL)	
Plaquetas (cel. / mm ³)	301455 ± 99447	252563 ± 58036	0.00
Dímero D (µg / mL)	867.6 ± 1705.3	1166.5 ± 1399.4	0.00
DPR	3.9 ± 8.8	5.1 ± 6.2	0.00

Fuente: Elaboración propia, servicio de patología clínica.

Tabla N° 3, al estimar la media de recuento sanguíneo de plaquetas, dímero D y DPR y evaluar la existencia de diferencia estadísticamente significativa mediante el test estadístico de U de Mann-Whitney, con respecto al estado inflamatorio (sin inflamación y con inflamación) en pacientes COVID-19, se demostró que existe diferencia ($p < 0.05$) en todos los biomarcadores mencionados.

TABLA N° 4

**RECUENTO DE PLAQUETAS, DÍMERO D Y DPR SEGÚN EL ESTADO DE INTUBACIÓN EN PACIENTES COVID-19,
DEL HOSPITAL DE ESSALUD – TACNA, 2020**

Biomarcador	Intubación ($\bar{x} \pm DS$)		p-valor
	No	Sí	
Plaquetas (cel. / mm ³)	296270 \pm 93264	229594 \pm 61322	0.00
Dímero D ($\mu\text{g} / \text{mL}$)	775.8 \pm 1040.1	2179.1 \pm 3519.4	0.00
DPR	3.2 \pm 5.0	11.3 \pm 17.9	0.00

Fuente: Elaboración propia, servicio de patología clínica.

Tabla N° 4, al estimar la media de recuento sanguíneo de plaquetas, dímero D y DPR y evaluar la existencia de diferencia estadísticamente significativa mediante el test estadístico de U de Mann-Whitney, con respecto al estado de intubación (intubado y no intubado) en pacientes COVID-19, se demostró que existe diferencia ($p < 0.05$) en todos los biomarcadores mencionados.

TABLA N° 5

RECUENTO DE PLAQUETAS, DÍMERO D Y DPR SEGÚN LA MORTALIDAD EN PACIENTES COVID-19, DEL HOSPITAL DE ESSALUD – TACNA, 2020

Biomarcador	Mortalidad ($\bar{x} \pm DS$)		p-valor
	No	Sí	
Plaquetas (cel. / mm ³)	318927 ± 98071	234043 ± 46374	0.00
Dímero D (µg / mL)	451.4 ± 602.6	1819.4 ± 2345.3	0.00
DPR	1.6 ± 2.4	8.8 ± 11.9	0.00

Fuente: Elaboración propia, servicio de patología clínica.

Tabla N° 5, al estimar la media de recuento sanguíneo de plaquetas, dímero D y DPR y evaluar la existencia de diferencia estadísticamente significativa mediante el test estadístico de U de Mann-Whitney, con respecto a la mortalidad (sobreviviente y fallecido) en pacientes COVID-19, se demostró que existe diferencia ($p < 0.05$) en todos los biomarcadores mencionados.

TABLA N° 6**RECuento DE PLAQUETAS, DíMERO D Y DPR SEGÚN LA ESTANCIA HOSPITALARIA EN PACIENTES COVID-19, DEL HOSPITAL DE ESSALUD – TACNA, 2020**

Biomarcador	Estancia hospitalaria ($\bar{x} \pm DS$)		p-valor
	< 15 días	> 15 días	
Plaquetas (cel. / mm ³)	289941 ± 91278	277103 ± 99538	0.40
Dímero D (µg / mL)	958.9 ± 1717.1	899.3 ± 1022.6	0.70
DPR	4.2 ± 8.5	4.3 ± 6.6	0.52

Fuente: Elaboración propia, servicio de patología clínica.

Tabla N° 6, al estimar la media de recuento sanguíneo de plaquetas, dímero D y DPR y evaluar la existencia de diferencia estadísticamente significativa mediante el test estadístico de U de Mann-Whitney, con respecto a la estancia hospitalaria (menos y más de 15 días) en pacientes COVID-19, se demostró que no existe diferencia ($p > 0.05$) en todos los biomarcadores mencionados.

DISCUSIÓN

La “primera ola” de la pandemia por COVID-19 constituyó un gran reto para el sistema de salud en nuestro país y el mundo, la variabilidad en la manifestación clínica y sus diferencias con respecto a los estados de gravedad de COVID-19, siendo que el estado grave constituía casi indefectiblemente en muerte del infectado por Sars-CoV-2, hacía necesario conocer herramientas diagnósticas que facilite pronosticar estado de gravedad por COVID-19 con el objetivo de iniciar de forma oportuna con terapia farmacológica que permita conseguir la recuperación de pacientes infectados con el mortal virus.

El dímero D y el recuento de plaquetas han mostrado ser buenos biomarcadores de gravedad por COVID-19, por tanto, postulamos que su integración matemática en el índice dímero D / plaquetas (DPR) podría considerarse como un marcador con mayor potencia estadística, en ese sentido evaluamos en el segundo nivel de investigación cuantitativa la relación de dicho índice con el grado de severidad clínica por COVID-19, con el objetivo de adentrarnos en esta línea de investigación para obtener una herramienta diagnóstica de valía médica.

El estudio consideró a 258 pacientes con COVID-19. Se observó una edad promedio de 61.0 años, el género masculino representó el 71.3%, los pacientes COVID-19 con inflamación representó el 27.5%, los fallecidos el 36.4% y los pacientes que fueron intubados el 12.4%.

Objetivo general: Nuestro estudio encontró correlación entre el índice dímero D / plaquetas y la severidad de COVID-19, con resultados análogos al estudio del año 2022 de Deng, P. et al. China, donde los pacientes con niveles más altos de DPR se relacionaron con un mayor riesgo de mortalidad, los mismos que se asociaron a gravedad de COVID-19.

Mayor gravedad de COVID-19 se corresponde con un aumento en el nivel del índice dímero D / plaquetas, resultado que en significancia estadística permite el inicio del siguiente nivel de investigación donde se busque validar estadísticamente

las pruebas diagnósticas, punto de corte y rendimiento pronóstico, con el objetivo de tener una herramienta de diagnóstico médico.

Primer objetivo específico: nuestro estudio demostró que el incremento del dímero D se correlaciona de forma significativa con una disminución del recuento de plaquetas (plaquetopenia) y viceversa, asimismo, los estudios de Chen, N. et al., Malik, P. et al., Polimeni, A. et al., Liao, D. et al. y Zhang, A. et al., mostraron resultados similares con aumento de dímero D y plaquetopenia, mientras que, en los estudios de Zhang, X. et al. y Luo, L. et al., mostraron discrepancia estadística puesto que si bien existía elevación de dímero D, esta no se relacionaba con disminución de plaquetas.

La evidencia científica muestra que nuestros resultados forman parte del grupo de estudios que mayoritariamente han mostrado correlación entre las dos variables de estudio en este objetivo específico, lo cual se asocia también con el mayor número de participantes.

Segundo objetivo específico: en nuestro estudio se demostró que en estado inflamatorio (PCR > 15 mg/dL), la media de dímero D y DPR es mayor, mientras que el recuento sanguíneo de plaquetas es menor, con respecto al estado no inflamatorio; asimismo, los estudios de Malik, P. et al. y Duan, J. et al. también mostraron significancia estadística en el aumento de dímero D y disminución del recuento de plaquetas (estado de inflamación).

La gravedad de COVID-19 se asocia ha estado de hiperinflamación con la consecuente desregulación del sistema inmune, nuestros resultados y los de Malik, P. et al. y Duan, J. et al. confirman dicha hipótesis, definir punto de corte del índice dímero D / plaquetas ayudaría a obtener una herramienta de diagnóstico de gravedad por COVID-19 y el uso oportuno de terapia inmunomoduladora.

Tercer objetivo específico: en nuestro estudio se demostró que, con respecto al estado de intubación en pacientes COVID-19, la media de dímero D y DPR es mayor, mientras que el recuento sanguíneo de plaquetas es menor, comparado con

los no intubados, estos resultados son similares a los obtenidos en los estudios de Chen, N. et al., Zhang, X. et al., Duan, J. et al., Ozen, M. et al., Luo, L. et al. y Liao, D. et al., donde tanto dímero D como recuento de plaquetas en direcciones inversas muestran diferencia con significancia estadística en estado de intubación.

En este análisis estadístico también se encuentra unanimidad en los resultados de estudios de los diferentes investigadores, lo cual permite asociar al dímero D, recuento de plaquetas e índice dímero D / plaquetas con el estado grave o de intubación en pacientes COVID-19.

Cuarto objetivo específico: en nuestro estudio se demostró que, con respecto a la mortalidad, la media de dímero D y DPR es mayor mientras que el recuento sanguíneo de plaquetas es menor, en los pacientes COVID-19 fallecidos comparado con los sobrevivientes, estos resultados son similares a los obtenidos en los estudios de Deng, P. et al., Malik, P. et al., Sepulchre, E. et al., Polimeni, A. et al., Zhang, A. et al., Pranata, R. et al. y Soni, M. et al.

La unanimidad en los resultados obtenidos confirma a dímero D, recuento de plaquetas e índice dímero D / plaquetas como biomarcadores de mortalidad en enfermedad por COVID-19.

Quinto objetivo específico: nuestro estudio no encontró diferencia con significancia estadística con respecto a la estancia hospitalaria. Si bien se planteaba que el incremento de la estancia hospitalaria se asocia a gravedad por COVID-19, los resultados no fueron los esperados, esto parece estar relacionado al sesgo por la disponibilidad de cama hospitalaria, el cual se vio rebalsado en el “pico de la ola de la pandemia”, espacio y tiempo donde se recolectó la información de la población de estudio.

CONCLUSIONES

- Existe relación estadísticamente significativa (directa y buena) entre el índice dímero D / plaquetas y el grado de severidad clínica en pacientes COVID-19, del Hospital de Essalud – Tacna, 2020.
- La concentración plasmática de dímero D y el recuento sanguíneo de plaquetas tienen una relación de dirección inversa y fuerza interpretada como baja, en pacientes COVID-19 del Hospital de Essalud – Tacna, 2020.
- Al existir diferencia estadísticamente significativa podemos afirmar que la media de dímero D y DPR es mayor, mientras que el recuento sanguíneo de plaquetas es menor en pacientes COVID-19 con inflamación sistémica del Hospital de Essalud – Tacna, 2020.
- Al existir diferencia estadísticamente significativa podemos afirmar que la media de dímero D y DPR es mayor, mientras que el recuento sanguíneo de plaquetas es menor en pacientes COVID-19 intubados del Hospital de Essalud – Tacna, 2020.
- Al existir diferencia estadísticamente significativa podemos afirmar que la media de dímero D y DPR es mayor, mientras que el recuento sanguíneo de plaquetas es menor en pacientes COVID-19 que fallecieron del Hospital de Essalud – Tacna, 2020.
- Al no existir diferencia estadísticamente significativa podemos afirmar que la media de recuento sanguíneo de plaquetas, dímero D y DPR es igual en pacientes COVID-19 con menor o mayor de 15 días de estancia hospitalaria del Hospital de Essalud – Tacna, 2020.

RECOMENDACIONES

- El recuento sanguíneo de plaquetas y el dímero D si bien muestran relación inversa, esta es de fuerza baja. Si bien se dan resultados esperados con respecto a la dirección de la relación, la intensidad baja de esta podría generar dudas sobre su potencia estadística, por ello se recomienda ampliar la población de estudio donde se podría incluir pacientes COVID-19 de la “segunda ola”, siempre que cumplan con los criterios de inclusión, exclusión y eliminación, con el objetivo metodológico de confirmar los resultados obtenidos.
- En la observación del recuento de plaquetas, el dímero D y el DPR no se encontró diferencias con significancia estadística con respecto a la estancia hospitalaria, el cual tuvo un punto de corte de 15 días en consideración a los antecedentes similares al presente estudio. Se conoce que el sistema de salud fue sobrepasado en su capacidad resolutive y de atención de pacientes COVID-19, por tanto, se recomienda considerar un punto de corte en días menor al investigado en el presente estudio.
- El presente trabajo de investigación encontró un grado de correlación buena entre el índice dímero D / plaquetas (DPR) y el grado de severidad clínica en pacientes COVID-19. Asimismo, se demostró que el DPR es mayor en pacientes con inflamación, por tanto, siguiendo esta línea de investigación, se recomienda evaluar al índice DPR como una herramienta de diagnóstico y pronóstico de estado grave por COVID-19, sugiriendo estimar el rendimiento del DPR, calcular el punto de corte que discrimine pacientes con o sin gravedad por COVID-19, calcular los parámetros de validación diagnóstica y determinar la probabilidad de ocurrencia (OR) de estado clínico de gravedad por COVID-19.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. OPS/OMS. Brote de enfermedad por el Coronavirus (COVID-19) - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. [citado 31 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/coronavirus/brote-enfermedad-por-coronavirus-covid-19>
2. Kawada T. Platelet count in patients with severe coronavirus disease 2019. *EXCLI J.* 2021;20:17-8.
3. Li X, He Y, Shang Y, Yang Y, Wang M, Li Y, et al. D-dimer-to-platelet Ratio as a Novel Marker of in-hospital Adverse Outcomes Among Patients With Acute Pulmonary Embolism: a Single-center Retrospective Stud [Internet]. 2021 [citado 9 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-281239/v1>
4. Chen N, Li Y, Fan H, Tian A, Yuan H, Jiang Z, et al. Analysis of dynamic disturbance in blood coagulation function of patients with Coronavirus Disease 2019: A retrospective observational study. *Medicine (Baltimore)*. 23 de octubre de 2020;99(43):e22635.
5. Galanopoulos M, Gkeros F, Doukatas A, Karianakis G, Pontas C, Tsoukalas N, et al. COVID-19 pandemic: Pathophysiology and manifestations from the gastrointestinal tract. *World J Gastroenterol.* 21 de agosto de 2020;26(31):4579-88.
6. DatosRTVE. Mapa del coronavirus en el mundo y datos de su evolución [Internet]. RTVE.es. 2021 [citado 20 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.rtve.es/noticias/20210220/mapa-mundial-del-coronavirus/1998143.shtml>
7. MINSA. Covid 19 en el Perú - Ministerio del Salud [Internet]. 2021 [citado 20 de febrero de 2021]. Disponible en: https://covid19.minsa.gob.pe/sala_situacional.asp
8. Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends Immunol.* diciembre de 2020;41(12):1100-15.

9. Gustine JN, Jones D. Immunopathology of Hyperinflammation in COVID-19. *Am J Pathol.* enero de 2021;191(1):4-17.
10. George MR. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management. *J Blood Med.* 2014;5:69-86.
11. Acar E, Demir A, Yıldırım B, Kaya MG, Gökçek K. The role of hemogram parameters and C-reactive protein in predicting mortality in COVID-19 infection. *Int J Clin Pract.* julio de 2021;75(7):e14256.
12. Mellema RA, Crandell J, Petrey AC. Platelet Dysregulation in the Pathobiology of COVID-19. *Hämostaseologie* [Internet]. 8 de diciembre de 2021 [citado 3 de enero de 2022]; Disponible en: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/a-1646-3392>
13. Rosenberg HF, Foster PS. Eosinophils and COVID-19: diagnosis, prognosis, and vaccination strategies. *Semin Immunopathol* [Internet]. 16 de marzo de 2021 [citado 8 de junio de 2021]; Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00281-021-00850-3>
14. Wang X, Che Q, Ji X, Meng X, Zhang L, Jia R, et al. Correlation between lung infection severity and clinical laboratory indicators in patients with COVID-19: a cross-sectional study based on machine learning. *BMC Infect Dis.* 18 de febrero de 2021;21(1):192.
15. Zulet M^a A, Puchau B, Navarro C, Martí A, Martínez JA. Biomarcadores del estado inflamatorio: nexo de unión con la obesidad y complicaciones asociadas. *Nutr Hosp.* octubre de 2007;22(5):511-27.
16. Damar Çakırca T, Torun A, Çakırca G, Portakal RD. Role of NLR, PLR, ELR and CLR in differentiating COVID-19 patients with and without pneumonia. *Int J Clin Pract.* noviembre de 2021;75(11):e14781.
17. Al-Saadi EAKD, Abdalnabi MA. Hematological changes associated with COVID-19 infection. *J Clin Lab Anal.* enero de 2022;36(1):e24064.
18. Malik P, Patel U, Mehta D, Patel N, Kelkar R, Akrmah M, et al. Biomarcadores y resultados de las hospitalizaciones por COVID-19: revisión sistemática y metanálisis. *BMJ Evid-Based Med.* 1 de junio de 2021;26(3):107-8.

19. Rosero HM, Blanco JL, Cárdenas KMG. Dímero D: utilidad diagnóstica y aplicación en la clínica. Rev Médica Risaralda [Internet]. 2010 [citado 17 de febrero de 2022];16(2). Disponible en: <https://ojs2.utp.edu.co/index.php/revistamedica/article/view/819>
20. Hematología SA de. Hematología: Volumen 21 - Número Educacional - Fisiología de la Hemostasia Normal. Sociedad Argentina de Hematología; 2017. 107 p.
21. OMS. Información básica sobre la COVID-19 [Internet]. [citado 17 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-covid-19>
22. Mishra KP, Singh AK, Singh SB. Hyperinflammation and Immune Response Generation in COVID-19. Neuroimmunomodulation. 18 de diciembre de 2020;1-7.
23. Organización Mundial de la Salud. Manejo clínico de la COVID-19: orientaciones evolutivas, 25 de enero de 2021 [Internet]. Organización Mundial de la Salud; 2021 [citado 26 de junio de 2022]. Report No.: WHO/2019-nCoV/clinical/2021.1. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/340629>
24. Deng P ji, Xie M shui, Ke Z qiong, Qiao B, Ying B wu, Xi X yan, et al. The Predictive Value of D-Dimer and DPR for in-Hospital Mortality in Patients with COVID-19 [Internet]. 2022 [citado 10 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.researchsquare.com/article/rs-46839/v1>
25. Zhang X, Yang X, Jiao H, Liu X. Coagulopathy in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Aging. 24 de noviembre de 2020;12(24):24535-51.
26. Duan J, Wang X, Chi J, Chen H, Bai L, Hu Q, et al. Correlation between the variables collected at admission and progression to severe cases during hospitalization among patients with COVID-19 in Chongqing. J Med Virol. noviembre de 2020;92(11):2616-22.
27. Sepulchre E, Pittie G, Stojkovic V, Haesbroek G, Crama Y, Schyns M, et al. Covid-19: contribution of clinical characteristics and laboratory features for

- early detection of patients with high risk of severe evolution. *Acta Clin Belg.* 16 de septiembre de 2020;1-7.
28. Ozen M, Yilmaz A, Cakmak V, Beyoglu R, Oskay A, Seyit M, et al. D-Dimer as a potential biomarker for disease severity in COVID-19. *Am J Emerg Med.* febrero de 2021;40:55-9.
 29. Polimeni A, Leo I, Spaccarotella C, Mongiardo A, Sorrentino S, Sabatino J, et al. Differences in coagulopathy indices in patients with severe versus non-severe COVID-19: a meta-analysis of 35 studies and 6427 patients. *Sci Rep.* 17 de mayo de 2021;11(1):10464.
 30. Luo L, Xu M, Du M, Kou H, Liao D, Cheng Z, et al. Early coagulation tests predict risk stratification and prognosis of COVID-19. *Aging.* 29 de agosto de 2020;12(16):15918-37.
 31. Liao D, Zhou F, Luo L, Xu M, Wang H, Xia J, et al. Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol.* septiembre de 2020;7(9):e671-8.
 32. Zhang A, Leng Y, Zhang Y, Wu K, Ji Y, Lei S, et al. Meta-analysis of coagulation parameters associated with disease severity and poor prognosis of COVID-19. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* noviembre de 2020;100:441-8.
 33. Pranata R, Lim MA, Yonas E, Huang I, Nasution SA, Setiati S, et al. Thrombocytopenia as a prognostic marker in COVID-19 patients: diagnostic test accuracy meta-analysis. *Epidemiol Infect.* 29 de enero de 2021;149:e40.
 34. Soni M, Gopalakrishnan R, Vaishya R, Prabu P. D-dimer level is a useful predictor for mortality in patients with COVID-19: Analysis of 483 cases. *Diabetes Metab Syndr.* diciembre de 2020;14(6):2245-9.
 35. Kim D, Lee JY, Yang JS, Kim JW, Kim VN, Chang H. The Architecture of SARS-CoV-2 Transcriptome. *Cell.* 14 de mayo de 2020;181(4):914-921.e10.
 36. Ortiz-Prado E, Simbaña-Rivera K, Gómez- Barreno L, Rubio-Neira M, Guaman LP, Kyriakidis NC, et al. Clinical, molecular, and epidemiological characterization of the SARS-CoV-2 virus and the Coronavirus Disease 2019

- (COVID-19), a comprehensive literature review. *Diagn Microbiol Infect Dis*. septiembre de 2020;98(1):115094.
37. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi Zhonghua Liuxingbingxue Zazhi*. 10 de febrero de 2020;41(2):145-51.
 38. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun*. mayo de 2020;109:102433.
 39. Carter LJ, Garner LV, Smoot JW, Li Y, Zhou Q, Saveson CJ, et al. Assay Techniques and Test Development for COVID-19 Diagnosis. *ACS Cent Sci*. 27 de mayo de 2020;6(5):591-605.
 40. Tripodi A. d-Dimer Testing in Laboratory Practice. *Clin Chem*. 1 de septiembre de 2011;57(9):1256-62.
 41. Weitz JI, Fredenburgh JC, Eikelboom JW. A Test in Context: D-Dimer. *J Am Coll Cardiol*. 7 de noviembre de 2017;70(19):2411-20.
 42. Jurk K, Kehrel BE. Platelets: Physiology and Biochemistry. *Semin Thromb Hemost*. agosto de 2005;31(4):381-92.
 43. Assinger A. Platelets and Infection – An Emerging Role of Platelets in Viral Infection. *Front Immunol* [Internet]. 2014 [citado 18 de febrero de 2022];5. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2014.00649>
 44. Gawaz M, Langer H, May AE. Platelets in inflammation and atherogenesis. *J Clin Invest*. 1 de diciembre de 2005;115(12):3378-84.
 45. Stago - Detalle - STA®-Liatest® D-Di Plus, Menos interferencias para aún más confianza [Internet]. [citado 26 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.stago.com/products-services/new-products/detail/article/staR-liatestR-d-di-plus-less-interferences-for-even-more-confidence/>
 46. XN-1000s_SP_V04.pdf [Internet]. SYSMEX. 2022 [citado 26 de junio de 2022]. Disponible en: [https://www.sysmex.com/la/es/Products/Documents/\[LOW\]Lamina_XN-1000s_SP_V04.pdf](https://www.sysmex.com/la/es/Products/Documents/[LOW]Lamina_XN-1000s_SP_V04.pdf)

ANEXO 02
AUTORIZACION DE ESSALUD

"Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional"

21
NOTA N° -CEI-GRATA-EsSalud-2022

Tacna, 27 de Julio del 2022

Dr.
Luis Vasquez Zubleta
Jefe de Departamento de Ayuda al Diagnóstico y Tratamiento
Red Asistencial Tacna



Asunto: **EVALUACIÓN DE PROYECTO: ÍNDICE DÍMERO D / PLAQUETAS Y SU RELACIÓN CON EL GRADO DE SEVERIDAD CLÍNICA EN PACIENTES COVID-19, DEL HOSPITAL DE ESSALUD – TACNA, 2020**

Ref: Directiva N° 025-GG-ESSALUD-2008
Directiva N° 04 - IETSI - ESSALUD – 2016
Resolución N° 027-IETSI-ESSALUD-2016
Resolución de Gerencia N° 73-GRATA-ESSALUD-2022

Es muy grato dirigirme a usted para saludarlo y a la vez manifestarle que con relación al documento de referencia el Comité de ética e investigación de la Red Asistencial Tacna, luego de la revisión, ha considerado la autorización del Proyecto de Investigación del asunto de la referencia.

En tal sentido, solicito a usted brindarle las facilidades a la investigadora PATSY CALIZAYA HUERTA, estudiante de la Universidad Privada de Tacna, a fin de que cumpla con el acopio de información del área correspondiente a dicha labor, así como garantice el envío de las conclusiones de dicha investigación a este Comité.

Cabe mencionar que esta evaluación está sujeta a las disposiciones contenidas en la normativa vigente de la Institución para investigación en Essalud (Directiva N° 025-GG-ESSALUD-2008, Directiva N° 04 - IETSI - ESSALUD – 2016, Resolución N° 027-IETSI-ESSALUD-2016, Resolución de Gerencia N° 73-GRATA-ESSALUD-2022)

Sin otro particular, agradezco la atención a la presente.

Atentamente,

MHZ/err.
c.c. archivo
adj. lo indicado

7899-2022-020



CONSTANCIA DE APROBACIÓN POR UN COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

COMITÉ INSTITUCIONAL DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN TACNA

Constancia de Aprobación CIEI- - 2022

Tacna, 27 de julio del 2022

PATSY CALIZAYA HUERTA
Investigadores Principales
Presente. –

Título del Protocolo: "ÍNDICE DÍMERO D / PLAQUETAS Y SU RELACIÓN CON EL GRADO DE SEVERIDAD CLÍNICA EN PACIENTES COVID-19, DEL HOSPITAL DE ESSALUD – TACNA, 2020"

Versión y Fecha del Protocolo: v1.0, 21 de julio del 2022

Tipo de Estudio: Observacional

Revisión del Comité: 27 de julio del 2022

Decisión del Comité: 27 de julio del 2022

De nuestra consideración:

El Comité Institucional de ética en Investigación ha revisado la solicitud de evaluación al protocolo de la referencia expresada en su carta del 21/ 07 / 2022. Para la aprobación se ha considerado el cumplimiento de las consideraciones éticas para la investigación en salud con seres humanos señaladas en la Resolución Ministerial N°233-2020. En virtud a ello ha aprobado el siguiente documento:

- Protocolo de investigación: "ÍNDICE DÍMERO D / PLAQUETAS Y SU RELACIÓN CON EL GRADO DE SEVERIDAD CLÍNICA EN PACIENTES COVID-19, DEL HOSPITAL DE ESSALUD – TACNA, 2020"

Incluyendo los siguientes documentos relacionados al protocolo que se detallan a continuación (Descripción detallada de los documentos evaluados y aprobados, incluir fecha y número de la versión vigente aprobada).

DOCUMENTO
1. Protocolo de investigación
2. RESOLUCION No 327-2022-UPT/FACSA-D
3. DECLARACIÓN JURADA DEL INVESTIGADOR
4. Anexo 8

Ninguno de los miembros arriba mencionados declaró tener conflicto de interés.

El periodo de vigencia de la presente aprobación será de " (6)meses; desde el 27.07.22 hasta el 27.01.23, debiendo solicitar la renovación con 30 días de anticipación.

Cualquier enmienda en los objetivos secundarios, metodología y aspectos éticos debe ser solicitada a este CIEI.

Sírvase hacernos llegar los informes de avance del estudio en forma **semestral** a partir de la presente aprobación y el artículo científico una vez concluido el estudio. El presente ensayo clínico sólo podrá iniciarse en el centro de investigación en mención bajo la conducción del Investigador Principal, después de obtenerse la aprobación por la Gerencia de la Red Prestacional y la autorización de la OGITT del INS.

Tacna, 27 de julio de 2022.



Dr. A. FABRICIO GARCÍA CELY
C.A.D.
S.A.
M.D.

Firma, sello
Nombre del presidente del CIEI

27/07/2022



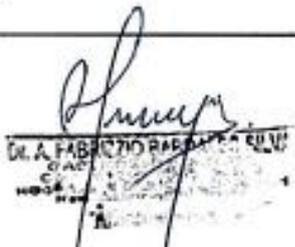
ANEXO 10: FORMULARIO DE REVISIÓN DE PROTOCOLOS SEGÚN CRITERIOS DE ACEPTABILIDAD ÉTICA					
Fecha de informe de evaluación: 27 de julio 2022					
Título del Protocolo: *ÍNDICE Dímero D / PLAQUETAS Y SU RELACIÓN CON EL GRADO DE SEVERIDAD CLÍNICA EN PACIENTES COVID-19, DEL HOSPITAL DE ESSALUD – TACNA, 2020*					
Establecimiento: Hospital III Daniel Alcides Carrión					
Departamento/Servicio/Área donde se ejecutará el estudio: Laboratorio					
Nombre del Investigador principal: PATSY CALIZAYA HUERTA					
Nombre de los co-autores:					
ÍTEM		SE DESCRIBE			
Nº	DESCRIPCIÓN	SI	NO	N.A.*	COMENTARIOS
* Marcar con una (X) cuando no aplica					
1	VALOR SOCIAL				
1.1	El estudio propuesto conduce a mejoras en la salud y bienestar del sujeto humano.	X			
1.2	El estudio propuesto generará conocimiento científico.	X			
1.3	Se justifica la necesidad de que el estudio se desarrolle en seres humanos.	X			
Observaciones:					
2	VALIDEZ CIENTÍFICA				
2.1	Se ha revisado el instrumento para la evaluación metodológica de los protocolos de investigación.	X			
2.2	El estudio propuesto es original y científicamente significativo.	X			
2.3	Se garantiza que los profesionales que realicen el estudio tengan suficiente competencia científica en cuanto a experiencia y entrenamiento en las técnicas que se usarán.	X			
2.4	Las condiciones del lugar donde se llevará a cabo la investigación son adecuadas.	X			
2.5	Existen medidas para evaluar el progreso y la calidad de la investigación.	X			
Observaciones:					



3	SELECCIÓN EQUITATIVA DEL SUJETO			
3.1	Se han seleccionado grupos específicos relacionados con el estudio de investigación.	X		
3.2	Se ha evitado la elección de grupos vulnerables, a menos que sea necesario para la naturaleza de la investigación.		X	
3.3	Se justifica la inclusión de grupos vulnerables.		X	
3.4	A todos los grupos se les ofrece la oportunidad de participar, a menos que presenten factores de riesgo que restrinjan su elegibilidad.	X		
3.5	Los seleccionados están en condiciones de beneficiarse si la investigación proporciona un resultado positivo.		X	
3.6	Se ha seleccionado el número mínimo de sujetos suficiente para realizar análisis estadístico.		X	
Observaciones:				
4	BALANCE RIESGO – BENEFICIO			
<i>Como regla general, la investigación que involucra a pacientes no debe implicar más que el mínimo riesgo para que sea éticamente aceptable.</i>				
4.1	Los riesgos potenciales a los sujetos se minimizan.	X		
4.2	Los beneficios potenciales a los sujetos individuales o a la sociedad se maximizan.	X		
4.3	Los beneficios potenciales son proporcionales o exceden a los riesgos asumidos.	X		
4.4	Hay previsión de compensación, indemnización y tratamiento de los sujetos en caso de lesión o muerte atribuibles a los procedimientos de investigación.		X	
Observaciones:				
5	EVALUACIÓN INDEPENDIENTE			
5.1	Se asegura una evaluación independiente para evitar conflictos de intereses.	X		
5.2	Se describen las fuentes de financiamiento y administración de recursos para clarificar posibles conflictos de intereses.	X		
5.3	Se garantiza que el estudio se encuentra dentro de los lineamientos legales locales.	X		
Observaciones:				
6	CONSENTIMIENTO INFORMADO			



6.1	El documento describe el propósito, procedimientos y acciones de la investigación.			X	
6.2	Señala los posibles riesgos del estudio.			X	
6.3	Señala los beneficios potenciales.			X	
6.4	Señala las alternativas de tratamiento.			X	
6.5	Describe las medidas de confidencialidad para con la información recolectada.			X	
6.6	Describe la compensación, indemnización o coberturas en caso de daño.			X	
6.7	Menciona a quien puede contactar por el estudio.			X	
6.8	Tiene una declaración mencionando que la participación es voluntaria.			X	
Observaciones:					
7	RESPECTO A LOS SUJETOS INSCRITOS				
7.1	El estudio asegura que el sujeto tendrá derecho a retirarse del estudio en cualquier momento sin perjuicio de que pueda seguir con tratamiento médico habitual.			X	
7.2	Se garantiza la protección de la confidencialidad y se justifican las posibles excepciones.	X			
7.3	Se evita todo tipo de coerción.	X			
7.4	Se proporciona información sobre riesgos y beneficios.			X	
7.5	Se informará acerca de los resultados.	X			
Observaciones: Debe mejorarse los parámetros éticos, incluyendo a parte de la confidencialidad, protección de datos de carácter personal, que no implican riesgos para los participantes.					
8	PARTICIPACIÓN Y COMPROMISO DE LAS COMUNIDADES				
8.1	Existe participación y compromiso de las comunidades			X	
Observaciones:					
9	RECOMENDACIÓN				
En base a los criterios de aceptabilidad expuestos en los ítems 1 al 7, el revisor del protocolo de estudio recomienda:					
<input checked="" type="checkbox"/> Aprobar sin observaciones <input type="checkbox"/> Aprobar con observaciones <input type="checkbox"/> Observar el estudio <input type="checkbox"/> No aprobar el estudio					

Opinión:	
9	FIRMAS DE REVISORES:
	

Referencia: Basada en la Resolución Ministerial N° 233-2020-Minsa