



UNIVERSIDAD TECNICA DE AMBATO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE LABORATORIO CLINICO

INFORME DE INVESTIGACION SOBRE:

**“MARCADORES SEROLÓGICOS ASOCIADOS AL MAL PRONÓSTICO EN
PACIENTES COVID-19 POSITIVOS”**

Requisito previo para optar por el Título de Licenciada en Laboratorio Clínico.

Modalidad: Artículo Científico

Autora: Lasluisa Toalombo Paola Micaela

Tutora: Lcda. Mg. Rosero Freire Daniela Alexandra

Ambato – Ecuador

Febrero 2023



APROBACIÓN DEL TUTOR

En calidad de Tutora del artículo científico sobre el tema:

“MARCADORES SEROLÓGICOS ASOCIADOS AL MAL PRONÓSTICO EN PACIENTES COVID-19 POSITIVOS” desarrollado por Lasluisa Toalombo Paola Micaela, egresada de la Carrera de Laboratorio Clínico, considero que reúne los requisitos técnicos, científicos y méritos para pasar al siguiente eslabón, que es la evaluación del jurado examinador quien será designado por el Honorable Consejo Directivo de la Facultad de Ciencias de la Salud.

Ambato, febrero del 2023

LA TUTORA



firmado electrónicamente por:
DANIELA ALEXANDRA
ROSERO FREIRE

.....
Lcda. Mg. Rosero Freire, Daniela Alexandra

C.C. 180415265-8

AUTORÍA DEL TRABAJO DE GRADO

Los criterios emitidos en el Artículo Científico: **“MARCADORES SEROLÓGICOS ASOCIADOS AL MAL PRONÓSTICO EN PACIENTES COVID-19 POSITIVOS”**, como también los contenidos, análisis, resultados, conclusiones plasmadas en este documento son de mi autoría y exclusiva responsabilidad, como autora de este trabajo de grado.

Ambato, febrero del 2023

LA AUTORA

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Lasluisa', is centered on the page.

.....
Lasluisa Toalombo Paola Micaela

C.C. 180439393-0

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Yo, Lcda. Mg. Rosero Freire Daniela Alexandra con CC: 180415265-8 en calidad de autora y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación “**MARCADORES SEROLÓGICOS ASOCIADOS AL MAL PRONÓSTICO EN PACIENTES COVID-19 POSITIVOS**”, autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que haga de este Artículo original o parte de él, un documento disponible con fines netamente académicos para su lectura, consulta y procesos de investigación.

Cedo una licencia gratuita e intransferible, así como los derechos patrimoniales de mi Artículo original a favor de la Universidad Técnica de Ambato con fines de difusión pública; y se realice su publicación en el repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, siempre y cuando no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autora, sirviendo como instrumento legal este documento como fe de mi completo consentimiento.

Ambato, febrero del 2023



Firmado electrónicamente por:
DANIELA ALEXANDRA
ROSERO FREIRE

.....
Lcda. Mg. Rosero Freire, Daniela Alexandra

CC: 180415265-8

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Yo, Lasluisa Toalombo Paola Micaela con CC: 1804393930 en calidad de autora y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación “**MARCADORES SEROLÓGICOS ASOCIADOS AL MAL PRONÓSTICO EN PACIENTES COVID-19 POSITIVOS**”, autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que haga de este Artículo original o parte de él, un documento disponible con fines netamente académicos para su lectura, consulta y procesos de investigación.

Cedo una licencia gratuita e intransferible, así como los derechos patrimoniales de mi Artículo original a favor de la Universidad Técnica de Ambato con fines de difusión pública; y se realice su publicación en el repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, siempre y cuando no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autora, sirviendo como instrumento legal este documento como fe de mi completo consentimiento.

Ambato, febrero del 2023

A handwritten signature in blue ink, enclosed in a blue oval. The signature is cursive and appears to read 'Lasluisa Toalombo Paola Micaela'.

.....
Lasluisa Toalombo Paola Micaela

C.C. 180439393-0



APROBACIÓN DEL TRIBUNAL EXAMINADOR

Los miembros del Tribunal Examinador aprueban el Informe de Investigación sobre el Tema:

“MARCADORES SEROLÓGICOS ASOCIADOS AL MAL PRONÓSTICO EN PACIENTES COVID-19 POSITIVOS” de Lasluisa Toalombo Paola Micaela, estudiante de la Facultad de Ciencias de la Salud, carrera de Laboratorio Clínico.

Ambato, febrero del 2023

Para constancia firman.

.....

Presidente

.....

1er Vocal

.....

2 do Vocal

CARTA DE ACEPTACIÓN

SCT

SALUD, CIENCIA Y TECNOLOGÍA

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, 9 de diciembre de 2022

De mi mayor consideración:

Por medio de la presente, se certifica la aceptación luego de la revisión por pares del artículo científico ***“Serological markers associated with poor prognosis in positive Covid-19 patients”*** de los autores Paola Micaela Lasluisa-Toalombo, Daniela Alexandra Rosero Freire, Angela Carolina Jacome-Lara y Luis Fabian Salazar-Garcés, en la revista **Salud, Ciencia y Tecnología**.

El artículo se encuentra publicado en el sitio web de la revista con el siguiente identificador persistente: <https://doi.org/10.56294/saludcyt2022141>

Cuando la maqueta del artículo se encuentre disponible en el sitio de la revista usted podrá compartir libremente el PDF en sus redes sociales científicas, blogs y/o repositorios institucionales, dado que el artículo se distribuye bajo la licencia Creative Commons Attribution 4.0.

La revista Salud, Ciencia y Tecnología es una revista científica, indexada en Scopus y CAB Abstracts, revisada por pares, con sistema de revisión a doble ciego. Su finalidad es promover la difusión de las publicaciones científicas derivadas de investigaciones nacionales o extranjeros.

Sin otro particular, en nombre de los editores de la revista le saludamos cordialmente y les enviamos nuestra felicitación por este logro académico.



SCT
SALUD, CIENCIA Y TECNOLOGÍA
COMITÉ EDITORIAL

Prof. Dr. Javier González Argote

Editor Jefe - Revista Salud, Ciencia y Tecnología

<https://revista.saludcyt.ar/ojs/index.php/sct>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0257-1176>

Revista
indexada en:



Scopus



CAB ABSTRACTS





DEDICATORIA

A mis padres, Gloria y Milton, por ser mi ejemplo de perseverancia y esfuerzo, me han inculcado valores que me han permitido cumplir con esta meta y poder llegar donde estoy, a más de la convicción en que puedo lograr todo lo que anhelo.

A mi hermana Verónica, quien ha sido mi referente de superación y constancia, me ha enseñado que a pesar de las adversidades se puede salir adelante con valentía y trabajo duro.

A mis sobrinas, Karla y Kamila, mi motivo para esforzarme día a día y mi compañía a lo largo de la vida, por quienes siento profundo amor y para quienes es dedicado cada uno de mis logros.

Agradezco por el apoyo incondicional, amor y confianza que me han brindado, me siento orgullosa y bendecida por tenerlos en mi vida.

Lasluisa Toalombo Paola Micaela

AGRADECIMIENTOS

Agradezco en primer lugar a Dios, por bendecirme día a día y ponerme en los lugares correctos en el momento adecuado. A mi querida alma mater, Universidad Técnica de Ambato, institución que me permitió formarme como profesional y me ayudo a encontrar mi vocación. A mis maestros, infinita gratitud por compartir sus conocimientos.

A todos quienes formaron parte de mi caminar en el transcurso del presente trabajo de investigación, en especial al Lcdo. Andrés Recalde por permitirme iniciar mi camino profesional en su prestigioso establecimiento donde nació la idea para la presente investigación. A las autoridades del Hospital General IESS-Ambato quienes aprobaron este proyecto, Dr. Luis Pallo y Dr. Fabian Yépez. Al personal del servicio de laboratorio clínico del Hospital General IESS-Ambato, de manera especial a la Dra. Ángela Jácome por otorgarme las facilidades correspondientes, Lcda. Anita Chulde, Lcda. Anita García y Lcdo. Christian Villacis por su apoyo incondicional durante la investigación. A los servicios de Medicina Interna y Estadística por brindarme información necesaria para realizar este proyecto.

A las respectivas autoridades quienes aprobaron mi tema de investigación, de igual manera agradezco a mis tutores, Lcda. Mg. Daniela Rosero y PhD. Fabián Salazar, docentes de la Facultad Ciencias de la Salud quienes confiaron en mí y en mi idea, a más de ser partícipes en el desarrollo del presente artículo científico. A la Ing. Victoria Cevallos por su tiempo y aporte en este estudio.

ÍNDICE GENERAL DE CONTENIDOS

APROBACIÓN DEL TUTOR.....	ii
AUTORÍA DEL TRABAJO DE GRADO	iii
CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR.....	iv
APROBACIÓN DEL TRIBUNAL EXAMINADOR	vi
CARTA DE ACEPTACIÓN	vii
DEDICATORIA	viii
AGRADECIMIENTOS	ix
ÍNDICE GENERAL DE CONTENIDOS.....	x
ÍNDICE DE TABLAS	xi
ÍNDICE DE FIGURAS.....	xi
RESUMEN	xii
ABSTRACT.....	xiii
INTRODUCCIÓN	1
MÉTODOS	4
RESULTADOS.....	6
DISCUSIÓN	10
CONCLUSIONES	14
REFERENCIAS.....	14
FINANCIAMIENTO.....	17
CONFLICTO DE INTERESES.....	17
CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES	18

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla I. Características de pacientes Covid-19 diagnóstico, frecuencia y porcentaje.	6
Tabla II. Relación entre los factores de riesgo y el fallecimiento en pacientes Covid-19.....	9
Tabla III. Causas secundarias de fallecimiento en pacientes Covid-19.....	10

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Distribución por edad de los pacientes Covid-19.....	67
Figura 2. Rango de fallecimiento de los pacientes Covid-19	97

RESUMEN

Antecedentes: Covid-19 es una enfermedad causada por un nuevo coronavirus conocido como SARS-CoV-2. La proteína viral Spike se une a los receptores corporales ACE2 y determina su infectividad. Este proceso tiene muchos efectos en el huésped, causando daños en el sistema respiratorio y a nivel sistémico en general, evidenciados en la elevación de marcadores de laboratorio como la Interleucina-6, Ferritina y D-Dímero.

Objetivo: analizar los biomarcadores (Interleucina-6, Ferritina y D-Dímero) como factores de mal pronóstico en Covid-19.

Métodos: se recolectaron los datos de los pacientes con Covid-19 que además tenían resultados de IL-6, D-D y Ferritina obtenidos a través de las bases de datos del hospital IESS Ambato.

Resultados: reportamos 114 pacientes con Covid-19, a quienes analizamos los marcadores serológicos. D-D e IL-6 muestran una OR de 1,34 (C.I.: 1,14 - 1,58) y 1,26 (C.I.: 1,11 - 1,43) respectivamente. La ferritina tuvo una asociación positiva en la población femenina 1,11 OR (C.I.: 0,99 - 1,24), pero en la población masculina, no encontramos una asociación significativa 3,91 OR (C.I.: 0,46 - 32,99). Se encontró que las comorbilidades eran un factor protector con una asociación negativa de OR = 0,88. Las causas secundarias de muerte en los pacientes Covid-19 fueron la parada cardíaca y la neumonía (23,1 %).

Conclusiones: los marcadores IL-6, Ferritina y D-D fueron evaluados y demostraron ser herramientas valiosas para predecir el mal pronóstico en pacientes con Covid-19. Estos marcadores procedieron independientemente de otros factores como las comorbilidades. Los hallazgos de este estudio pueden ayudar al manejo y pronóstico.

Palabras clave: COVID-19, INTERLEUCINA-6, FERRITINA, D-DÍMERO, BIOMARCADORES.

ABSTRACT

Background: Covid-19 is a disease caused by a new coronavirus known as SARS-CoV-2. Spike viral protein binds to ACE2 body receptors and determines its infectivity. This process has many effects on the host, causing damage to the respiratory system and at the systemic level in general, evidenced in the elevation of laboratory markers such as Interleukin-6, Ferritin and D-Dimer.

Objective: To analyze biomarkers: Interleukin-6, Ferritin and D-Dimer as factors of poor prognosis in Covid-19.

Methods: The data was collected from Covid-19 patients who also had results of IL-6, D-D and Ferritin obtained through the IESS Ambato hospital databases.

Findings: We reported 114 Covid-19 patients, whom we analyzed serological markers. D-D and IL-6 show a 1.34 OR (C.I.: 1.14 - 1.58) and 1.26 OR (C.I.: 1.11 - 1.43) respectively. Ferritin had a positive association in female population 1.11 OR (C.I.: 0.99 – 1.24), but in the male population, we didn't find a significant association 3.91 OR (C.I.: 0.46 - 32.99). It was found that comorbidities were a protective factor with a negative association of 0.88 OR. Secondary causes of death in Covid-19 patients were cardiac arrest and pneumonia (23.1%).

Conclusion: IL-6, Ferritin and D-D markers were evaluated and proved valuable tools to predict poor prognosis in patients with Covid-19. These markers proceeded independently of other factors like comorbidities. The findings of this study may help manage other pathologies with a similar course and to focus more on the importance at the laboratory level as a prognostic support.

Key Words: COVID-19, INTERLEUKIN-6, FERRITIN, D-DIMER, BIOMARKERS.



SEROLOGICAL MARKERS ASSOCIATED WITH POOR PROGNOSIS IN POSITIVE COVID-19 PATIENTS

MARCADORES SEROLÓGICOS ASOCIADOS AL MAL PRONÓSTICO EN PACIENTES COVID-19

Paola Micaela Lasluisa-Toalombo^{1,2} , Daniela Alexandra Rosero Freire¹ *, Angela Carolina Jácome-Lara² , Luis Fabian Salazar-Garcés^{1,3}

¹ Faculty of Health Sciences, Technical University of Ambato, Ambato, Ecuador.

² General Hospital IESS-Ambato, Ambato, Ecuador.

³ Allergy and Acarology Laboratory, Federal University of Bahia, Bahia, Brazil.

DOI: <https://doi.org/10.56294/saludcyt2022141>

INTRODUCCIÓN

El Covid-19 es una enfermedad causada por un nuevo coronavirus, denominado como Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), identificado a finales del 2019 como agente causal de varios casos de una neumonía desconocida en Wuhan, China (1), desatando una alerta epidemiológica en el país asiático misma que derivó en una emergencia sanitaria la cual escalo hasta ser declarada pandemia por la OMS en marzo del 2020.

La efectividad del proceso infectivo del SARS-CoV-2 ha sido determinado gracias a su proteína spike (S) misma que contiene dos subunidades S1 y S2 (2); S1 contiene el dominio de unión al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) (2) mientras que S2 permite la fusión de la membrana viral con la membrana celular convirtiéndose en una zona altamente conservada (3,4) . En pocas palabras, la proteína S le permite al virus enlazarse a la ACE2 y fijarse a las células del tracto respiratorio y conjuntiva principalmente (3).

Diversos estudios han mostrado que la infección por el SARS-CoV-2 además de causar daños a nivel del sistema respiratorio, tiene efectos sistémicos (1,2) y según las últimas evidencias se ha demostrado que existe una relación directa entre la infección por SARS-CoV-2 y la incidencia de infartos cardíacos en pacientes que han desarrollado la forma más grave de Covid-19 (5).

Estudios han develado varios mecanismos de respuesta inmune que son activados frente a la infección por SARS-CoV-2, uno de ellos es la elevación de los niveles de Interleucina-6 (IL-6) en pacientes con Covid-19 (6,7). La IL-6 normalmente es liberada en infecciones virales y/o en el daño tisular (7), es expresada por las células del sistema inmune innato como macrófagos y por células no inmunes como las células del endotelio vascular, mesenquimales y fibroblastos (8).

Esto ocurre posterior a la detección de patrones moleculares asociados al daño (DAMPs) o patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) que son estrategias del huésped para remover células infectadas y eliminar el daño tisular (7). Por otro lado, la producción excesiva de IL-6 conlleva al desarrollo de enfermedades inflamatorias crónicas y a procesos de hiperinflamación conocidos como tormenta de citoquinas, en donde el paciente presenta una respuesta inmune hiperreactiva (7). Según Coomes & Haghbayan (6), diversos estudios han mostrado elevados niveles de IL-6 en pacientes con Covid-19 y se evidencia de forma particular que han desarrollado enfermedad severa. De acuerdo con un estudio realizado en los hospitales Jin Yin-tan y Tongji en Wuhan, China (9), se identificó una marcada elevación de IL-6 en aquellos pacientes que fallecieron con Covid-19 a comparación de los que sobrevivieron.

Además, se ha estudiado el papel de la ferritina en el desarrollo de la severidad de la infección por el SARS-CoV-2 (10,11). La ferritina es una molécula esférica a modo de capa llamada “apoferritina” (10). Según Esper et al. (12), la expresión de la ferritina esta mediada por procesos inflamatorios como estrés oxidativo, respuesta hormonal, factores de crecimiento, hipoxia, isquemia e hiperoxia. Dentro del proceso de infección por el SARS-CoV-2 la hipoxia es un estímulo que obliga al organismo a producir gran cantidad

de ferritina para compensar la falta de oxígeno que presentan los pacientes con Covid-19. A su vez la hipoxia causa vasoconstricción que reduce el flujo sanguíneo y aumenta el tamaño endotelial provocando que el oxígeno se demore más en llegar a los distintos órganos (2). Estudios como el realizado por Cheng et al. (2020), han mostrado que puede ser considerado un buen marcador de daño celular. Además, es un factor clave en la desregulación inmune porque se deriva de células dañadas que contribuyen directamente con la tormenta de citoquinas y tiene gran relación con la alta mortalidad de los pacientes ingresados a UCI (11).

En cuanto al Dímero-D (D-D), es un biomarcador específico en la formación y degradación de coágulos de fibrina(13). En individuos sanos los niveles séricos son bajos, mientras que se eleva en condiciones asociadas con procesos trombóticos. Por esto es estudiado en el diagnóstico y seguimiento de tromboembolismo venoso (TEV), coagulación intravascular diseminada (CID) e identificación de pacientes con alto riesgo de desarrollar TEV como es el caso de pacientes con Covid-19 (13,14). A causa de eventos patológicos como la hipoxia, secundaria al excesivo daño pulmonar en dichos pacientes (15). Con estas evidencias, es de suma importancia abordar al D-D como predictor de Infarto Agudo de Miocardio (IAM) y mortalidad, pues según Weitz et al. (13) algunos estudios sugieren una asociación entre los elevados niveles de D-D y el riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares. Del mismo modo, diversas investigaciones expresan una alta conexión entre los incrementos del D-D y la mortalidad de los pacientes Covid-19 según mencionan Rostami & Mansouritorghabeh (14,16).

La finalidad de este estudio es analizar los biomarcadores: Interleucina-6, Ferritina y Dímero-D, los cuales han tomado notoriedad en el estudio de la gravedad y mal pronóstico de individuos que desarrollan la forma más severa de Covid-19. Del mismo modo, se pretende establecer si existe una relación entre los biomarcadores mencionados y la mortalidad de los pacientes hospitalizados por dicha patología. Además, es de interés identificar cual de estos biomarcadores es el que mayor aporte ofrece como predictor de mortalidad en pacientes diagnosticados con Covid-19. Se conoce que todos están directamente relacionados con la gravedad de los pacientes debido a su vínculo con la

génesis del síndrome de distrés respiratorio agudo y de la falla multiorgánica a causa de la tormenta de citoquinas y eventos trombóticos.

MÉTODOS

El presente estudio es de tipo retrospectivo observacional en donde se analizaron datos de pacientes cuyo diagnóstico fue Covid-19 y que fueron ingresados en el Hospital General del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social (IESS) Ambato durante el período Julio 2021 – marzo 2022.

Obtención de datos de los pacientes

Los datos analizados en el estudio fueron de pacientes diagnosticados con Covid-19, con una edad comprendida entre los 18 a 95 años, quienes además contaban con resultados de Interleucina-6, Dímero-D y Ferritina. Mediante la búsqueda en las bases de datos del hospital se obtuvo una población de 114 pacientes con los criterios mencionados.

Se consideraron como casos Covid-19 confirmados, aquellos diagnosticados mediante la positividad en pruebas de Reacción en cadena de la polimerasa con reverso transcripción en tiempo real (RT-PCR) o pruebas rápidas de antígeno (CIE-10 UO071).

Recolección y procesamiento de muestras

Únicamente se filtró la información necesaria mediante el uso de las bases de datos sin acceder a ninguna historia clínica. Las muestras fueron recolectadas y procesadas por el personal del laboratorio clínico del hospital IESS Ambato permitiéndonos obtener los resultados para este estudio.

RT-PCR: El personal del servicio de laboratorio clínico del Hospital General IESS-Ambato recolectó las muestras nasofaríngeas, para posteriormente enviarlas al Hospital General IESS-Quito Sur (hospital de referencia) siguiendo los protocolos de refrigeración y envío de muestras. En el hospital de referencia se aplicaron las técnicas para la extracción del ARN y realización de los ensayos de RT-PCR en tiempo real, establecidos por la OPS y OMS (17,18).

Pruebas rápidas de antígeno: Fueron realizadas de manera particular en laboratorios clínicos del sector privado, mediante el método estandarizado de inmunocromatografía de flujo lateral (17) aplicando los procedimientos establecidos a nivel global.

Determinación de IL-6, Dímero D y Ferritina

IL-6: la determinación se basó en la utilización del método de electroquimioluminiscencia (ECLIA). Se utilizó un test ECLIA tipo sándwich (Elecsys IL-6, N°54022601, Roche, Germany), y se analizó en el equipo Cobas e411 siguiendo las especificaciones del fabricante.

Ferritina: se utilizó un kit de ECLIA tipo sándwich (Elecsys Ferritin, N° 53055101 y N°54864001, Roche, Germany). La determinación de los niveles de ferritina fueron medidos en el equipo Cobas e411 aplicando las especificaciones detalladas en el inserto del fabricante.

Dímero-D: las muestras fueron analizadas en el equipo Cobas c311 (Elecsys D-Dimer, N° 52868701 y 55531401, Roche, Germany) bajo el principio de la prueba inmunturbidimétrica potenciada con partículas siguiendo el protocolo del fabricante.

Ética

Este estudio fue aprobado por el departamento de docencia e investigación y la dirección médica del Hospital General IESS Ambato quienes permitieron el acceso al departamento de Estadística, medicina interna y al servicio de laboratorio clínico. Los pacientes fueron manejados mediante códigos numéricos, protegiendo su identidad. De esta manera, además se aseguró la confidencialidad de los resultados extraídos.

Análisis estadísticos

Se utilizaron las pruebas de Kolmogorav Smirnov y Shapiro Wilk para evaluar la normalidad de los datos. Cuando fue apropiado, se usaron la prueba de rango con signo de Wilcoxon o las pruebas t pareadas para comparar grupos pareados de mediciones continuas. Los valores de $P < 0,05$ se consideraron resultados estadísticamente

significativos. Se utilizó el software de análisis estadístico GraphPad Prism 7.0 y SPSS 25.

RESULTADOS

De 114 pacientes obtenidos, 38 eran mujeres (33.3%) y 76 fueron hombres (66.7%) (Tabla I.). La edad media fue de 62.68 años (rango 22-95 años). Además se tuvo una mayor frecuencia de hospitalización en el grupo etario comprendido entre 47 a 70 años (47.4%), mostrados en la Figura 1.

Tabla I. Características de pacientes Covid-19 diagnóstico, frecuencia y porcentaje.

Características	Frecuencia	Porcentaje (%)
Sexo		
Femenino	38	33.3
Masculino	76	66.7
Total	114	100.0
Edad		
22 - 45 años	22	19.3
46 - 70 años	54	47.4
71 - 95 años	38	33.3
Total	114	100.0
Comorbilidades		
Hipertensión arterial		
No	107	93.9
Si	7	6.1
Total	114	100.0
Diabetes Mellitus		
No	109	95.6
Si	5	4.4
Total	114	100.0
EPOC		
No	112	98.2
Si	2	1.8
Total	114	100.0
Enfermedad Renal Crónica		
No	110	96.5
Si	4	3.5
Total	114	100.0

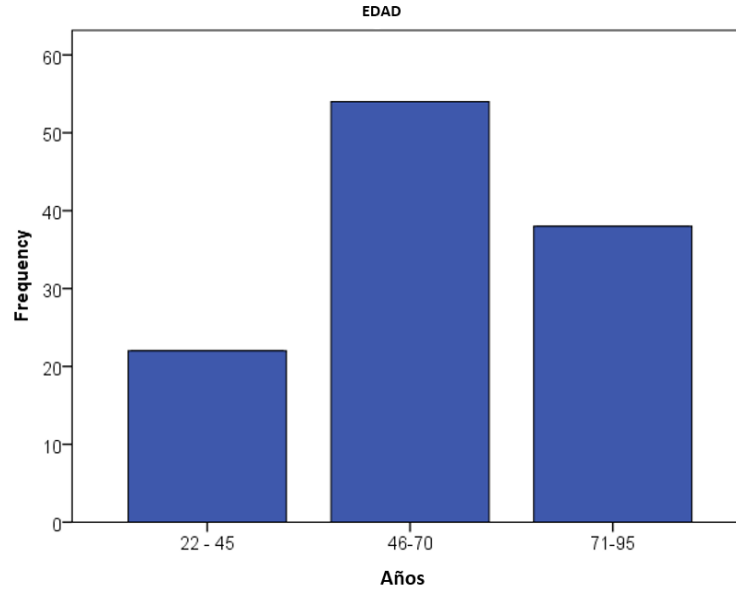


Figura 1. Distribución por edad de los pacientes Covid-19

El porcentaje de individuos fallecidos fue de 11.4% es decir 13 personas (Figura 2), de las cuales 3 fueron mujeres (23.1%) y 10 hombres (76.9%) (Tabla II.). La edad media de esta población fue de 73.69 años con una edad mínima de 63.5 años y edad máxima de 80 años.

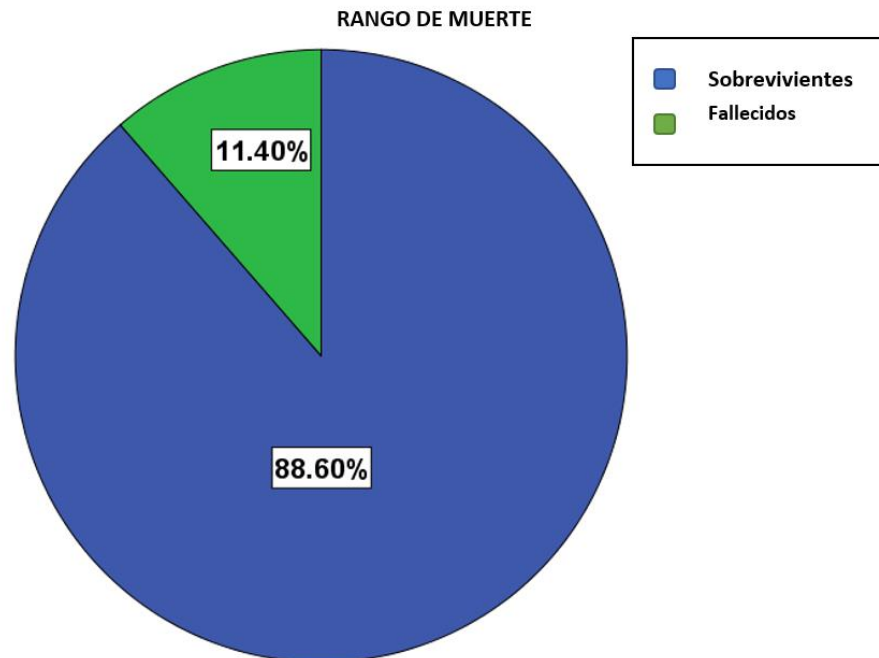


Figura 2. Rango de fallecimiento de los pacientes Covid-19.

De nuestra población de estudio 51 pacientes mostraron valores superiores de D-D a los valores referenciales (0-0.5 ugUEF/mL). De estos 51 pacientes 13 murieron (25.5%). Por otro lado, de los 63 pacientes con valores de D-D dentro del rango de referencia, ninguno falleció; de los análisis de asociación se pudo observar que existía una asociación positiva con 1.34 de OR (C.I.:1.14 - 1.58), de modo que hay mas riesgo de muerte cuando este biomarcador se encuentra elevado (Tabla II).

Los resultados de IL-6 se asociaron positivamente con el riesgo de muerte (1.26 OR C.I.:1.11 - 1.43). De nuestros datos su pudo observar que 63 pacientes tuvieron valores elevados de IL-6, de ellos, 13 fallecieron (20.6%). Por otro lado, los 51 pacientes restantes tuvieron valores dentro del rango de referencia y no se observó ningún deceso. El valor de referencia utilizado fue de 0-14 pg/mL (Tabla II).

El valor referencial de la ferritina en la población femenina fue de 13-150 ng/mL, en este grupo poblacional 31 pacientes tuvieron valores superiores a los referenciales, de los cuales 3 fallecieron (9.7 %). Por otro lado, de siete pacientes con valores dentro del rango de referencia ninguno falleció. Estos datos en los análisis de asociación mostrarón un efecto *border line* dentro de una asociación positiva con el riesgo de muerte (OR de 1.11 C.I.: 0.99 – 1.24). En cuanto a la poblacion masculina se obtuvo un OR de 3.91 (C.I.: 0.46 - 32.99) en donde no se encontró una asociación estadística entre los resultados elevados y el fallecimiento. En este caso, el valor de referencia para esta población fue de 30-400 ng/mL, 55 personas tuvieron un valor elevado de los cuales 9 murieron (16.4%) y de los 21 pacientes con valores dentro del rango referencial 1 falleció (5%) tal como se detalla en la Tabla II.

Tabla II. Relación entre los factores de riesgo y el fallecimiento en pacientes Covid-19

	Total	Número (%)	OR (CI)
Características			
Sexo			
Femenio	38	3 (23.1%)	1
Masculino	76	10 (76.9%)	1.77 (0.46-6.84)
Biomarcadores de laboratorio			
Dímero-D (ugUEF/mL)			
0.00 - 0.50	63	0 (0.0%)	1
> 0.50	51	13(100%)	1.34 (1.14 - 1.58)
IL-6 (pg/mL)			
0.00 - 14.00	51	0 (0.0%)	1
> 14.00	63	13 (100%)	1.26 (1.11 - 1.43)
Ferritina (ng/mL)			
Femenino			
13.00 - 150.00	7	0 (0.0%)	1
>150.00	31	3 (100%)	1.11(0.99 - 1.24)
Masculino			
30 - 400	21	1 (10%)	1
>400.00	55	9 (90%)	3.91 (0.46 - 32.99)
Comorbilidades			
Hipertensión arterial			
No	107	13 (12.1%)	1
Si	7	0 (0.0%)	0.88 (0.82 - 0.94)
Diabetes Mellitus			
No	109	13 (11.9%)	1
Si	5	0 (0.0%)	0.88 (0.82 - 0.95)
EPOC			
No	112	13 (11.6%)	1
Si	2	0 (0.0%)	0.88 (0.83 - 0.95)
Enfermedad renal crónica			
No	110	11 (10 %)	1
Si	4	2 (50 %)	4.13 (0.35 - 48.97)

Valores en negrita significa una relevancia significativa en los análisis estadísticos **OR (CI)**

En cuanto a las causas de fallecimiento y la relación con la elevación de los marcadores de laboratorio, se hizo una investigación teniendo los siguientes resultados: 3 casos (23.1%) de neumonía, 3 casos de paro cardíaco (23.1%), 1 caso de choque séptico (7.7%) e insuficiencia respiratoria en un caso (7.7%). Por otro lado, se obtuvo 38.4% de la

población fallecida sin ninguna causa secundaria de muerte, sino más bien el mismo curso de la infección por SARS-CoV-2 (Tabla III).

Tabla III. Causas secundarias de fallecimiento en pacientes Covid-19

	Frecuencia	Porcentaje
Causas secundarias de egreso		
Neumonía	3	23.1%
Paro cardíaco	3	23.1 %
Choque séptico	1	7.7 %
Insuficiencia respiratoria	1	7.7 %
No causa secundaria	5	38.4 %
Total	13	100 %

DISCUSIÓN

En el presente estudio se evaluaron las asociaciones de un pronóstico de muerte a valores elevados de marcadores serológicos como son el Dímero-D, ferritina e IL-6 en pacientes diagnosticados con Covid-19, por otro lado, además de los marcadores buscados también se hallaron datos relevantes en relación a la edad, sexo y comorbilidades durante el desarrollo de la investigación.

Según diferentes estudios (16,19) la edad por si sola es uno de los factores de riesgo más significativo para desarrollar la forma severa de la COVID-19. En cuanto a nuestro estudio, el mayor porcentaje de pacientes hospitalizados pertenecían al grupo etario entre 46 a 70 años. Hipotéticamente esto pudo deberse al descuido y falta de precaución de este grupo poblacional, pues al estar comprendido en un rango de edad económicamente activo se veía forzado a incumplir con el confinamiento ocasionando que la enfermedad se complique, requiriendo hospitalización. Se ha encontrado evidencia en el estudio realizado por O’Driscoll, et al. (20) que respalda nuestra hipótesis; aquí se sugiere que aquellos pacientes mayores de 65 años son considerados como de mayor riesgo, y tienden a ser aislados y protegidos oportunamente, en consecuencia, llegan a tener menor necesidad de hospitalización y menor mortalidad.

Adicionalmente, en la presente investigación los datos en referencia a la edad de los fallecidos mostraron que la edad media fue de 73,69 años, siendo que la edad mínima fue

de 63,5 años y la máxima de 88 años. Estos hallazgos son respaldados por la bibliografía encontrada en Wu, et al. (2020) realizado en Italia, donde se evidencia que la tasa de mortalidad en pacientes Covid-19 aumentaba con la edad (16).

Este estudio estuvo enfocado en la eficacia del uso de los marcadores serológicos Interleucina-6, Ferritina y Dímero-D como ayuda pronóstica de mortalidad en pacientes Covid-19. Nuestro estudio mostró que tener valores elevados de D-D esta asociado con el fallecimiento. Dado que de 13 personas fallecidas, todas presentaron valores por encima del rango referencial. Estos resultados están sustentados por estudios (14,21) donde se muestra que con niveles elevados de D-D la probabilidad de muerte aumenta a causa de procesos trombóticos ocasionados por el daño del sistema microvascular que se han reportado como coágulos observados con más frecuencia de lo normal en pacientes con Covid-19 (21).

En cuanto a la Interleucina-6 identificamos que es un biomarcador efectivo para determinar un mal pronóstico en pacientes con Covid-19, porque de los 13 fallecidos, todos presentaban valores superiores a 14 pg/mL, estos hallazgos son sustentados por estudios como el de Coomes et al. & Kang et al. (6,7) donde se demostró que los pacientes que desarrollaron la forma severa de la enfermedad tuvieron elevada la IL-6 hasta 3 veces más de su valor de referencia. La razón de encontrar estos valores elevados se atribuye a la tormenta de citoquinas a la que se expone el organismo infectado por el SARS-CoV-2. En muchos casos esto llega a ser letal pues trae consigo una serie de procesos fatales como fallo respiratorio, shock y fallo multiorgánico (6) que favorecen a la elevación exacerbada de esta citoquina, sobre todo en infecciones virales descontroladas (8).

En cuanto a la ferritina, ha sido analizada en varios estudios como factor de mal pronóstico en pacientes con Covid-19 (11), ya que es un mediador de la desregulación inmune con notables efectos inmunosupresores y proinflamatorios que contribuyen a la tormenta de citoquinas. Además, puede ser considerado un buen marcador de la replicación viral porque se libera frente a infecciones virales (11) . En el presente estudio se muestra una asociación de tipo *border line* dentro de una asociación positiva, entre los pacientes

femeninos que tienen elevados niveles séricos de ferritina y la mortalidad (OR de 1.11 C.I.: 0.99 – 1.24). Mientras que en la población masculina no muestra una asociación de OR 3.91 (C.I.: 0.46 - 32.99), lo cual se fundamenta en el rango de referencia que se manejó en ambas categorías. Por un lado, los valores de referencia para la población femenina se sitúan entre 13 a 150 ng/mL y el rango referencial para la población masculina es de 30 a 400 ng/mL. De este modo un paciente masculino al presentar un valor superior a 150 ng/mL fue categorizado como un paciente con valores normales. Esto pudo generar un sesgo en el análisis, razón por la cual estadísticamente la ferritina en hombres no muestra una asociación positiva como en el caso de las mujeres. Sin embargo, en otros estudios (10,11) en donde el valor referencial es unificado para hombres y mujeres se observó una asociación positiva, de modo que a niveles elevados de ferritina el riesgo de fallecimiento es mayor sin importar el sexo del paciente.

Por otro lado, los estudios de correlación de comorbilidades y riesgo de muerte en pacientes Covid-19 han mostrado datos bien sustentados en referencia a estas asociaciones, tal como se muestra en un estudio realizado en Wuhan-China al inicio de la pandemia (19), donde se evidencio que los factores de riesgo para desarrollar la enfermedad severa de Covid-19 fueron la edad, el sexo masculino, obesidad y comorbilidades tales como la hipertensión, diabetes mellitus tipo 2, entre otras (18,19). No obstante, en nuestro estudio este resulta ser un opunto conflictivo con varios datos de la literatura, pues nuestros resultados muestran que la Hipertensión arterial, Diabetes Mellitus tipo 2 y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) pueden actuar como factores de protección y no de riesgo. Con la aclaratoria de que para que esta asociación negativa se cumpla las comorbilidades antes mencionadas deben estar controladas bajo vigilancia médica y adecuada administración de medicamentos.

Los pacientes que padecían Hipertensión Arterial, Diabetes Mellitus tipo 2 y EPOC al momento de ser detectados como pacientes Covid-19 positivos fueron considerados como sobrevivientes en nuestro estudio, pues estadísticamente tuvieron una asociación negativa con un OR de 0.88 (C.I.: 0.82-0.94 para Hipertension arterial, C.I.: 0.82-0.95 diabetes

mellitus y C.I.: 0.83-0.95 EPOC); en otras palabras, aquellos pacientes que padecían de alguna de estas comorbilidades sobrevivieron.

Los pacientes hospitalizados que padecía de hipertensión arterial y DM tipo 2 mantenían controlada su enfermedad bajo el efecto de medicamentos como Losartan (ARBs), Enalapril (ACEI) y clortalidona. Algunos estudios manifiestan que los ARBs (Bloqueadores de los receptores de angiotensina II) y los ACEI (Inhibidores de Enzima convertidora de angiotensina) incrementan la expresión de ACE2 (18,22), al igual que la clortalidona (tipo de diurético) de modo que se consideran perjudiciales en el contexto de Covid-19 (23). Por el contrario, estudios como el realizado por Esler, M & Esler, D (23) sugieren que el uso de ACEI y de ARBs reducen la expresión de ACE2 mediante la reducción de la transformación de angiotensina I a angiotensina II y mediante la reducción de la liberación de renina, respectivamente. Por lo que podría ser utilizado de preferencia en pacientes Covid-19 (23).

Por el contrario, un metaanálisis realizado por Pirola & Sookoian (24) muestra evidencia que propone al uso de ARBs y ACEI como medicamentos de protección en pacientes Covid-19, lo cual respalda nuestros hallazgos de que las comorbilidades actuaron como un factor de protección, debido a que al mantener controladas las comorbilidades se reduce el riesgo de complicaciones y fallecimiento (24).

Los registros clínicos mostraron que las causas de muerte más frecuente fueron neumonía y paro cardíaco, seguidas de choque séptico e insuficiencia respiratoria a causa de la infección viral. Todas estas causas secundarias de fallecimiento se explican básicamente por la misma razón (5,9,11); el organismo pasa por una serie de procesos inflamatorios que deterioran la salud del individuo provocando que no llegue suficiente oxígeno a los diferentes órganos, sea por un bloqueo de las arterias, por la formación de coágulos o por una respuesta exacerbada del mismo sistema inmunológico causando un grave daño sobre todo en tejidos del corazón y de los pulmones, evidenciándose en nuestro estudio por la elevación de los biomarcadores IL-6, Ferritina y D-D. De este modo el fallecimiento de nuestra población no se relacionó directamente con las comorbilidades sino más bien con

el curso mismo de la infección por Covid-19 que deterioró el organismo, tal como se demostró con el estudio de Elezkurta, et al. (25).

CONCLUSIONES

Finalmente, el estudio mostro que estos biomarcadores IL-6, Ferritina y D-D tienen potencial para ser considerados como marcadores de mal pronóstico en Covid-19 y muerte; independientemente de la edad, el sexo y las comorbilidades que presentasen, razón por la cual es de suma importancia abordarlos como una herramienta predictora de letalidad en casos de infecciones, como en este caso lo fue el para el SARS-Cov-2.

La relación que existe entre la elevación de los biomarcadores y la muerte es la inflamación, el organismo se expone a procesos que deterioran la salud del individuo causando daño en los tejidos, esto se refleja en la elevación de los marcadores serológicos alertando de posibles complicaciones.

REFERENCIAS

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2020 Feb 20;382(8):727–33. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2001017>
2. Sánchez Valverde AJ, Miranda Temoche CE, Castillo Caicedo CR, Arellano Hernández NB, Tixe Padilla TM. Covid-19: fisiopatología, historia natural y diagnóstico. *REVISTA EUGENIO ESPEJO* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2022 Jun 7];15(2):98–114. Available from: <http://eugenioespejo.unach.edu.ec/index.php/EE/article/view/223>
3. Cevik M, Kuppalli K, Kindrachuk J, Peiris M. *CLINICAL UPDATE Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2*. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m3862>
4. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. *Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of covid-19* [Internet]. Vol. 12, *Viruses*. MDPI AG; 2020 [cited 2022 Nov 26]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32230900/>

5. Mafham M, Baigent C. What is the association of COVID-19 with heart attacks and strokes? *The Lancet* [Internet]. 2021 Aug 14 [cited 2022 May 25];398(10300):561–3. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673621010710/fulltext>
6. Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol* [Internet]. 2020 Nov 26;30(6):1–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/rmv.2141>
7. Kang S, Kishimoto T. Interplay between interleukin-6 signaling and the vascular endothelium in cytokine storms. *Exp Mol Med* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2022 Jun 13];53(7):1116–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34253862/>
8. Akira S, Taga T, Kishimoto T. Interleukin-6 in Biology and Medicine. In: *Advances in immunology* [Internet]. *Adv Immunol*; 1993 [cited 2022 Oct 9]. p. 1–78. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0065277608605325>
9. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020 May 1;46(5):846–8.
10. Mahroum N, Alghory A, Kiyak Z, Alwani A, Seida R, Alrais M, et al. Ferritin – from iron, through inflammation and autoimmunity, to COVID-19. *J Autoimmun* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2022 Jun 12];126. Available from: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0896841121001864?token=3171B8A93FA8095C500B33DF3D25082AAC41E5F59E8A544947C67729B7BEF28E84B38A47188D7F3E9E617030536C6D6B&originRegion=us-east-1&originCreation=20220822001429>
11. Cheng L, Li H, Li L, Liu C, Yan S, Chen | Haizhen, et al. Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Lab Anal* [Internet]. 2020;34. Available from: <https://doi.org/10.1002/jcla.23618wileyonlinelibrary.com/journal/jcla>
12. Carrillo Esper R, Peña Pérez C, Zepeda Mendoza AD, Meza Márquez JM, Neri Maldonado R, Meza Ayala CM, et al. Ferritina y síndrome hiperferritinémico. Su impacto en el enfermo grave; conceptos actuales [Internet]. [cited 2022 Jun 12]. Available from: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=58974>

13. Weitz JI, Fredenburgh JC, Eikelboom JW. A Test in Context: D-Dimer. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2017 Nov 7 [cited 2022 Jun 13];70(19):2411–20. Available from: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0735109717397590?token=1768B9B9CD3721BB7914344277E106C77CD286441E2120033808C51572EF304C27141C0257F107AF63B899E0CFEF2BF&originRegion=us-east-1&originCreation=20220822001548>
14. Rostami M, Mansouritorghabeh H. D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. <https://doi.org/10.1080/1747408620201831383> [Internet]. 2020 [cited 2022 Jun 13];13(11):1265–75. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/17474086.2020.1831383>
15. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2022 Jun 13]; 191:145–7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0049384820301201>
16. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2022 Aug 20];180(7):934. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2763184>
17. Technical guidance publications [Internet]. [cited 2022 Oct 20]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance-publications>
18. Shu L, Wang X, Li M, Chen X, Ji N, Shi L, et al. Clinical characteristics of moderate COVID-19 patients aggravation in Wuhan Stadium Cabin Hospital: A 571 cases of retrospective cohort study. *J Med Virol* [Internet]. 2021 Feb 16;93(2):1133–40. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.26414>
19. Chen Y, Klein SL, Garibaldi BT, Li H, Wu C, Osevala NM, et al. Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention. *Ageing Res Rev* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2022 Aug 9];65:101205. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33137510>

20. O'Driscoll M, Ribeiro Dos Santos G, Wang L, Cummings DAT, Azman AS, Paireau J, et al. Age-specific mortality and immunity patterns of SARS-CoV-2. *Nature* [Internet]. 2021 Feb 4;590(7844):140–5. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41586-020-2918-0>
21. Barzola CMP, Amay CLP, Delgado KAC, Fierro LMM. Trastornos de la coagulación en pacientes infectados con coronavirus: Covid-19. *RECIAMUC* [Internet]. 2020 Jul 30 [cited 2022 Mar 28];4(3):50–7. Available from: <https://reciamuc.com/index.php/RECIAMUC/article/view/498/809>
22. Sommerstein R, Kochen MM, Messerli FH, Gräni C. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Do Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin Receptor Blockers Have a Biphasic Effect? *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2020 Apr 9;9(7):16509. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.120.016509>
23. Esler M, Esler D. Can angiotensin receptor-blocking drugs perhaps be harmful in the COVID-19 pandemic? *J Hypertens* [Internet]. 2020 May [cited 2022 Sep 25];38(5):781–2. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/HJH.0000000000002450>
24. Pirola CJ, Sookoian S. Estimation of Renin-Angiotensin-Aldosterone-System (RAAS)-Inhibitor effect on COVID-19 outcome: A Meta-analysis. *Journal of Infection* [Internet]. 2020 Aug [cited 2022 Sep 11];81(2):276–81. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163445320303297>
25. Elezkurtaj S, Greuel S, Ihlow J, Michaelis EG, Bischoff P, Kunze CA, et al. Causes of death and comorbidities in hospitalized patients with COVID-19. *Sci Rep* [Internet]. 2021 Dec 19;11(1):4263. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41598-021-82862-5>

FINANCIAMIENTO

No hubo ayuda económica para el desarrollo de esta investigación.

CONFLICTO DE INTERESES

No existen conflictos de interés entre los autores de este artículo.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

- Conceptualización – Lasluisa-Toalombo Paola Micaela, Rosero-Daniela Alexandra
- Recolección de datos – Lasluisa-Toalombo Paola Micaela
- Análisis formal – Lasluisa-Toalombo Paola Micaela, Salazar-Garcés Luis Fabian
- Investigación – Lasluisa-Toalombo Paola Micaela
- Metodología – Lasluisa-Toalombo Paola Micaela, Rosero-Daniela Alexandra, Salazar-Garcés Luis Fabian
- Administración del proyecto – Rosero-Daniela Alexandra, Salazar-Garcés Luis Fabian, Jácome-Lara Angela Carolina
- Recursos – Lasluisa-Toalombo Paola Micaela, Jácome-Lara Angela Carolina
- Supervisión – Rosero-Daniela Alexandra, Salazar-Garcés Luis Fabian, Jácome-Lara Angela Carolina
- Redacción – borrador original – Lasluisa- Toalombo Paola Micaela
- Redacción – revisión y edición – Lasluisa-Toalombo Paola Micaela, Rosero-Daniela Alexandra, Salazar-Garcés Luis Fabian, Jácome-Lara Angela Carolina



AUTORES

- **Paola Micaela Lasluisa-Toalombo**

Faculty of Health Sciences, Technical University of Ambato, Ambato, Ecuador
<https://orcid.org/0000-0001-6766-3659>

- **Daniela Alexandra Rosero Freire**

Faculty of Health Sciences, Technical University of Ambato, Ambato, Ecuador
<https://orcid.org/0000-0002-3212-2710>

- **Angela Carolina Jacome-Lara**

General Hospital IESS-Ambato, Ambato, Ecuador
<https://orcid.org/0000-0002-5265-5741>

- **Luis Fabian Salazar-Garcés**

Allergy and Acarology Laboratory, Federal University of Bahia, Bahia, Brazil
<https://orcid.org/0000-0002-5128-7211>

Faculty of Health Sciences, Technical University of Ambato, Ambato, Ecuador
<https://orcid.org/0000-0002-5128-7211>

DOI:

<https://doi.org/10.56294/saludcyt2022141>