

UNIVERSIDAD PRIVADA DE TACNA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



Título: “FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR SARS – COV 2 CRÍTICAMENTE ENFERMOS EN EL HOSPITAL REGIONAL GUILLERMO DIAZ DE LA VEGA DE ABANCAY EN EL PRIMER AÑO DE PANDEMIA”

PRESENTADO POR:
JENIFFER DIANA VINCHA MAQUERA

ASESOR:
DR. MIGUEL HUEDA ZA VALETA

TACNA- PERÚ
2021

RESUMEN

OBJETIVO: Determinar los factores asociados a mortalidad en pacientes infectados por SARS-CoV-2 críticamente enfermos en el Hospital Guillermo Díaz de la Vega de Abancay.

MÉTODOS: Estudio de tipo observacional, analítico, de tipo cohorte retrospectiva. Los datos sociodemográficos, comorbilidades, características laboratoriales, características clínicas, tratamiento y evolución de la enfermedad del paciente, fueron extraídos de las historias clínicas de los pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos COVID-19 del Hospital Regional Guillermo Díaz de la Vega de Abancay, perteneciente al Ministerio de Salud. Se utilizó el modelo de riesgos proporcionales de Cox crudo y ajustado para evaluar la asociación entre las características al ingreso a la UCI y la mortalidad hospitalaria, a fin de obtener los hazard ratios y sus intervalos de confianza al 95% correspondiente por cada variable. Las variables que ingresaron en el análisis ajustado, fueron elegidas según la significancia hallada en el análisis de regresión de Cox crudo. La función de supervivencia para las variables asociadas a mortalidad en el modelo de riesgos proporcionales de Cox ajustado, se analizaron mediante el método de Kaplan Meier.

RESULTADOS: De 58 pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos con diagnóstico de neumonía por COVID-19 entre Marzo 2020 y Marzo 2021. Se incluyeron 55, todos en ventilación mecánica invasiva (100%). La mortalidad fue de 67% (n=35) la media de edad fue de 50 años, predominantemente fueron varones (70.91%) y del total, el 21.81% padecían 2 o más comorbilidades, siendo las más importantes: obesidad (51.42%), hipertensión arterial (30.95%) y diabetes (12.72%). La media de tiempo hospitalario en general fue de 21.12 (DE: 14.69) días. En el análisis ajustado se obtuvo que la edad ≥ 56 años se asoció independientemente con mortalidad en cuidados intensivos presentando HRa= 4.17 (IC 95%: 1.35-12.8); lo mismo que la creatinina sérica >1.3 mg/dl, con un HRa= 2.524 (IC 95%: 1.05-6.05). Paralelamente se encontró que la pronación fue un factor protector de mortalidad con un HRa= 0.33 (IC 95%: 0.15-0.72).

CONCLUSIONES: Entre los 55 casos estudiados, hubo 67% de fallecidos. La creatinina >1.3 mg/dl y la edad ≥ 56 años fueron los principales factores asociados a mortalidad; sin embargo, se encontró como factor protector de mortalidad a la pronación.

Palabras Claves: mortalidad, cuidados críticos, SARS-CoV-2, Coronavirus, COVID-19, Infecciones por Coronavirus (DEcs)

ABSTRACT

OBJECTIVE: To determine the factors associated with mortality in critically ill patients infected by SARS-CoV-2 at the Guillermo Díaz de la Vega Hospital in Abancay.

METHODS: Observational, analytical, retrospective cohort type study. Sociodemographic data, comorbidities, laboratory characteristics, clinical characteristics, treatment and evolution of the patient's disease were extracted from the medical records of patients admitted to the COVID-19 intensive care unit of the Guillermo Díaz de la Vega de Abancay Regional Hospital, belonging to the Ministry of Health. The crude and adjusted Cox proportional hazards model was used to assess the association between characteristics at ICU admission and hospital mortality, in order to obtain hazard ratios and their corresponding 95% confidence intervals for each variable. The variables that entered the adjusted analysis were chosen according to the significance found in the crude Cox regression analysis. The survival function for the variables associated with mortality in the adjusted Cox proportional hazards model were analyzed using the Kaplan Meier method.

RESULTS: Of 58 patients admitted to the intensive care unit with a diagnosis of COVID-19 pneumonia between March 2020 and March 2021. 55 patients were included, all on invasive mechanical ventilation (100%). Mortality was 67% (n = 35), the mean age was 50 years, they were predominantly male (70.91%) and of the total, 21.81% suffered from 2 or more comorbidities, the most important being: obesity (51.42%), arterial hypertension (30.95%) and diabetes (12.72%). The mean hospital time in general was 21.12 (SD: 14.69) days. In the adjusted analysis, it was obtained that age ≥ 56 years was independently associated with mortality in intensive care presenting HRa = 4.17 (95% CI: 1.35-12.8); the same as serum creatinine > 1.3 mg / dl, with an HRa = 2.524 (95% CI: 1.05-6.05). In parallel, it was found that pronation was a protective factor for mortality with a HRa = 0.33 (95% CI: 0.15-0.72).

CONCLUSIONS: Among the 55 cases studied, there were 67% of deaths. Creatinine > 1.3 mg / dl and age ≥ 56 years were the main factors associated with mortality; however, pronation was found to be a protective factor for mortality.

Key Words: mortality, critical care, SARS-CoV-2, Coronavirus, COVID-19, Coronavirus Infections (MESH)

ÍNDICE
TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN.....	Pág.05
CAPITULO I	
EL PROBLEMA DE INVESTIGACION	
1.1 Fundamentación del Problema.....	Pág.06
1.2 Formulación del problema.....	Pág.08
1.3 Objetivos de la investigación.....	Pág.08
1.3.1. Objetivo General.....	Pág.08
1.3.2. Objetivos Específicos	Pág.09
1.4 Justificación.....	Pág.10
1.5 Definición de términos.....	Pág.10
CAPITULO II	
REVISION BIBLIOGRAFICA	
2.1 Antecedentes de la investigación.....	Pág.11
2.1.1 Antecedentes internacionales	Pág.11
2.1.2 Antecedentes nacionales	Pág.12
2.2 Marco Teórico.....	Pág. 25
CAPITULO III	
HIPOTESIS, VARIABLES Y DEFINICIONES OPERACIONALES	
3.1 Variables.....	Pág.44
3.2 Operacionalización de las variables	Pág.44
CAPITULO IV	
METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION	
4.1 Diseño de la investigación.....	Pág.54
4.2 Ámbito de estudio.....	Pág.54
4.3 Población y muestra.....	Pág.54
4.3.1. Criterios de Inclusión.....	Pág. 55
4.3.2. Criterios de Exclusión.....	Pág.56

4.4 Instrumentos de recolección de datos.....	Pág.56
4.5 Plan de análisis.....	Pág.56
4.6 Aspectos éticos del estudio.....	Pág.57

CAPITULO V

PROCEDIMIENTOS DE ANALISIS DE DATOS

5.1 Resultados.....	Pág.58
5.2 Discusión.....	Pág.65
CONCLUSIONES.....	Pág.66
RECOMENDACIONES.....	Pág.68
BIBLIOGRAFÍA.....	Pág.69
ANEXOS.....	Pág.79

INTRODUCCIÓN

En diciembre del 2019, un nuevo virus, el SARS-CoV2, fue detectado en la ciudad de Wuhan, China desde entonces se expandió a la mayoría de países del mundo (1) incluso a nuestro país, Perú, el cual cuenta a la fecha 27 de Mayo del 2021 con un total de 1.932.255 casos confirmados de COVID-19 con 68.470 muertes (2), además de ser el tercer país con mayor tasa de letalidad a nivel de América del sur, correspondiendo al 3.5%.

Esta enfermedad infecciosa varía clínicamente desde formas leves a formas severas ocasionando principalmente graves problemas respiratorios (3).

Con tasas de incidencia altas en la región de las Américas (4), no se tiene el conocimiento certero aún del manejo de la enfermedad ni tampoco de la evolución de la misma, en un futuro podría haber más oleadas, es por ello que es imperativo investigar al respecto.

Para el enfoque del paciente crítico es necesario poder identificar a aquellos pacientes con mayor probabilidad de fallecer, desde su ingreso a un establecimiento de salud o desde su ingreso a UCI, enfatizando que, para esta estratificación temprana de la evolución de la enfermedad, se cuenta con investigaciones que han identificado diversas características clínico-epidemiológicas que actualmente son planteadas como factores de riesgo, sin embargo se podría plantear un score únicamente para pacientes críticos infectados por SARS-CoV-2, que sea efectivo, fácil de realizar y en base a recursos con los que cuentan la mayoría de hospitales en nuestro país.

CAPITULO I

EL PROBLEMA DE INVESTIGACION

1.1 Fundamentación del Problema

En la actualidad, afrontamos las consecuencias del brote desencadenado por el virus SARS-CoV2 que produce la COVID-19, la cual se diseminó por todo el mundo rápidamente llevando a que el 30 de enero del 2020 fuese declarado por el director de la OMS, como emergencia de salud pública de importancia internacional (5) llevando a una situación crítica a varios establecimientos de salud a nivel mundial, debido a su alta tasa de incidencia, amplia variedad de manifestaciones clínicas, algunas más severas que otras, con requerimiento de hospitalización e inclusive con necesidad de ventilación mecánica. Según la OPS (6) a la fecha 27 de Mayo del 2021, más de 66 millones de casos confirmados de COVID-19 en la Región de las Américas.

Según informes de la OPS, sobre la situación en América del Sur, los países con más cantidad de casos confirmados en frecuencia son: Brasil con 16 194 209 casos confirmados y 452 mil muertes; Argentina con 3 539 484 casos confirmados y 74 100 muertes; Colombia con 3 270 614 casos confirmados y 85 700 muertes, seguidamente Perú.

Respecto a la situación en nuestro país, Perú, según la OPS (7) que registró con fecha del 7 de marzo con el primer caso de COVID-19, hasta la fecha 27 de Mayo del 2021 han habido 1 932 255 casos confirmados de COVID-19 con un total de muertes de 68 500. Sin embargo, a pesar de los esfuerzos por contener a la COVID-19 en nuestro país, no han sido suficientes, por lo cual sigue habiendo medidas de restricciones focalizadas y regionales, de acuerdo a la tasa de incidencia de casos, por cada departamento.

Según el decreto supremo N° 092-2021-PCM del Perú (8), actualmente vigente a la fecha del 25 de Mayo del 2021 se informa que los provincias que se encuentran actualmente en cuarentena bajo el nivel de alerta extremo: Huarney del departamento de Ancash,

Abancay, Chincheros y Grau del departamento de Apurímac, Islay del departamento de Arequipa, Huamanga, Huanta y La Mar del departamento de Ayacucho, Hualgayoc del departamento de Cajamarca, Anta, Canchis y Cusco del departamento de Cusco, Tayacaja del departamento de Huancavelica, Ambo y Leoncio Prado del departamento de Huánuco, Chinchá del departamento de Ica, Chanchamayo, Concepción, Jauja, Satipo, Tarma y Yauli del departamento de Junín, Virú del departamento de la Libertad, Chiclayo y Lambayeque del departamento de Lambayeque, Tambopata de Madre de Dios, Oxapampa de Pasco, Melgar, Puno, San Román y Yunguyo del departamento de Puno y Bellavista y Lamas del departamento de San Martín.

Si bien todos los departamentos allí nombrados presentan altas tasas de incidencia de infección, el presente trabajo tiene como objetivo enfocarse en el departamento de Apurímac, el cual, según reporte epidemiológico la curva de casos va en ascenso sin alcanzar una meseta o declive de casos confirmados y con una tasa de letalidad de 3.46%, De forma más detallada, según información proporcionada por la Dirección Regional de Salud de Apurímac (9) reportó en su última actualización situacional con fecha del 27 de Mayo del 2021 como casos confirmados un total de 18 768 casos confirmados y 649 fallecidos, del total, como características de población más vulnerable se tiene a varones registrados como 51% del total de casos confirmados predominantemente adultos entre 30 a 59 años de edad, se extraen los casos positivos por provincia, de los cuales la provincia de Abancay principalmente registra con un total de 7 930 casos confirmados, de los cuales las mayores tasas de incidencia acumulada corresponde al grupo de adultos y jóvenes, población económicamente activa.

1.2 Formulación del problema

¿Cuáles son los factores asociados a mortalidad en pacientes infectados por SARS-CoV-2 críticamente enfermos en el Hospital Guillermo Díaz de la Vega de Abancay en el primer año de pandemia?

1.3 Objetivos de la investigación

1.3.1. Objetivo General

- Determinar los factores asociados a mortalidad en pacientes infectados por Sars-CoV2 críticamente enfermos en el Hospital Guillermo Díaz de la Vega de Abancay en el primer año de pandemia.

1.3.2. Objetivos Específicos

- 1) Determinar qué características demográficas se asocian a mortalidad en pacientes infectados por virus SARS-CoV 2 críticamente enfermos en el Hospital Guillermo Díaz de la Vega de Abancay en el primer año de pandemia.
- 2) Determinar qué comorbilidades se asocian a mortalidad en pacientes infectados por SARS-CoV 2 críticamente enfermos en el Hospital Guillermo Díaz de la Vega de Abancay en el primer año de pandemia.
- 3) Determinar qué manifestaciones clínicas se asocian a mortalidad en pacientes infectados por SARS-CoV 2 críticamente enfermos en el Hospital Guillermo Díaz de la Vega de Abancay en el primer año de pandemia.
- 4) Determinar qué hallazgos laboratoriales se asocian a mortalidad en pacientes infectados por SARS-CoV 2 críticamente enfermos en el Hospital Guillermo Díaz de la Vega de Abancay en el primer año de pandemia.
- 5) Determinar que intervenciones terapéuticas se asociaron a mortalidad en pacientes infectados por SARS-CoV 2 críticamente enfermos en el Hospital Guillermo Díaz de la Vega de Abancay en el primer año de pandemia.
- 6) Determinar mediante gráficas de supervivencia a los principales factores relacionados a mortalidad de los pacientes infectados por SARS-CoV 2

críticamente enfermos en el Hospital Guillermo Díaz de la Vega de Abancay en el primer año de pandemia.

1.4 Justificación

La pandemia por COVID-19 es actualmente un tema de importancia a nivel mundial (10), es una enfermedad nueva, con implicancia en todas las poblaciones, desde niños hasta adultos mayores incluyendo mujeres gestantes; por su reciente aparición sigue en estudio con constantes actualizaciones e investigaciones en todo el mundo.

El presente trabajo de investigación es idóneo, puesto que existen estudios similares al presente en distintos continentes, sin embargo, las características poblacionales son distintas, y es imperativo investigar más a fondo la pandemia actual por COVID-19 en nuestro entorno, que continúa con incidencia de casos en aumento (4), como en nuestro país y en muchos países de América del Sur, los cuales aún no obtienen medidas de control eficaces para disminuir la tasa de incidencia y de defunciones a nivel nacional (11) esto producirá en el aspecto económico una depresión económica mundial importante (12).

Enfrentar la COVID-19 supone importantes retos para el personal de salud principalmente, en cuanto a la complejidad de la atención de los pacientes con enfermedad crítica y la búsqueda de mejor evidencia científica del manejo hospitalario.

En cuanto a la importancia del conocimiento del paciente crítico infectado por SARS-COV 2, se evaluarán las características de los pacientes ingresados en la UCI, la evolución clínica y ciertos exámenes laboratoriales que influirían en encontrar factores asociados a mortalidad en los mismos.

Respecto al valor teórico, la presente investigación generará resultados y conocimiento sobre las características clínico-epidemiológicas y laboratoriales que se asocian a mortalidad en los pacientes críticos por COVID-19 en la unidad de cuidados intensivos, con la finalidad de

servir como antecedente para crear a futuro un Score pronóstico de mortalidad, ya sea desde su ingreso al hospital o como parte de la misma estancia en UCI y optimizar el manejo hospitalario.

1.5 Definición de términos

- **Mortalidad:** Según la OMS (13) se define como mortalidad a la cantidad de personas que fallecen en un determinado lugar en cierto periodo de tiempo y causa.
- **SARS- CoV2:** Se define como virus perteneciente al género Betacoronavirus de la familia *coronaviridae*, agente causal de la pandemia que se vive actualmente en el año 2020, su origen se vincula a ser una zoonosis por su parecido al coronavirus de los murciélagos y los pangolines malayos (14).
- **Neumonía:** Se define como una infección pulmonar que puede afectar uno o ambos pulmones. Produciendo en los alvéolos pulmonares acumulación de líquido o pus. Varía de una forma leve a una forma grave, según el tipo de germen que causa la infección, la edad del paciente y su estado general de salud (15).
- **Síndrome respiratorio agudo grave:** Definido como un edema pulmonar no cardiogénico con síndrome inflamatorio pulmonar difuso que se complica constituyendo un estado crítico. El diagnóstico se basa en la presencia de los criterios de Berlín (16):
 - ✓ Radio opacidades bilaterales en la radiografía de tórax o por tomografía de tórax.
 - ✓ Evolución menor a 7 días.
 - ✓ Pa/FiO2 menor e igual a 300.
 - ✓ La insuficiencia respiratoria no debe explicarse por insuficiencia cardiaca o por sobrecarga de fluidos, se requiere evaluación con ecocardiograma para descartar la presencia de ella.

- **Sepsis:** Disfunción de órganos potencialmente mortal causada por una respuesta no regulada del huésped a una infección sospechada o comprobada. Los signos de disfunción orgánica incluyen: estado mental alterado (delirio), disnea o taquipnea, baja saturación de oxígeno, reducido output urinario, frecuencia cardíaca rápida, pulso débil, extremidades frías o presión arterial baja, manchas en la piel, evidencia de coagulopatía, trombocitopenia, acidosis, alto nivel de lactato o hiperbilirrubinemia (17).
- **Shock séptico:** Hipotensión persistente a pesar de la reanimación con volumen, que requiere vasopresores para mantener la PAM ≥ 65 mmHg y el nivel de lactato sérico >2 mmol/L (17).
- **Trombosis aguda:** Tromboembolismo venoso agudo (es decir, embolia pulmonar), síndrome coronario agudo, accidente cerebrovascular agudo (17).
- **Enfermedad crítica por COVID-19:** Se define como la presencia de síndrome de distres respiratorio agudo, sepsis, shock séptico o trombosis aguda en el paciente con SARS-CoV-2 (17).
- **Inmunosupresión:** Supresión del sistema inmunológico del cuerpo y su capacidad para combatir infecciones y otras enfermedades. La inmunosupresión se puede inducir deliberadamente con fármacos, como en la preparación para el trasplante de médula ósea u otro órgano, para prevenir el rechazo del tejido del donante. También puede ser el resultado de ciertas enfermedades como el SIDA o el linfoma o de medicamentos contra el cáncer (18).

CAPITULO II

REVISION BIBLIOGRAFICA

2.1 Antecedentes de la investigación

2.1.1 Antecedentes internacionales

Ferrando et al (19), de los pacientes críticos infectados por SARS-CoV-2 en España realizaron un estudio prospectivo observacional multicéntrico de cohorte en base a las historias médicas electrónicas de pacientes ingresados en 30 UCI de España y Andorra en el lapso del mes de Marzo al mes de Mayo del 2020, teniendo como objetivo describir las características clínicas y evolución de los pacientes críticos de COVID-19 y además determinar factores de riesgo de mortalidad.

Se tomó una muestra en total de 663 pacientes, de los cuales fueron predominantemente adultos mayores de 64 años de sexo masculino (66.82%) con comorbilidades principalmente hipertensión arterial (49.62%), diabetes mellitus (22.78%), dislipidemia (13.57%) y enfermedad renal crónica (5.73%); y tuvieron como síntomas iniciales a su ingreso al hospital principalmente fiebre (83%) y disnea (71%) tanto para los supervivientes como para los no supervivientes; en cuanto a los Scores de severidad, se comparó a los no supervivientes y supervivientes con puntuaciones (APACHE II: 17 (RIC 13-21) vs 11 (8-15) y en la escala SOFA 7 (RIC 5-9) vs 4 (RIC 3-7); $p < 0.001$), respectivamente, se reflejó también que los no supervivientes presentaron un PaO₂/FiO₂ menor a 100 mmHg a su ingreso, el cual era más predominante en los no supervivientes (43% vs 28%; $P: 0.006$); respecto a la mortalidad en UCI en general fue del 31% de los pacientes, se comenta también que la edad avanzada se relacionó a mayor mortalidad (OR 1.05 (con un intervalo de confianza (IC) de 95%: 1.011-1.099, $p=0.014$) añadido a esto por cada 5 puntos de escala APACHE II incrementaban la mortalidad en un 51% (OR 1.508 (1.081, 2.104), $P= 0.015$). Sobre los exámenes laboratoriales en los no supervivientes se encontraron niveles altos de marcadores inflamatorios, ferritina (1.480 ng/ml (RIC:

918-2.358)) vs 1.174 ng/ml (RIC: 553-1.882), $p=0.010$); dímero D (1.559 ng/ml (697-3.810) vs 940 ng/ml (RIC: 576-2.030), $P=0.002$); procalcitonina (0.28 ng/ml (RIC:0.13-0.86) vs, 0.18 ng/ml (RIC: 0.09-0.50), $p>0.001$, lactato deshidrogenasa (487 U/L (RIC: 393-643) vs. 404 U/L (RIC: 339-514), $p<0.001$), troponina de alta sensibilidad (16 ng/ml (RIC: 5-53) vs 11 ng/ml (RIC:4-22), $p=0.034$); lactato (1.6 mmol/l (RIC: 1.1-2.2) vs. 1.4 mmol/l (RIC: 1.1-1.8), $p<0.001$) y creatinina (0.96 mg/ml (RIC:0.72-1.42) vs. 0.83 ng/ml (RIC: 0.67-1.04), $p<0.001$) respecto a los supervivientes.

Como parte de la regresión multivariable se obtuvo que, en UCI, los valores de procalcitonina (OR 1.06; IC del 95%:1.01-1.11, $p=0.010$) y plaquetas (OR 0.97; IC del 95%: 0,993-1,000, $p=0.045$) se asociaron a mayor probabilidad de muerte. Respecto al soporte ventilatorio, fue aplicado en el 74% de pacientes, la posición prona y los bloqueantes musculares (395 (62%) y 326 (69%), respectivamente; los mismos que fueron aplicados frecuentemente a pacientes fallecidos (145 (76%) vs. 250 (56%), $p<0.001$ y 135 (80%) vs. 191 (62%), $p <0.001$). Complicaciones más comunes fueron el SDRA (90%) e insuficiencia renal aguda (IRA) (34%), también en los no supervivientes se tuvo más complicaciones de superinfecciones respiratorias, bacteriemias y shock séptico (33% vs 25% $p=0.03$ vs 23%, $p=0.01$ y 15% vs 3%, $p=10^{-7}$), respectivamente.

Como conclusión la mortalidad global en UCI fue de 31%, con una estancia media de 12 (6-21) días, para los supervivientes y los no supervivientes 12 (6-21) vs. 13 (6-20), $p=0.56$.

Así mismo, **Zhao et. Al** (20) EE.UU., realizaron un estudio de cohorte retrospectivo en el lapso del mes de Marzo al mes de Abril del 2020, la muestra a estudiar fue de 641 pacientes que fueron hospitalizados, de los cuales 398 no tenían infección crítica y fueron admitidos a un área no crítica; de los cuales 82 fallecieron, 195 terminaron siendo admitidos en UCI, y 34 fallecieron después de ser admitidos en UCI, el objetivo del estudio fue diseñar un Score de riesgo en base a las características

clínicas de ingreso para predecir admisión y mortalidad a UCI en pacientes con enfermedad por COVID-19.

Dentro de las características de los pacientes admitidos en UCI tenían una edad mediana de 60 años (IQR, 50.0-70.0), se observaron diferencias estadísticamente significativas entre aquellos que ingresaron a UCI y los que no ingresaron en las siguientes variables disnea (78.5% vs 64.8%, $p=0.001$), diarrea (25.6% vs. 17.9%, $p=0.04$), frecuencia cardiaca elevada mayor a 100 por minuto (100 vs. 98 latidos por minuto, $p=0.04$), frecuencia respiratoria elevada mayor a 23 por minuto (23 vs. 20 respiraciones por minuto, $p<0.001$), saturación de oxígeno (93% vs. 95%, $p<0.001$), concentraciones elevadas de ALT (alanina amino transferasa) (37 vs. 29 U/L, $p=0.001$), BNP (péptido natriurético cerebral) (232 vs.108 ng/L, $p<0.001$), proteína C reactiva (132 vs. 60 mg/L, $p<0.001$), dímero D (2.138 vs. 1.663 nmol/L, $p<0.001$), ferritina (1149 v. 582 ug/L, $p<0.001$), lactato deshidrogenasa (451 vs. 316 U/L, $p<0.001$), leucocitos (7.520 vs. 6.770 x 10⁹, $p<0.001$), procalcitonina (0.29 vs.0.08 ng/ml, $P<0.001$) y linfocitos en bajos niveles (10.9% vs. 14.9%, $p<0.001$).

Adicionalmente presentaron un top 5 de predictores de admisión a UCI, los cuales fueron LDH (lactato deshidrogenasa) (Odds Ratio [OR] 3.3, [95% IC, 1.89-5.88]), procalcitonina (OR 2.77, [95% IC, 1.57-4.89]), historia de fumador (OR 2.23 [95% IC, 1.17-4.27]), saturación de oxígeno (OR 1.90 [95% IC,1.07-3.37]) y recuento de linfocitos (OR 1.83, [95% IC, 1.04-3.22]).

Según **Grasselli G. et al** (21) realizaron un estudio de tipo serie de casos retrospectivo a 1591 pacientes admitidos en UCI durante el lapso 20 de febrero al 18 de marzo del 2020 en el Policlínico Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore, Milán, el cual fue el centro de referencia regional hacia la red de UCI Covid-19 Lombardy, como objetivo plantearon caracterizar a los pacientes que requirieron tratamiento en la unidad de cuidados intensivos (UCI) por enfermedad COVID-19.

Como resultados obtuvieron que la mediana de edad fue de 63 años (RIC 56-70) (95% IC,63-64), predominantemente varones (1304 de 1591 pacientes [95% IC, 79.98%-

83.82%]). Como comorbilidad la más común fue la hipertensión arterial (49% [95% IC,46-52]), la segunda más común fue la enfermedad cardiovascular (21% [95% IC, 19-24%]) seguido de la hipercolesterolemia (18% [95% IC, 16-20%]) y solo un 4% [95% IC, 3%-5%] de los pacientes tenía historia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, 88% [95% IC, 87-90%] requirieron intubación endotraqueal con ventilación mecánica, y 37 pacientes (11% [95% IC, 9%-12%]) fueron tratados con ventilación mecánica no invasiva, la mediana de PEEP usado fue de 14 cmH₂O (12-16) cmH₂O (n=1017); 887 (89% [95% IC, 87-91%]) requirieron un FiO₂ de 50%, y un 12% [95% IC, 10-14%]) requirieron un FiO₂ de 100%, la mediana de PaO₂/FiO₂ fue de 160 (RIC 114-220 [95% IC, 152-166]) (n=781); 27% [95% IC, 25%-31%]) fueron tratados con ventilación en posición prono. Al final del estudio, del total de pacientes ingresados durante el lapso de tiempo dado, 58% [95% IC, 56-61%] aun continuaron en UCI, 16% [95% IC, 14-18%] fueron dados de alta, 26% [95% IC, 23-28%] fallecieron en UCI. La mortalidad en UCI fue menor en los pacientes (≤ 63 años) en comparación con los pacientes ≥ 64 años (15% vs 36%; diferencia, -21% [95% IC, -26% a -17%]; P<0.01). La mediana de estancia en UCI de los pacientes que fueron dados de alta médica fue de 8 días (5-12 [95% IC,8-9]), y de los fallecidos fue de 7 días (5-11 [95% IC, 7-8]).

Ramírez et al (22), España,2020. Realizaron un estudio de tipo observacional, serie de casos retrospectivo, unicéntrico, en el cual se evaluó a 44 pacientes, con el objetivo de caracterizar a los pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) ingresados en unidad de cuidados críticos por COVID-19.

Como resultados se obtuvo que en su mayoría el sexo masculino (72.7%) fue el más afectado, con una mediana de edad de 61.5 años (53.62-67), siendo las comorbilidades asociadas más frecuentes hipertensión arterial (52.3%), dislipidemia (36.4%) y diabetes (13.6%). Sobre los exámenes laboratoriales, en su mayoría presentaron elevación de dímero D (≥ 500 ng / ml) en 63.6% y linfopenia en el 86.4% de pacientes. Sobre el tratamiento, se utilizó cloroquina y azitromicina (100% y 95.5% respectivamente) e inmunomodulación en 95.5%, además de heparina de bajo peso molecular en todos los pacientes; 77.3% de pacientes necesitaron ventilación

mecánica invasiva; de ellos 38% fueron intubados el mismo día de su ingreso a UCI y 67.8% fueron intubados después de una mediana de 2 (1-2) días de retraso. Casi todos recibieron ventilación en decúbito prono (97%) (mediana de 3 sesiones (2-5) por paciente); ECMO (8.8%); noradrenalina (63.6%); y el 23.5% de pacientes presentaron neumonía asociada a ventilación mecánica y el 6.8% bacteriemia por catéter; la estancia promedio en UCI fue de 18 días (10-27); la mortalidad al final del estudio fue del 20.5%, todas en UCI después de una mediana de 17 días (12-24), la duración de la ventilación mecánica fue de 16 días (11-28), todos tratados con bloqueadores neuromusculares durante una mediana de 5 días (3-14), 9% requirieron reingreso a UCI tras el alta, por shock hemorrágico y un caso por fibrosis pulmonar secundaria a SDRA, el cual falleció.

Asimismo **Aleva et al** (23) Holanda, 2020 realizaron un estudio en el Hospital Jeroen Bosch en la unidad de cuidados intensivos, de tipo serie de casos descriptivo observacional, el cual tuvo por objetivo describir las características clínicas y los resultados de los pacientes críticamente enfermos por COVID-19 admitidos en UCI en el lapso del mes de marzo al mes de Junio del año 2020, los cuales fueron 50 pacientes.

La mediana de edad fue 65 años (33-82) y con predominancia del sexo masculino (66%), las comorbilidades predominantes fueron hipertensión arterial (34%), diabetes mellitus tipo 2 (14%) y apnea obstructiva del sueño (12%), los síntomas que se presentaron más comúnmente al ingreso fueron disnea (84%), tos (82%) y fiebre (53%). En cuanto a los resultados laboratoriales, en el 63 % se observó linfopenia, e incremento de Proteína C reactiva con una mediana de 145 mg/L (IQR: 125-191), LDH en 250–500 U/L (64%), Dímero D en 0,5–4,0 mg/L (78%) y ferritina con una mediana de 1200 ng/L(IQR 748-1750); el 94% de pacientes requirieron intubación endotraqueal y ventilación mecánica, de los pacientes ventilados 80% requirieron posición prona durante su estancia en UCI, respecto a la mediana de valor más alto de PEEP usado fue 14 (IQR 12-16), la mediana más alta de FiO₂ fue 0.7 (IQR 0.6-0.9).

El 24% de pacientes requirieron terapia de reemplazo renal. Durante su admisión en UCI 26% desarrollaron infecciones nosocomiales; 13 pacientes desarrollaron embolismo pulmonar pese al tratamiento profiláctico para trombosis, el último día de estudio se cuantificó que el 26% de pacientes fallecieron, la mediana de duración en ventilación mecánica de los sobrevivientes fue de 15 días (IQR 12-31) y en los fallecidos fue de 10 días (IQR 6-21); la duración de estancia en UCI fue de 19 días (IQR 11-34) para los sobrevivientes y 10 días (6-22) para los fallecidos.

Por otro lado **Ling et al** (24), Hong Kong 2020, realizaron un estudio de cohorte retrospectivo multicéntrico, en 3 UCI multidisciplinarias en Hong Kong, en el lapso de 22 de Enero al 11 de Febrero del 2020. El objetivo del estudio fue reportar un análisis retrospectivo en base a los datos recolectados.

La muestra fue de 49 pacientes con diagnóstico confirmado para COVID-19, de los cuales 16% fueron admitidos en UCI, se describe de ellos que la mediana de edad fue de 64.5 años (42-70), 50% eran de sexo femenino, la mediana de tiempo entre su ingreso al hospital y su admisión a UCI fue de 3 días, como comorbilidades asociadas se describen principalmente hipertensión arterial (38%), diabetes mellitus tipo 2 (25%) y enfermedad renal crónica (25%).

Todos los pacientes ventilados cumplían casi en su totalidad los criterios de Berlín para Síndrome de Distres respiratorio agudo (SDRA), sobre el PaO₂/FiO₂ más bajo registrado fue de 102 mmHg, 75% de los pacientes requirieron ventilación mecánica y todos ellos fueron intubados en su primer día de admisión en UCI, 75% requirieron vasopresores para el shock séptico, la dosis más alta de norepinefrina usada fue 1.9 ug/kg/min mientras que 25% requirieron terapia de reemplazo renal. Ninguno requirió posición prona, óxido nítrico o ECMO. Se aplicó relajantes musculares en el 83% de pacientes ventilados, y también la estrategia de ventilación pulmonar protectora con volumen tidal bajo (6.4 mL/Kg; SD, 0.6 mL/Kg). Mediana de Score APACHE II 12.5 (RIC 9-6) y mediana de Score SOFA 6 (RIC 4-7). Después de 28 días de admisión a UCI, 01 (12%) fallecido y 7 (88%) con alta médica. Como

conclusión pacientes críticos con COVID-19 a menudo requirieron ventilación mecánica y tratamiento vasopresor; en su mayoría se recuperaron de su alta médica en UCI con cuidados de apoyo usando estrategias de ventilación pulmonar protectora, evitando exceso de fluidos y tratamiento para coinfecciones bacterianas y con intubación oportuna, también se asoció la carga viral en el tracto respiratorio inferior con la severidad de la enfermedad.

Igualmente, según **Bhatraju et al** (25) Seattle 2020, estudiaron a un grupo de pacientes admitidos en 9 UCI's de la región de Seattle entre el 24 de Febrero y el 9 de Marzo del 2020. Su objetivo fue realizar un informe describiendo características demográficas, comorbilidades, hallazgos de imagen y resultados de los pacientes críticos por COVID-19.

Con una muestra de 24 pacientes críticamente enfermos con infección COVID-19 confirmada, se obtuvo como resultado una mediana de edad de 64 años (rango, 23 a 97), 63% fueron de sexo masculino, la mediana de duración desde la aparición de los síntomas hasta su ingreso al hospital fue de 7 días, los síntomas más comunes a su admisión al hospital fueron disnea y tos, fiebre cuantificada en 50% de ellos. Respecto a las comorbilidades 58% (14 pacientes) tuvieron diabetes mellitus, 21% (5 pacientes) enfermedad renal crónica, 14% (3 pacientes) asma, 22% (5 pacientes) fumadores recurrentes, 4% (1 paciente) con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, 33% (8 pacientes) no tenían comorbilidad asociada, en cuanto a los exámenes laboratoriales, linfocitopenia (75% de los pacientes) predominantemente, también lactato arterial elevado (1.5 mg/ dl o más en 8 pacientes), elevación de enzimas hepáticas (40 U/dl o más en 9 pacientes) y concentraciones de troponinas elevadas (0.80 ng/dl en 2 pacientes). En cuanto a los estudios de imágenes en las radiografías se observaron en 96% (23 pacientes) radioopacidades bilaterales sin efusión pleural; 21% (5 pacientes) se realizaron tomografía computarizada de tórax, evidenciando en 4 pacientes patrón vidrio esmerilado y en 1 paciente nódulos pulmonares. El 75% recibió ventilación mecánica invasiva, 4 de los pacientes que recibieron ventilación mecánica, manejaban valores de PaO₂/FiO₂ consistentes a SDRA moderado a severo; la

mediana de FiO₂ en el primer día de ventilación fue 0.9 (RIC 0.7-1.0); la mediana de driving pressure en el primer día de ventilación fue 13 cm de agua (RIC 11-17); la mediana de compliance pulmonar en el primer día de ventilación mecánica fue 29 ml/cm de agua (RIC 25-36); 28% (5 pacientes) fueron puestos en posición prono; 39% (7 pacientes) recibieron bloqueo neuromuscular; 71% presentaron hipotensión recurriendo a terapia vasopresora sin evidencia clara de una infección secundaria. Concluyendo de los 24 pacientes, 50% (12 pacientes) fallecieron, 17% (4 pacientes) fueron dados de alta de UCI pero aún permanecían hospitalizados, 13% (3 pacientes) siguieron en ventilación mecánica, 21% (5 pacientes) fueron dados de alta del hospital.

Paralelamente también **Turcotte J. et al** (26) Maryland 2020, realizaron un estudio de tipo retrospectivo serie de casos, con una muestra de 117 pacientes consecutivamente hospitalizados por COVID-19 en el lapso de tiempo 1 de Marzo al 12 de Abril, 2020 en el Centro médico Anne Arundel, E.E.U.U., con el objetivo de describir características demográficas, condiciones coexistentes, hallazgos imagenológicos y resultados de los pacientes críticos enfermos por COVID-19.

Como muestra se obtuvo a 117 pacientes con una mediana de edad de 65.7 años, los hallazgos clínicos principales fueron tos (82.1%), disnea (78.6%) y fatiga (67.5%), la saturación mínima de oxígeno al ingreso fue de 90.9% +/- 15.1%; 5.1% de los pacientes llegaron a requerir ventilación mecánica y 37.6% requirieron oxígeno suplementario; la cantidad máxima de oxígeno que se llegó a usar fue 4.7 +/- 6.3 L/min.

Respecto a las comorbilidades mayormente asociadas fueron hipertensión arterial (65.8%), enfermedad pulmonar (29.1%) y diabetes mellitus no dependiente de insulina (26.5%). Se realizó tomografía computarizada de tórax a 110 pacientes en los cuales se evidenció patrón de vidrio esmerilado en 58.1% de ellos. La mortalidad en el hospital en general fue de 24.8%, 30.8% requirieron admisión en UCI y 29.1% requirieron ventilación mecánica.

En una comparación entre los pacientes que fueron dados de alta y no requirieron

UCI y los que fallecieron o fueron a la UCI se registró que estos últimos fueron mayores (70.2 años vs 62.6 años, $p=0.009$), tuvieron la menor temperatura máxima (98.6 vs 99.6°F, $p=.015$), menor rango de fiebre (25.0% vs 53.6%, $p=.002$), mayor suplemento de oxígeno al ingreso al hospital (6.77 vs 2.83 L/min, $p=.028$), además de tener más comorbilidades o factores de riesgo (4.5 vs 3.0, $p=0.001$) y en su día de admisión al hospital tenían recuento de glóbulos blancos (9.0 ± 4.4 vs 7.1 ± 3.3 , $p=0.014$) y dímero D (3.2 ± 4.5 vs 1.5 ± 1.8 , $p=0.034$) más altos. En base a los resultados obtenidos crearon un método de predicción de mortalidad con un área bajo la curva ROC de 0.85 (95%IC:0.77 a 0.92), el modelo tuvo sensibilidad del 83.7% y especificidad del 79.4% y demostraron un ajuste adecuado con la prueba de Hosmer y Lemeshow ($\chi^2 = 5.306$, $p = 0.724$); usando 5 datos, los cuales fueron temperatura al momento de admisión (OR 0.785, $p=0.062$), oxígeno suplementario en litros (OR 1.208, $p=0.037$), producción de esputo (OR 6.734, $p=0.008$), diabetes mellitus dependiente de insulina (OR 11.873, $p=0.004$), enfermedad renal crónica (OR 4.793, $p=.082$), pero añaden que debe validarse este modelo antes de ser usado en la práctica, puesto que su cohorte fue de 117 pacientes, sin embargo, añaden que tiene una discriminación excelente. Finalmente, la mortalidad en UCI fue de 39-72%.

2.1.2 Antecedentes nacionales

Mejía et al (27) Lima, Perú 2020. Realizaron una cohorte retrospectiva en el lapso Marzo a Junio del 2020, con objetivo de describir características de los pacientes y determinar factores asociados a mortalidad; clasificando las características demográfico-clínicas, laboratoriales, tratamiento y el desenlace de la hospitalización, con una muestra de 369 pacientes.

Con resultados de una mediana de edad de 59 años (RIC: 49–68), predominantemente de sexo masculino (68.5%), como comorbilidades asociadas predominan obesidad (42.55%), seguido de diabetes mellitus tipo2 (21.95%) e hipertensión arterial

(21.68%).

Sobre su ingreso al hospital, un 91% presento taquipnea, y una saturación de oxígeno de 87% (RIC:77-92) y más de un cuarto (28.46%) con saturación de oxígeno menor a 80%; entre los exámenes auxiliares se encontró leucocitosis (62.1%) de los cuales tuvieron linfopenia relativa (76.47%), elevación de proteína C reactiva (mediana 96 mg/dl, RIC: 48-192) y LDH (mediana 469.5 U/L, RIC: 356-658). En su mayoría (80.72%) requirieron soporte oxigenatorio con $FiO_2 \geq 0.36$; de los cuales 61% requirieron mascarilla de reservorio a 15 litros/min, solo 10% ingresó a UCI con estancia hospitalaria de 7 días (RIC: 5-10) hasta el desenlace. Sobre la mortalidad, aproximadamente la mitad (49.59%) falleció durante su estancia, de los cuales 65% eran varones, también se notificó la asociación entre la saturación del oxígeno al ingreso y los fallecidos, los cuales tenían una saturación menor a los sobrevivientes (78% vs 91%, $p < 0.001$). Respecto a los exámenes laboratoriales de los fallecidos, se encontró mayor proporción de linfopenia, leucocitosis, proteína C reactiva y LDH.

Añadiendo a esto, mediante la regresión de Cox se evaluaron factores pronósticos de mortalidad, el análisis bivariado demostró que la saturación de oxígeno menor a 90% se asociaba a 1.93 (IC 95% 1.07-3.49) a 9.13 (IC 95% 5.50-15.14) veces más mortalidad que una saturación mayor o igual a 90%; hazard ratios crudos (HRc) elevados en pacientes mayores de 60 años, con hipertensión arterial y taquipnea al ingreso. Respecto al análisis multivariado, una saturación de oxígeno inferior a 85% incrementaba mortalidad 4.44 (IC 95% 2.46-8.02) y 7.74 (IC 95% 4.54-13.19) veces con saturación de 84-80% y menor a 80% respectivamente; adicionalmente una edad mayor a 60 años asociaba 1.9 veces mayor mortalidad.

Vences et al (28) Lima, Perú 2020. Realizaron una cohorte prospectiva en el periodo de tiempo de Mayo-Junio 2020, en el Hospital Rebagliati. Con objetivo de determinar factores asociados a mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19, se tomaron para ello variables demográficas, clínicas, de imagen y laboratoriales, a una muestra de 813 pacientes que fueron incluidos, se obtuvo como resultados a la edad con media de 61.2 años (DE: 15); sexo masculino 575 (70.5%), como predominancia

en comorbilidades se encontraron a hipertensión arterial (34.1%), obesidad (25.9%) y diabetes mellitus (20.8%). Respecto a la sintomatología al ingreso, disnea (82.2%) principalmente, seguido de tos (53.9%) y fiebre (51.2%), entre otros. Respecto a la evolución durante la hospitalización, se utilizaron corticoides con una mediana de 3 días [RIC: 2-5], se emplearon antibióticos 782 (96.2%) en la mayoría de pacientes, con predominancia por el uso de Ceftriaxona 118 (14.5%), seguido de piperacilina – tazobactam 64 (7.9%). Respecto al desenlace 114 (14.0%) llegaron a recibir ventilación mecánica, 38 (4.7%) admitieron en la unidad de cuidados intensivos, 377 (46.4%) fallecieron.

Como parte del análisis bivariado se mostró que los varones se encontraron en mayor proporción en el grupo de fallecidos, además de obtener una mayor media de edad en este grupo; mediante regresión de Poisson se obtuvo que cada 10 años que se incrementaba la edad, el riesgo de fallecer se incrementaba en 32% (RR: 1.32 IC 95%: 1.25 a 1.38). La misma asociación se dio al ajustar por sexo y PaO₂/Fio₂ del ingreso (RR: 1.21 IC 95%: 1.15 a 1.28).

Finalmente, los pacientes que necesitaron manejo por unidad de cuidados intensivos y ventilación mecánica tuvieron 1.39 (IC95%: 1.13 a 1.69) y 1.97 (IC95%: 1.69 a 2.29) veces más riesgo de fallecer que los que no necesitaron dicho manejo.

Rodríguez et al (29) Lima, Perú 2020. Realizaron una cohorte retrospectiva durante el mes de Abril-Mayo 2020, en el Hospital de Emergencias de Villa el Salvador. Con objetivo de describir los principales factores asociados a la mortalidad de pacientes hospitalizados por SARS-CoV-2, considerando como variables de interés a variables demográficas, antecedentes, características clínicas, laboratoriales, imagenológicas y tratamiento recibido durante su estancia en emergencia y hospitalización, se incluyó un total de 122 pacientes.

El 70.5% de pacientes eran de sexo masculino, el promedio de edad de 55.8 años (rango 18-67); la mediana de duración de síntomas fue 7 días (RIC 6-10); la mortalidad de la muestra fue de 36.9%. De 56 (45.9%) pacientes llegaron a requerir

hospitalización en la unidad de cuidados intensivos, pero solamente 9 (16.1%) pudieron ingresar, afirmando que la mayoría de los críticos fallecieron ($p < 0.001$).

Al realizar el análisis multivariado se observó diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de sobrevivientes y fallecidos en las siguientes variables: edad (RR ajustado [RRa] 1,03; IC 95%:1,00-1,06, $p=0,021$), el índice de masa corporal (IMC, RRa 1,03; IC 95%: 1,01-1,05; $p=0,006$); antecedente de hipertensión arterial (RRa 1,68; IC 95%: 1,09-2,56; $p=0,017$); PaO₂/ FiO₂ (RRa 0,99; IC 95%: 0,99-1,00; $p < 0,001$), tener exposición al tratamiento con lopinavir/ritonavir (RRa 0,83; IC 95%: 0,76-0,91; $p < 0,001$), y medicación con corticoides sistémicos (RRa 1,18; IC 95%: 1,09-1,27; $p < 0,001$), fueron asociados a mortalidad significativamente.

Hueda et al. (30) Perú 2021. Realizaron una cohorte retrospectiva durante el mes de Marzo a Agosto 2020, en el Hospital III Daniel Alcides Carrión, Essalud - Tacna. Con objetivo de describir los principales factores asociados a la mortalidad de pacientes hospitalizados por SARS-CoV-2, considerando como variables de interés a variables demográficas, características clínicas, comorbilidades, datos de laboratorio, y tratamiento administrado durante su estancia en hospitalización, se incluyó un total de 351 pacientes.

El 74.1% pacientes eran varones, las comorbilidades más frecuentes fueron obesidad (31.6%), hipertensión (27.1%) y diabetes mellitus (24.5%). La estancia hospitalaria presentó una mediana de 8 días (RIC: 4-15). El 32.9% falleció durante el seguimiento. En el análisis multivariado los factores asociados a mortalidad fueron edad ≥ 65 años HR=3.55 (IC 95%:1.70-7.40), lactato deshidrogenasa >720 U/L HR=2.08 (IC 95%:1.34-3.22), y saturación de oxígeno menor de 80% HR=4.07 (IC 95%:2.10-7.88). Además, el uso de colchicina mostró un efecto protector de mortalidad HR=0.46 (IC 95%:0.23-0.91).

2.2 Marco Teórico

2.2.1 SARS-COV 2:

Es un tipo de Coronavirus humano, de tipo RNA de una sola cadena, es un virus envuelto, con un diámetro entre 60-140 nm, en su forma puede ser tanto esférico como elíptico o inclusive pleomórfico, respecto a su genoma se informa que comparte entre 86.9 a 89% mismas secuencias de nucleótidos del genoma al SARS de los murciélagos (bat-SL-CoVZC45). Sobre sus propiedades fisicoquímicas no están totalmente dilucidadas, sin embargo, se piensa que es sensible a radiación ultravioleta y calentamiento. En algunas investigaciones sobre dichas propiedades, se propuso que se puede inactivarlo calentando el virus a una temperatura de 56 grados Celsius por un lapso de 30 minutos y usando solventes como etanol con concentración al 70%, u otro desinfectante que tenga cloro, cloroformo, ácido peroxiacético (31).

La enfermedad que produce este virus en el ser humano, tiene por nombre COVID-19 (32).

2.2.2 Epidemiología:

Como principal fuente de infección son los mismos pacientes infectados por SARS-CoV2. La transmisión ocurre durante el periodo de incubación, y es principalmente por gotas respiratorias de menos de 5 micras, estas son expulsadas por el paciente infectado mediante acciones tal como toser, hablar o estornudar, inclusive se describe al contacto con la boca, nariz o conjuntiva ocular mediante la contaminación de manos. Aún no hay evidencia de posible transmisión vertical o transmisión por lactancia; dentro de los pacientes pediátricos los casos son documentados en menor frecuencia que en pacientes adultos (31).

Sobre el periodo de incubación del virus, se describe desde el inicio de síntomas entre rango 5-6 días después de la infección; la transmisibilidad hasta 2 o 4 días antes del inicio de los síntomas y puede llegar a extenderse hasta por 14 días (32).

2.2.3 Factores de riesgo:

Se describen según el ministerio de salud, factores que puedan llevar a complicar la infección por SARS-CoV2, si bien la forma grave de la enfermedad puede ocurrir en pacientes sanos de cualquier edad, pero con más frecuencia se da en adultos de edad avanzada (33).

Pacientes mayores de 60 años, y la presencia de comorbilidades principalmente entre ellas (34):

- Enfermedad cardiovascular.
- Hipertensión arterial.
- Enfermedades pulmonares como el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- Diabetes mellitus.
- Obesidad.
- Insuficiencia renal crónica.
- Pacientes que estén recibiendo tratamiento inmunosupresor o tengan a alguna enfermedad inmunosupresora, así también como fumadores (31).

También cabe resaltar que se han asociado a peores pronósticos de la enfermedad a los siguientes hallazgos laboratoriales (35):

- Linfopenia.
- Trombocitopenia.
- Elevación de marcadores inflamatorios (Proteína C-reactiva, ferritina).
- Elevación de lactato deshidrogenasa (LDH).
- Elevación de dímero-D (>1 mcg/ml).
- Elevación de troponinas.
- Elevación de creatin-fosfoquinasa (CPK).
- Elevación del tiempo de protrombina (TP).

- Elevación de enzimas hepáticas.
- Insuficiencia renal aguda.

2.2.3 Características clínicas:

- **Infecciones asintomáticas**

Están bien documentadas y su proporción no se ha estudiado de forma prospectiva y sistemática, se calculó que era tan alta como del 40% según datos de 3 cohortes grandes, pero no se aplicó un seguimiento para determinar la aparición de sintomatología posterior, algunas personas que durante el diagnóstico pudieron estar asintomáticas, posteriormente podrían continuar desarrollar síntomas, es decir que eran pre sintomáticas, como también poder estar con ausencia de síntomas pero con presencia de anomalías en una tomografía de tórax (36).

- **Severidad de la infección sintomática:**

Dentro de la forma como se manifieste sintomáticamente, puede variar de una forma leve a una forma crítica, pero aun así en su mayoría no son graves (37):

- ✓ Formas leves:

Individuos que tienen cualquier signo y/o síntoma de COVID-19 (como, por ejemplo: fiebre, tos, dolor de garganta, malestar, dolor de cabeza, dolor muscular) sin dificultad para respirar, disnea o imágenes anormales en radiografía de tórax.

- ✓ Formas moderadas:

Individuos que tienen enfermedad de las vías respiratorias inferiores por parte de evaluación clínica o imagenología y saturación de oxígeno $\geq 94\%$.

✓ Formas graves:

Individuos que tienen una frecuencia respiratoria >30 respiraciones por minuto, una saturación de oxígeno $<94\%$, relación Pa/FiO₂ <300 mmHg, o infiltrados pulmonares $>50\%$.

✓ Enfermedad crítica:

Individuos que presentan insuficiencia respiratoria, shock séptico y/o disfunción multiorgánica.

2.2.4 Manifestaciones clínicas:

- Respecto al periodo de incubación de la enfermedad es forma general 14 días posteriores a la exposición, en su mayoría de casos de 4 a 5 días post exposición (38), sin embargo, puede ser muy impreciso al no poder evaluarse bien la exposición, de un grupo de pacientes que viajaron a Wuhan y fueron diagnosticados después, sugirieron que la incubación fue de 7.8 días, y en una menor cantidad aproximadamente 5-10% desarrollaron síntomas hasta 14 días después de la exposición (39).
- Respecto a la presentación inicial de la enfermedad, la neumonía es la manifestación grave más frecuente (40), con sus subyacentes síntomas como fiebre, tos, disnea e infiltrados pulmonares bilaterales en imágenes de tórax. También son comunes síntomas de tracto respiratorio superior, mialgias,

diarrea y trastornos del gusto y /o del olfato, no existen síntomas específicos para distinguir COVID-19 de otras infecciones virales, sin embargo, la presencia de disnea después de una semana de tener síntomas iniciales, puede sugerir COVID-19 (41).

- Respecto a la frecuencia de síntomas asociados, fue ilustrado en un reporte de la CDC de los Estados Unidos, como (42) :
 - ✓ Tos: 50%.
 - ✓ Fiebre (subjetiva o cuantificada en mayor a 38°C): 43%.
 - ✓ Mialgias: 36%.
 - ✓ Dolor de cabeza: 34%.
 - ✓ Disnea: 29%.
 - ✓ Dolor de garganta: 20%.
 - ✓ Diarrea: 19%.
 - ✓ Náuseas y /o vómitos: 12%.
 - ✓ Pérdida del gusto o del olfato, dolor abdominal y rinorrea fueron menos del 10% cada uno.

La fiebre incluso en muchos estudios, fue incluso hasta ausente o en valores de febrícula (43).

La conjuntivitis también fue descrita (44), así como otros síntomas inespecíficos como delirio, caídas y deterioro general de la salud en adultos mayores de 80 años y los que presentaban alteraciones neurocognitivas de fondo (45).

Las manifestaciones dermatológicas tampoco están bien caracterizadas, pueden ser muy variables desde erupciones maculopapulares, urticarias, vesiculares, livedo reticularis transitoria, nódulos rojo-purpura en parte distal de dedos (46), descritos mayormente en niños y adultos jóvenes con

enfermedad COVID-19 (47).

2.2.5 Evolución y complicaciones:

Como ya se indicó, puede variar desde la forma leve a la forma crítica, pacientes que inicialmente tenían síntomas leves pueden progresar hasta en el transcurso de una semana (48), según estudios calculan una mediana de 7 días hasta la consecuente aparición de disnea.

Se han descrito como complicaciones de enfermedad COVID-19, a las siguientes:

- Insuficiencia respiratoria:

El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) es conocida como la principal complicación en pacientes con forma graves, y se manifiesta después del inicio de la disnea, en un estudio, se encontró que en una media de 8 días después del inicio de síntomas y llegaron a ventilación mecánica en un 12.3% (41).

- Complicaciones cardiovasculares:

Se han descrito arritmias, injuria cardiaca aguda y shock (41), Se planteó que, en otro estudio, casi un tercio de la muestra de pacientes ingresados a UCI desarrollaron miocardiopatía (49).

- Complicaciones tromboembólicas:

Se han descrito embolia pulmonar y accidente cerebrovascular agudo, este último inclusive en pacientes sin factores de riesgo para enfermedad grave, además de hipercoagulabilidad (50).

- Complicaciones inflamatorias:

Se ha descrito como similar al síndrome de liberación de citosinas, con presencia de fiebre persistente y marcadores inflamatorios elevados (dímero-D y ferritina) y citosinas pro inflamatorias elevadas (51); se han asociado con enfermedad crítica y mortal. Se ha descrito como otras complicaciones inflamatorias mediadas por auto anticuerpos, podría producir el síndrome de Guillain-Barré (52), entre 5 a 10 días después del inicio de síntomas. Además de un síndrome inflamatorio multisistémico con clínica similar a la enfermedad de Kawasaki y síndrome de choque tóxico en niños con COVID-19 (53).

- Infecciones secundarias:

En una revisión de nueve estudios, principalmente de China, las coinfecciones bacterianas o fúngicas fueron del 8% (54).

2.2.7. Hallazgos laboratoriales

Los hallazgos más comunes en pacientes hospitalizados por COVID-19 (55), fueron linfopenia, niveles elevados de transaminasas, niveles altos de lactato deshidrogenasa, marcadores inflamatorios elevados (Ej. proteína C reactiva, Ferritina y velocidad de sedimentación globular), anomalías de la coagulación, se comenta también que niveles elevados de procalcitonina, niveles elevados de dímero-D y linfopenia severa se correlacionan con necesidad de UCI, sobre el perfil de coagulación se observa hipercoagulabilidad (40).

2.2.8 Hallazgos imagenológicos:

- **Radiografías de tórax:**

Pueden ser normales en estadios tempranos o en enfermedad leve. Sin embargo, los hallazgos anormales comunes son consolidación y opacidades en vidrio deslustrado de distribución bilateral, periféricas y distribución en zona basal pulmonar (56).

- **Tomografía de tórax:**

Este método es más sensible que la radiografía de tórax, y presenta hallazgos más característicos de COVID-19, Sin embargo, el Colegio Americano de Radiología (ACR) no recomienda utilizar la tomografía como método de detección o para el diagnóstico de COVID-19, se prefiriere reservar para pacientes hospitalizados, cuando sea necesario para el tratamiento (57).

En caso de utilizar la tomografía de tórax, se ha categorizado en características típicas, atípicas e indeterminadas de COVID-19 (58).

Las tomografías en pacientes COVID-19 muestran en mayor frecuencia opacificación en vidrio deslustrado con o sin consolidación (59), en una revisión sistemática se observaron las siguientes anomalías presentes (60):

- ✓ Opacificaciones de vidrio deslustrado 83%.
- ✓ Opacificaciones de vidrio deslustrado con consolidación 58%.
- ✓ Engrosamiento pleural adyacente 52%.
- ✓ Engrosamiento del tabique interlobulillar: 48%.
- ✓ Broncograma aéreo 46%.

- ✓ Otros: patrón de pavimentación loco, bronquiectasias, derrame pericárdico, linfadenopatías, derrame pleural.

Estas lesiones se describen a menudo bilaterales, de distribución periférica y afectación inferior del lóbulo pulmonar, pero no son exclusivas, puesto que en otro estudio en Wuhan se vio que en especificidad tenían un 25% ya que había similitud con otras etiologías (61).

2.2.9 Aproximamiento Diagnóstico:

- Primeramente (62), tener la sospecha clínica, considerar en pacientes con presencia de fiebre de inicio reciente y/o síntomas concomitantes de tracto respiratorio, como disnea o tos, también se debe sospechar antes enfermedad grave de vía respiratoria inferior sin causa definida. Puede haber presencia de otros síntomas sistémicos como mialgias, alteraciones del olfato o del gusto y diarrea. La probabilidad de COVID-19 aumenta si presenta además alguno de los siguientes:
 - ✓ Ha estado en contacto 14 días previos en una zona con alta transmisión comunitaria del SARS-CoV-2.
 - ✓ Ha tenido contacto directo con un paciente con infección confirmada para COVID-19 en los 14 días previos.

Aún no existe cuadro clínico característico confiable para COVID-19, debe considerarse a la presencia de disnea varios días después del inicio de los síntomas y complicaciones extrapulmonares asociadas a infección por SARS-CoV2 (63). la OMS (64) planteo criterios de tamizaje: en los cuales afirma usar pruebas para COVID-19 a los casos sospechosos, definidos anteriormente, de ellos se deben recolectar:

- ✓ Muestras nasofaríngeas e hisopo o lavado orofaríngeo de pacientes ambulatorios.
- ✓ Muestras de esputo si es que produce y/o aspirado endotraqueal o lavado bronco alveolar en pacientes críticos.
- ✓ Adicionalmente se puede recolectar sangre y heces, muestras en las cuales se ha detectado al virus.
- ✓ En caso de fallecido, considerar material de autopsia, incluyendo el tejido pulmonar.

El examen confirmatorio usado es el test de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT) por reacción de cadena de la polimerasa con transcripción inversa en tiempo real (rRRT-PCR), el cual permite un informe en 4 horas (65). Existen también las pruebas serológicas las cuales pueden ayudar a la investigación de un brote y otra prueba es la secuenciación viral usados para monitorear el genoma viral frente a una posible mutación, por otro lado, el cultivo del virus no está recomendado.

Ampliando sobre las pruebas serológicas, se añade que se usa para identificar una infección previa o tardía y también para identificar pacientes que han tenido síntomas durante tres o cuatro semanas y actualmente están infectados, estas pruebas pueden no ser reactivas los primeros días o semanas de la infección (66). Por lo tanto, no tienen mucha utilidad en el diagnóstico agudo, se sugiere también utilizar anticuerpos IgG o anticuerpos totales puesto que son más precisos.

En Perú para el diagnóstico, según aplica la resolución ministerial N° 905-2020-MINSA (67) en caso sospechoso o probable con confirmación de laboratorio de infección por COVID-19, mediante prueba molecular para SARS-CoV-2 positiva o prueba antigénica positiva para infección por SARS-CoV-2 o con prueba serológica (ELISA, inmunofluorescencia, quimioluminiscencia) reactiva a IgM o IgM/IgG para infección por SARS-

CoV-2.

2.2.10 Manejo en pacientes críticos hospitalizados:

- **Terapia específica de COVID-19:**

Los tratamientos específicos aún están bajo evaluación (68)

- ✓ **Dexametasona y otros glucocorticoides:**

Se recomienda la dexametasona para pacientes gravemente enfermos con COVID-19 que se encuentran recibiendo oxígeno suplementario o asistencia respiratoria, a dosis 6 mg al día durante 10 días o hasta el alta, el tiempo más corto, se puede usar otros glucocorticoides en caso de no disponer de dexametasona, usando dosis equivalentes como hidrocortisona 150 mg, metilprednisolona 32 mg o prednisona 40 mg, se recomienda reservar el uso de dexametasona y otros glucocorticoides únicamente para casos graves de COVID-19, en caso de los pacientes que recibían corticoides inhalados (asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica) no debe suspenderse su uso (69).

- ✓ **Remdesivir:**

Análogo de nucleótidos novedoso que tiene actividad contra el SARS-CoV2 del síndrome respiratorio agudo severo in vitro (70). Si está disponible, dar prioridad a los pacientes que requieren oxígeno suplementario de bajo flujo, es decir para pacientes que no requieren oxígeno por dispositivos de alto flujo, ventilación no invasiva, ventilación mecánica o ECMO.

✓ **Plasma convaleciente y otras terapias basadas en anticuerpos:**

Del plasma obtenido de los pacientes recuperados de COVID-19, es posible obtener un beneficio clínico al proporcionar inmunidad pasiva cuando contiene títulos altos de anticuerpos neutralizantes y/o se administra al comienzo de la enfermedad (71). Se ha otorgado autorización de uso de emergencia para pacientes hospitalizados por COVID-19 (72).

✓ **Inhibidores de la vía de la IL-6:**

Los marcadores inflamatorios marcadamente elevados (dímero D, ferritina) y las citosinas proinflamatorias elevadas (IL6) se asocian con COVID-19 crítico y mortal, por ello bloquear la vía inflamatoria podría prevenir la progresión de la enfermedad (73). Se estudió al Tocilizumab y se asoció con disminución del riesgo de ventilación mecánica invasiva o muerte (HR 0.61) (74). Sin embargo, el uso de los inhibidores de la vía de la IL-6 puede asociarse a mayor riesgo de infecciones secundarias (75).

✓ **Hidroxicloroquina/Cloroquina:**

Se sugiere no utilizar en pacientes hospitalizados por potencial de toxicidad y un beneficio aún no dilucidado (76). Según el esquema de tratamiento en el Perú, según resolución ministerial N°270-2020-MINSA se añaden pautas de tratamiento y se mencionan como contraindicaciones de la Cloroquina e hidroxicloroquina a:

hipersensibilidad al principio activo, retinopatía, miastenia gravis, trastornos del sistema hematopoyético, embarazo, maculopatía ocular y lactancia (77).

✓ **Otros:**

▪ **Interferones:**

Se informa que el interferón beta, inhibe la replicación del SARS-CoV2 in vitro, aunque se necesitan más estudios para aclarar el papel del interferón beta en la terapia COVID-19 (78).

▪ **Ivermectina:**

Se ha propuesto como terapia potencial basada en la actividad in vitro contra el SARS-CoV2, pero los niveles de fármaco utilizados in vitro superan con creces los alcanzados in vivo con dosis seguras del fármaco (79).

Sin embargo, el NIH COVID-19 no recomienda usar terapias como inhibidores de la vía IL-6, inhibidores de la proteasa del VIH, Ivermectina, interferones e inhibidores de la quinasa (80).

• **Cuidado respiratorio del paciente crítico no intubado:**

✓ **Auto-pronación:**

Según lo dicho por algunos expertos, se alienta que el paciente hospitalizado con COVID-19 pase tiempo como pueda en posición

decúbito prono mientras recibe oxígeno o apoyo no invasivo como oxígeno de alto flujo por cánula nasal (HFNC) o ventilación no invasiva (NIV). Este método es factible al mejorar la oxigenación de los pacientes, sin embargo, no se establece que acelere recuperación o reduzca mortalidad (81).

✓ **Objetivos de oxigenación:**

Se sugiere ajustar la saturación de oxígeno a ≥ 94 por ciento en la reanimación inicial y ≥ 90 por ciento como mantenimiento. Para los pacientes críticamente enfermos se prefiere la fracción más baja posible de oxígeno inspirado (FiO_2) necesaria para obtener una buena oxigenación idealmente entre 90-96% de saturación de oxígeno (82), evitando la hiperoxia, exceptuando ciertas situaciones en las que se permita una saturación de oxígeno más baja, como por ejemplo la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (83), o situaciones en las que se debe tener una saturación más elevada, como por ejemplo en el embarazo.

✓ **Oxígeno de bajo flujo:**

Para los pacientes hospitalizados por COVID-19 se prefiere la oxigenación con sistema de bajo flujo como la cánula nasal o colgante de oxígeno (hasta 6 L/min), se pueden utilizar sistemas de flujo más altos como por ejemplo mascarilla facial simple, máscara de Venturi, o mascarilla de reservorio, sin embargo, a medida que se aumenta el flujo, aumenta también el riesgo de dispersión por lo que aumentaría la contaminación en el entorno y directamente al personal de salud circundante (84).

✓ **Pacientes con mayor requerimiento de oxígeno:**

A medida que aumentan los requerimientos se tiene como opciones utilizar oxígeno de alto flujo por cánulas nasales (HFNC) o iniciar ventilación no invasiva (NIV) (85).

✓ **Oxígeno mediante cánula nasal de alto flujo vs. Ventilación no invasiva:**

De acuerdo con Sztrymf et al, se prefiere la oxigenación de alto flujo por cánula nasal (HFNC) en pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda relacionada y no relacionada con COVID-19 (86).

✓ **Monitoreo de modalidades no invasivas:**

Si se administra HFNC o NIV, se debe hacer monitorio con evaluación clínica y análisis de gases arteriales cada una o dos horas para garantizar la eficacia y la ventilación adecuada (81).

Si hay signos de:

- Progresión rápida de la enfermedad.
- Falta de mejoría con >50 L/ min de oxígeno de alto flujo y un $FiO_2 >0.6$.
- Evolución de la hipercapnia, aumento del esfuerzo respiratorio, aumento del volumen tidal, empeoramiento del estado mental.
- Inestabilidad hemodinámica o falla multiorgánica.

Se debe intubar precozmente.

✓ **Medicamentos nebulizados:**

Respecto a ellos están asociados con la aerosolización y potencialmente aumentarían el riesgo de transmisión del SARS-CoV2, su uso debe reservarse para broncoespasmo agudo (87).

• **Cuidado del paciente crítico intubado:**

La mayoría de los pacientes que entran a ventilación mecánica parecen tener síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y usualmente tienen ventilación prolongada de dos semanas o más.

✓ **Ventilación con volumen corriente bajo (LTVV):**

Deben recibir ≤ 6 ml / kg de peso corporal previsto, comenzando con un volumen corriente de 6 ml/ kg que apunta a una presión plateau (P_{plat}) ≤ 30 cm H₂O, se ha informado que mejora mortalidad (88).

✓ **Posición prona:**

Ante el fracaso de la ventilación con volumen corriente bajo a pacientes COVID-19, como criterios de uso: P_a/FiO_2 : <150 mmHg, $FiO_2 \geq 0,6$ y $PEEP \geq 5$ cm H₂O, presiones excesivas de vía aérea o hipoxemia recalcitrante (89). La buena respuesta a la pronación puede deberse a la compliance pulmonar conservada, se entiende por compliance pulmonar o “distensibilidad pulmonar” a:

Compliance pulmonar (CP) = cambio en el volumen pulmonar (V) / cambio en la presión transpulmonar (presión alveolar [P_{alv}] - presión pleural [P_{pl}]); compliance pulmonar estática = volumen tidal / P_{plat} - PEEP.

La compliance pulmonar efectiva normal es oscila entre 50-60 ml/

cmH₂O.

La posición en decúbito prono se ha utilizado para mejorar la oxigenación en pacientes que reciben ventilación mecánica invasiva como tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Algunos estudios han demostrado que la pronación puede prevenir la lesión pulmonar inducida por el ventilador. Además, también reduce notablemente las áreas pulmonares sobre infladas al tiempo que promueve el reclutamiento alveolar. La reducción de la sobre distensión y la mejora del reclutamiento puede ayudar a prevenir la lesión pulmonar inducida por el ventilador al homogeneizar la distribución del estrés y la tensión dentro de los pulmones (90).

En caso de fallo de la posición prono:

- **Reclutamiento y PEEP alto:**

Se puede realizar para abordar la hipoxemia grave (91).

- **Vasodiladores pulmonares:**

Como por ejemplo óxido nítrico, prostaciclina y prostaglandina E₁, pueden mejorar el desajuste de ventilación-perfusión en pacientes con hipoxemia grave (Pa/FiO₂: <100) e hipertensión pulmonar descompensada, sin embargo, no mejoran mortalidad por SDRA, por ello se puede usar coadyuvantemente a la posición prona, no debe utilizarse como medida alternativa (92).

- **Bloqueo neuromuscular:**

Pueden reservarse para pacientes con hipoxemia refractaria o

asincronía del ventilador. No se debe utilizar de forma rutinaria en ningún paciente con SDRA, puesto que puede tener efectos de mejoría en un periodo de 48 horas mejorando notablemente la oxigenación(93), como también efectos no deseados como la disfunción de órganos diana o incrementar la gravedad de la enfermedad subyacente, se necesitan más estudios para optimizar su uso en pacientes críticos (94).

- **Oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO):**

Ante el fallo de todas las opciones anteriormente mencionadas, se sugiere utilizar este procedimiento como técnica de rescate, su disponibilidad es limitada (95), además que reduce el recuento de linfocitos y eleva el nivel de interleucina-6, lo cual alteraría los resultados de laboratorio (96).

- **Cuidados de apoyo:**

- ✓ **Prevención del tromboembolismo venoso:**

Se justifica la profilaxis farmacológica de rutina a todos los pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI), con preferencia por la heparina de bajo peso molecular (HBPM), a menos que exista una contraindicación (97).

- ✓ **Sedación y analgesia:**

Los requisitos parecen altos en pacientes ventilados mecánicamente con COVID-19 y que requiere usar intensivamente sedantes y analgésicos para sincronizar con el ventilador, puesto que los pacientes con distress pueden manifestarse como agitación y se asocia

con asincronía del ventilador y anormalidades de los signos vitales, evaluable mediante la escala de sedación- agitación de Richmond (RASS) (98).

- **Mortalidad en UCI:**

Los datos describen que los resultados de COVID-19 en pacientes críticos que desarrollan síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (99). Se reporta la mortalidad por COVID-19 en un rango de 12-78% (100).

- **Factores de riesgo para mortalidad de los pacientes críticos:**

El principal factor de riesgo constante y asociado a muerte en pacientes críticos por COVID-19 es la edad avanzada en mayores de 64 años de edad (101).

Otros factores de riesgo:

- ✓ El desarrollo de síndrome de distress respiratorio agudo grave y la necesidad de ventilación mecánica.
- ✓ Comorbilidades.
- ✓ Marcadores de inflamación o coagulación (Dímero-D, productos de degradación de fibrina elevados, tromboplastina parcial activada prolongada y tiempos de protrombina).
- ✓ Estudios de laboratorio (Linfopenia, neutrofilia, elevación de troponinas)

Se identificó según un estudio (102), cuatro factores de riesgo: edad ≥ 65 años, enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares concurrentes preexistentes y respecto al análisis laboratorial, se hizo mención a la presencia de linfocitos T CD3 + CD8⁺ ≤ 75 linfocitos/ μ L y troponina I cardíaca $\geq 0,05$

ng/mL. Los dos últimos factores mencionados, especialmente, fueron predictores de la mortalidad de los pacientes con COVID-19.

Otro estudio (102), realizado en pacientes con casos de COVID-19 confirmados por laboratorio, demostró que los pacientes que presentaron cualquier comorbilidad produjeron peores resultados clínicos que los que no lo tenían. Al igual que tener un mayor número de comorbilidades se asoció también con peores resultados clínicos.

La mortalidad (103), en la unidad de cuidados intensivos se incrementa con la gravedad del SDRA al momento de la admisión; teniendo para ello 30% de mortalidad para el SDRA leve, 34% de mortalidad para el SDRA moderado y 50% de mortalidad para el SDRA grave; también en el mismo estudio apoya la asociación de la edad avanzada como factor de mortalidad, además de la inmunosupresión, obesidad severa, diabetes, componentes de puntaje SOFA renal y cardiovascular más altos, PaO₂ más baja/ FiO₂ y menor tiempo entre los primeros síntomas y el ingreso en UCI.

Además (104), se propone como factores asociados de forma independiente a mortalidad de pacientes críticos a personas mayores edad, de sexo masculino, la presencia de índice de masa corporal más alto, antecedente de enfermedad coronaria, cáncer activo y clínicamente la presencia de hipoxemia representado por un PaO₂: FIO₂ <100, también la existencia de disfunción hepática y disfunción renal al momento del ingreso en la UCI.

Este estudio (105), demostró que los pacientes críticamente enfermos con COVID-19, eran mayores, presentaban también una enfermedad de mayor gravedad al momento de la admisión en la UCI y padecían más insuficiencia orgánica. Con la excepción del ictus previo, no hubo diferencias en la prevalencia de comorbilidad al ingreso en la UCI entre supervivientes y no supervivientes.

Beneficios de la ventilación prona:

Los beneficios más influyentes de la posición prona son (106):

- Mejoría de la ventilación/ perfusión (VQ) y reducción de la hipoxemia (secundario a la ventilación homogénea del pulmón y mejoría de la gradiente de presión transpulmonar ventral-dorsal)
- Reducción del shunt (el patrón de perfusión permanece relativamente constante mientras la ventilación del pulmón se vuelve homogénea)
- Reclutamiento de los segmentos posteriores pulmonares debido a la reversión de atelectasias.
- Mejoramiento de la expulsión de secreciones

Según refiere un estudio (107), en el que se hizo seguimiento a la pronación de los pacientes críticos infectados por SARS-CoV-2, se obtuvo que la pronación fue aplicada en los casos más graves y de ellos se observó que la pronación mejoraba la relación Pa/FiO₂, más no se observó ningún cambio a nivel del compliance pulmonar o valores de ventilador.

Otro estudio (108) demostró que la pronación mejoraba la oxigenación si se realizaba durante periodos prolongados a comparación de la pronación estándar, concluyendo que hasta 36 hrs de pronación es factible, y se puede ofrecer una ventaja clínica potencial.

CAPITULO III

HIPOTESIS, VARIABLES Y DEFINICIONES OPERACIONALES

3.1 Variables

- Características demográficas del paciente.
- Comorbilidades asociadas del paciente.
- Características laboratoriales del paciente.
- Características clínicas del paciente al ingreso.
- Características de las intervenciones terapéuticas en el paciente.
- Características de la evolución del paciente.

3.2 Operacionalización de las variables

	<u>Variable</u>	<u>Indicador</u>	<u>Categorización</u>	<u>Tipo de variable</u>	<u>Escala de Medición</u>
CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DEL PACIENTE	Edad	Años	18 – 30 años 31 - 40 años 41 - 50 años 51 - 60 años 61 – 70 años Mayores de 70 años	Cualitativa	Ordinal Politómica
	Sexo	Consignado del DNI	Femenino Masculino	Cualitativa	Nominal dicotómica

COMORBILIDADES ASOCIADAS DEL PACIENTE	Hipertensión arterial	Como antecedente del paciente consignado en la historia clínica	Sí No	Cualitativa	Nominal dicotómica
	Diabetes Mellitus tipo 2	Como antecedente del paciente consignado en la historia clínica	Sí No	Cualitativa	Nominal dicotómica
	Asma	Como antecedente del paciente consignado en la historia clínica	Sí No	Cualitativa	Nominal dicotómica
	Enfermedad Pulmonar Crónica	Como antecedente del paciente consignado en la historia clínica	Sí No	Cualitativa	Nominal dicotómica
	Neoplasia Maligna	Como antecedente del paciente consignado en la historia	Sí No	Cualitativa	Nominal dicotómica

		clínica			
	Inmunosupresión	Como antecedente del paciente consignado en la historia clínica	Sí No	Cualitativa	Nominal dicotómica
	Obesidad	Como parte del examen físico del paciente consignado en la historia clínica	Sí No	Cualitativa	Nominal dicotómica
	Enfermedad renal crónica	Como antecedente del paciente consignado en la historia clínica	Sí No	Cualitativa	Nominal dicotómica
	Cardiopatía crónica	Como antecedente del paciente consignado en la historia clínica	Sí No	Cualitativa	Nominal dicotómica
CARACTERISTICAS	Fiebre	Como parte	Presenta	Cualitativa	Nominal

CLÍNICAS DEL PACIENTE AL INGRESO		del relato cronológico de la enfermedad del paciente consignado en la historia clínica	No presenta		dicotómica
	Mialgias	Como parte del relato cronológico de la enfermedad del paciente consignado en la historia clínica	Presenta No presenta	Cualitativa	Nominal dicotómica
	Tos Seca	Como parte del relato cronológico de la enfermedad del paciente consignado en la historia clínica	Presenta No presenta		Cualitativa dicotómica
	Odinofagia	Como parte del relato cronológico de la	Presenta No presenta	Cualitativa	Nominal dicotómica

		enfermedad del paciente consignado en la historia clínica			
	Disnea	Como parte del relato cronológico de la enfermedad del paciente consignado en la historia clínica	Presenta No presenta	Cualitativa	Nominal dicotómica
	Dolor Abdominal	Como parte del relato cronológico de la enfermedad del paciente consignado en la historia clínica	Presenta No presenta	Cualitativa	Nominal dicotómica
	Ageusia/ Anosmia	Como parte del relato cronológico de la enfermedad del paciente consignado	Presenta No presenta	Cualitativa	Nominal dicotómica

		en la historia clínica			
	Náuseas y vómitos	Como parte del relato cronológico de la enfermedad del paciente consignado en la historia clínica	Presenta No presenta	Cualitativa	Nominal dicotómica
CARACTERISTICAS LABORATORIALES DEL PACIENTE	Recuento linfocitario	Al ingreso del paciente a UCI consignado en la historia clínica	Número de linfocitos	Cuantitativa	De razón, discreta
	Recuento plaquetario	Al ingreso del paciente a UCI consignado en la historia clínica	Número de plaquetas	Cuantitativa	De razón, discreta
	Creatinina sérica	Al ingreso del paciente a UCI consignado en la historia clínica	Valor de creatinina sérica	Cuantitativa	De razón, discreta

	Albúmina sérica	Al ingreso del paciente a UCI consignado en la historia clínica	Valor de albúmina sérica	Cuantitativa	De razón, discreta
	Transaminasas (TGO, TGP)	Al ingreso del paciente a UCI consignado en la historia clínica	Valor de transaminasas	Cuantitativa	De razón, discreta
	Ferritina sérica	Al ingreso del paciente a UCI consignado en la historia clínica	Valor de ferritina sérica	Cuantitativa	De razón, discreta
	Dímero-D	Al ingreso del paciente a UCI consignado en la historia clínica	Valor de Dímero- D	Cuantitativa	De razón, discreta
	Lactato deshidrogenasa (LDH)	Al ingreso del paciente a UCI consignado en la historia	Valor de LDH	Cuantitativa	De razón, discreta

		clínica			
	Proteína C reactiva	Al ingreso del paciente a UCI consignado en la historia clínica	Valor de Proteína C reactiva	Cuantitativa	De razón, continua
	Procalcitonina	Al ingreso del paciente a UCI consignado en la historia clínica	Valor de Procalcitonina	Cuantitativa	De razón, continua
INTERVENCIONES TERAPEUTICAS EN LOS PACIENTES	Ventilación mecánica	Consignado en la historia clínica	Sí No	Cualitativa	Nominal dicotómica
	Posición prono	Consignado en la historia clínica	Sí No	Cualitativa	Nominal dicotómica
	Relajación muscular	Consignado en la historia clínica	Sí No	Cualitativa	Nominal dicotómica
	Vasopresores	Consignado en la historia clínica	Sí No	Cualitativa	Nominal dicotómica
	Terapia de reemplaz	Consignado en la historia	Sí No	Cualitativa	Nominal dicotómica

	o renal	clínica			
	Medicación con Corticoides	Consignado en la historia clínica	Sí No	Cualitativa	Nominal dicotómica
	Medicación con Antibióticos	Consignado en la historia clínica	Sí No	Cualitativa	Nominal dicotómica
CARACTERISTICAS DE LA EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD DEL PACIENTE	Escala SOFA	Consignado en la historia clínica	Calificación numérica SOFA	Cuantitativa	De razón, discreta
	Días de hospitalización en UCI	Consignado en la historia clínica	Número de días de estancia hospitalaria UCI	Cuantitativa	De razón. discreta
	Shock séptico	Consignado en la historia clínica	Si No	Cualitativa	Nominal dicotómica
	Fallecido	Consignado en la historia clínica durante su estancia en UCI	Sí No	Cualitativa	Nominal dicotómica

CAPITULO IV

METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION

4.1 Diseño de investigación:

El presente estudio es de tipo observacional, analítico, de tipo cohorte retrospectiva.

4.2 Ámbito de estudio:

Se realizó en el Hospital Regional Guillermo Díaz de la Vega (HRGDV), perteneciente al Ministerio de Salud, en el departamento de Apurímac-Perú, Hospital nivel II-2, en la unidad de cuidados intensivos COVID-19, que en un inicio contaba con 4 camas UCI-COVID y se ampliaron a 10 camas UCI y 50 camas de hospitalización COVID; desde el inicio del estado de emergencia en el Perú 15 de Marzo del 2020 hasta 15 de Marzo del 2021, en pacientes con diagnóstico de infección por virus SARS-CoV2.

El siguiente estudio se realizó con pacientes que cumplieron criterios de diagnósticos de enfermedad crítica por SARS-CoV2 y que además cumplieron criterios de inclusión.

De los cuales se extrajeron datos demográficos, clínicos, laboratoriales al momento de ingreso a la UCI y de la evolución de su enfermedad en UCI, con el fin de buscar asociación estadísticamente significativa entre estos y aumento de mortalidad.

4.3 Población y Muestra:

La población incluyó a pacientes con diagnóstico de infección por virus SARS-CoV2 en el HRGDV en función a:

1. Prueba molecular (PCR) positiva y/ó Prueba rápida (Ig G y/ó IgM) positiva para

COVID-19.

2. Síntomas sugestivos (disnea, fiebre, tos seca) y signos sugestivos de infección por virus SARS-Cov2 (desaturación, taquipnea).
3. Criterios radiológicos para infección por virus SARS-CoV2.

Los pacientes catalogados como casos positivos según el presente estudio, cumplieron los 3 criterios antes descritos.

No se calculó un número de muestra por el hecho de incluir a la totalidad de pacientes hospitalizados en cuidados intensivos durante el periodo estudiado.

4.3.1. Criterios de Inclusión

- a) Pacientes que cumplieron los siguientes 03 criterios para diagnóstico:
 - Prueba molecular positiva (PCR) para COVID-19 ó Prueba rápida positiva (Ig M y/o IgG) positiva, más:
 - Síntomas y signos clínicos sugestivos de COVID-19 y
 - Criterios radiológicos compatibles con COVID-19.
- b) Pacientes que estuvieron hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos en el periodo comprendido del primer año de emergencia sanitaria (Marzo 2020 a Marzo 2021) en el Hospital Regional Guillermo Díaz de la Vega desde Marzo 2020 a Marzo 2021.

4.3.2. Criterios de Exclusión

- a) Pacientes que hasta la fecha de terminación del estudio no hayan egresado de la UCI.
- b) Pacientes con historias clínicas incompletas, que no cuenten con datos requeridos para el estudio.
- c) Pacientes pediátricos y mujeres gestantes.

4.4 Instrumentos de recolección de datos

Se realizó una ficha de recolección de datos que detallase la información sobre cada paciente hospitalizado con diagnóstico de infección por SARS-CoV 2, identificando las variables clínico- demográficas, laboratoriales y características de la evolución de la enfermedad. Esta información fue obtenida desde su historia clínica, donde también se encontraban sus exámenes de laboratorio con resultados por fecha. Posteriormente se descargó esta información en una hoja de cálculo de Excel (Microsoft Office 2016).

4.5 Plan de análisis

El registro de la información, y el análisis de los mismos se realizó usando el formato estadístico Stata SE 14 (StataCorp.,Texas,EE.UU.). La estadística descriptiva fue presentada en frecuencias absolutas y relativas las variables categóricas, y las variables numéricas que tenían distribución normal fueron presentados por media y desviación estándar; mientras que cuando no mostraron una distribución normal, se presentaron como mediana y rango intercuartílico. La normalidad de las variables, fue determinada mediante la prueba estadística de Kolmogorov-Smirnov).

Respecto a la estadística bivariada esta fue determinada para las variables categóricas la prueba de Chi-cuadrado o exacta de Fisher, según correspondía; y para las variables

numéricas se utilizó la prueba U de Mann-Whitney o T de Student según correspondía. El valor de p fue considerado estadísticamente significativo cuando fue ≤ 0.05 .

Para el análisis de los factores asociados a mortalidad, se utilizó el modelo de riesgos proporcionales de Cox, mediante el análisis de regresión crudo y ajustado se calcularon los cocientes de riesgo instantáneo (HR) y sus intervalos de confianza (IC) del 95%. Las variables que ingresaron al análisis crudo, fueron aquellas que mostraron significancia en el análisis bivariado, y las que ingresaron al análisis ajustado, fueron aquellas que mostraron significancia en el análisis crudo. Finalmente, la función de supervivencia para las variables independientes se hizo con el método de Kaplan-Meier y las diferencias entre las funciones de supervivencia fueron evaluadas con la prueba de log-rank.

4.6 Aspectos éticos del estudio:

El presente trabajo, es de tipo retrospectivo, por ello no requiere un consentimiento informado a cada paciente, no se develarán datos personales obtenidos de las historias clínicas, de tal manera que se perjudique la confidencialidad de algún paciente, se respetarán los principios de beneficencia y justicia.

El proyecto fue aprobado por el comité de ética del Hospital Guillermo Díaz de la Vega y se solicitó la autorización al mismo hospital, para su realización.

CAPITULO V RESULTADOS

Tabla 1: Características demográficas y comorbilidades.

Variable	N=55 (%)	Sobreviviente (n=20)	Fallecido (n=35)	Valor P
Características demográficas				
Edad (años)*	50 (16.03)	39.8 (11.70)	56.6 (15.03)	<0.000 ^c
Sexo				0.178 ^a
- Mujer	16 (29.09)	8 (50.00)	8 (50.00)	
- Hombre	39 (70.91)	12 (30.76)	27 (69.23)	
Obesidad	18 (51.42)	4 (22.22)	14 (77.78)	0.128 ^a
DM2	7 (12.72)	1 (14.29)	6 (85.71)	0.402 ^b
HTA	13 (30.95)	2 (15.38)	11 (84.62)	0.072 ^a
Enfermedad pulmonar	6 (10.90)	2 (33.33)	4 (66.67)	1.000 ^b
Enfermedad renal crónica	1 (1.82)	0 (0)	1 (100.0)	1.000 ^b
Inmunosupresión	1 (1.82)	1 (100.0)	0	0.370 ^b
2 o más comorbilidades	12 (21.81)	4 (33.33)	8 (66.67)	0.805 ^a

*: valores calculados por media (desviación estándar) A: Chi2, B: Exacta de Fisher, C: U-Mann Whitney

De un total de 58 historias clínicas, se excluyeron 3 por no cumplir los criterios de inclusión puesto que no se encontraban habidas dentro de la unidad de estadística del hospital, se incluyeron un total de 55, correspondientes a pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos con diagnóstico de neumonía por COVID-19, la mortalidad en general fue del 63% (n= 35), encontrándose que la media de edad del total de pacientes fue de 50 (DE:16.03) años, el 70.91% (n= 39) de los pacientes fueron varones y el 21.81% (n= 12) padecían 2 o más comorbilidades, siendo las más importantes: obesidad (51.42%), hipertensión arterial (30.95%) y diabetes mellitus (12.72%).

Como parte del análisis bivariado, los siguientes hallazgos sociodemográficos presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los fallecidos, comparado con los sobrevivientes: la edad 56.6 (DE:15.03) años vs. 39.8 (DE:11.70) años (p<0.000).

Tabla 2: Características clínicas del paciente al ingreso a UCI.

Variable	N=55 (%)	Sobreviviente (n=20)	Fallecido (n=35)	Valor P
Características clínicas				
Fiebre	27 (49.09)	8 (29.63)	19 (70.37)	0.308 ^a
Disnea	46 (83.63)	16 (34.78)	30 (65.22)	0.582 ^a
Odinofagia	35 (63.63)	12 (34.29)	23 (65.71)	0.672 ^a
Mialgias	12 (21.81)	8 (66.67)	4 (33.33)	0.020 ^b
Dolor abdominal	3 (5.45)	0	3 (100.0)	0.293 ^b
Reacción en cadena de polimerasa (+)	31 (56.36)	13 (41.94)	18 (58.06)	0.329 ^a
Prueba rápida <u>IgM/IgG</u> (+)	24 (43.63)	7 (29.17)	17 (70.83)	0.329 ^a

*: valores calculados por media (desviación estándar), A: Chi2, B: Exacta de Fisher, C: U-Mann Whitney

Respecto a las características clínicas de la población en estudio al momento de la admisión a cuidados intensivos, las principales fueron: disnea (83.63%), odinofagia (63.63%), y fiebre (49.09%). El 56% (n= 31) de pacientes fueron diagnosticados mediante RT-PCR de hisopado nasofaríngeo, los demás (43.63%) fueron diagnosticados por prueba rápida IgM/IgG positivos.

Como parte del análisis bivariado, con respecto a las características clínicas, se presentó diferencia estadísticamente significativa entre los fallecidos comparado con los sobrevivientes: mialgias 33.33% (n= 4) vs 66.67% (n= 8) (p= 0.020).

Tabla 3: Características laboratoriales del paciente al ingreso a UCI.

Variable	N=55 (%)	Sobreviviente (n=20)	Fallecido (n=35)	Valor P
Características Laboratoriales				
Leucocitos (cel/mm3) *	13126.1 (5917.29)	11191.65 (4913.48)	14231 (6217.7)	0.048^c
Linfocitos (cel/mm3)	698.88 (316-1198)	923 (722-1756)	468 (144-1012)	0.010^c
Plaquetas (cél/mm3) *	293918 (108305)	292144 (82583.9)	294931.5 (121720)	0.972 ^c
Dímero D (ng/dL)	1830 (947-3880)	565 (148-1390)	3450 (1500-5400)	<0.000^c
Creatinina (mg/dL)	1 (0.82-1.54)	0.82 (0.71-1.06)	1.15 (0.94-1.80)	0.001^c
Albúmina (mg/dL) *	3.48 (0.59)	3.61 (0.76)	3.40 (0.47)	0.151 ^c
GOT (U/L)	55 (34-109)	57 (38.5-102)	55 (32-109)	0.517 ^c
GPT (U/L)	72 (32-113)	86 (32.5-122)	56 (31-111)	0.511 ^c
Ferritina (ug/mL)	450 (196-1011)	294.7 (59.2-422)	850 (419.4-1284)	<0.000^c
LDH (U/L)	364.1 (169.6)	255.9 (123.2)	426 (162.4)	0.002^c
PCR		48 (18-96)	96 (24-96)	0.118 ^c
Procalcitonina (ng/mL)	2.4 (1.1-4.5)	1.65 (1.00-3.05)	2.6 (1.5-7)	0.087 ^c

*: valores calculados por media (desviación estándar)

A: Chi2 B: Exacta de Fisher C: U-Mann Whitney

Respecto a las características laboratoriales al ingresar a la UCI, la media de leucocitos y mediana de linfocitos, dímero D, procalcitonina fue de 13 126 (DE: 5 917.29) cel/mm³, 688.88 [RIC:316-1198] cel/mm³, 1830 (RIC: 947-3880), y 2.4 (RIC: 1.1-4.5) respectivamente.

Como parte del análisis bivariado de las características laboratoriales, los siguientes hallazgos presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los fallecidos comparado con los sobrevivientes: leucocitosis de 14 231 (DE: 6217.7) vs. 11 191 (DE: 4913.48) cel/mm³ (p=0.048), linfopenia de 468 [RIC: 144-1012] vs. 923 [RIC:722-1756] (p=0.010) cel/mm³, dímero-D elevado de 3 450 [RIC: 1500-5400] vs. 565 [RIC:148-1390] ng/dl (p<0.000), creatinina sérica en 1.15 [RIC: 0.94-1.80] vs. 0.82 [RIC:0.71-1.06] mg/dl (p=0.001); ferritina alta 850 [RIC: 419.4-1284] vs. 294.7 [RIC:59.2-422] ug/ml (p:<0.000) y LDH elevada 426 (DE: 162.4) vs. 255.9 (DE:123.2) U/L (p:0.002) respectivamente.

Tabla 4: Características de la evolución del paciente

Variable	N=55 (%)	Sobreviviente (n=20)	Fallecido (n=35)	Valor P
Tiempo de hospitalización *	21.12 (14.69)	29.7 (11.54)	16.22 (14.15)	0.004 ^c
Tiempo hospitalización UCI *	14.74 (12.60)	16.5 (10.13)	13.74 (13.86)	0.359 ^c
SOFA score *	5.74 (2.51)	4.25 (2.04)	6.6 (2.36)	<0.000 ^c
Shock séptico	38 (69.09)	8 (21.05)	30 (78.95)	0.001 ^b

*: valores calculados por media (desviación estándar), A: Chi2, B: Exacta de Fisher, C: U-Mann Whitney

La media de tiempo hospitalario general fue de 21.12 (DE: 14.69) días. Y la media de estancia en unidad de cuidados intensivos fue de 14.74 (DE: 12.60) días. Al ingreso a UCI la media de SOFA score fue 5.74 (DE: 2.51). Durante su estancia en UCI, el 69.09% (n= 38) de pacientes padecieron shock séptico.

Como parte del análisis bivariado, se observó diferencias estadísticamente significativas en cuanto al SOFA score con una media de 6.6 (DE: 2.36) puntos en los fallecidos vs. 4.5 (DE: 2.04) puntos en los sobrevivientes ($p < 0.000$); tiempo de hospitalización de 16.22 (DE:14.15;) días vs. 29.7 (DE: 11.54;) días ($p=0.004$), respectivamente. Por otro lado, la presencia de shock séptico durante su estancia en UCI también mostró diferencias estadísticamente significativas ($p= 0.001$).

Tabla 5: Medidas terapéuticas de los pacientes ingresados a UCI.

Variable	N=55 (%)	Sobreviviente (n=20)	Fallecido (n=35)	Valor P
Pronación	28 (50.9)	14 (50.00)	14 (50.00)	0.032^a
Relajación muscular	44 (80.0)	15 (34.09)	29 (65.91)	0.483 ^a
Uso de corticoides	43 (78.18)	14 (32.36)	29 (67.44)	0.267 ^a
Uso de antibióticos	48 (87.27)	16 (33.33)	32 (66.67)	0.242 ^b

A: Chi2, B: Exacta de Fisher, C: U-Mann Whitney

Al ingresar a la unidad de cuidados intensivos el 87.27% (n= 48) de pacientes recibían antibióticos, y el 78.18% (n= 43) corticoides. Mientras que, al momento de ingresar a UCI se realizó pronación y relajación muscular al 50.9% (n= 28) y 80% (n= 44) de pacientes.

Como parte del análisis bivariado, la única medida terapéutica que mostró diferencias estadísticamente significativas fue la pronación al momento del ingreso a UCI (p= 0.032).

Tabla 6: Análisis de regresión de Cox para evaluar los factores predictores de mortalidad en pacientes que ingresaron a UCI por COVID-19.

Variable	Modelo crudo		Modelo ajustado	
	cHR (95% IC)	Valor p	aHR (95% IC)	Valor p
Edad \geq 56 años	5.478 (2.50-11.99)	0.000	4.170 (1.35-12.80)	0.013
Mialgias	0.363 (0.12-1.03)	0.057		
Leucocitosis >15000 cel/mm ³	2.561 (1.28-5.11)	0.008	0.912 (0.28-2.93)	0.878
Linfopenia <500 cel/mm ³	1.801 (0.91-3.56)	0.090		
Creatinina >1.3 mg/dl	2.095 (1.04-4.19)	0.037	2.524 (1.05-6.05)	0.038
LDH > 450 U/L	2.191 (1.10-4.33)	0.024	1.208 (0.48-2.99)	0.682
Ferritina >1000 ng/ml	3.640 (1.72-7.70)	0.001	1.061 (0.38-2.91)	0.907
Dímero D >1500 ng/ml	3.745 (1.73-8.09)	0.001	2.159 (0.86-5.40)	0.100
SOFA score \geq 6 puntos	2.370 (1.16-4.81)	0.017	1.138 (0.43-2.94)	0.789
Pronación	0.331 (0.16-0.66)	0.002	0.331 (0.15-0.72)	0.006
Shock séptico	2.866 (1.10-7.42)	0.030	2.069 (0.75-5.69)	0.159

Factores asociados a mortalidad

En la tabla 6, mediante el análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox crudo, se encontró que los factores asociados a mortalidad fueron edad \geq 56 años [cHR= 5.78 (95% IC: 2.50-11.99, p <0.000)], leucocitosis >15000 cel/mm³ [cHR= 2.561 (95% IC: 1.28-5.11, p= 0.008)], creatinina >1.3 mg/dl [cHR=2.095 (95% IC: 1.04-4.19, p= 0.037)], LDH >450 U/L [cHR= 2.191 (95% IC: 1.10-4.33, p=0.024)], ferritina >1000 g/ml [cHR= 3.640 (95% IC: 1.72-7.70, p= 0.001)], dímero-D >1500 ng/ml [cHR= 3.745 (95% IC: 1.73-8.09, p=0.001)], un valor de SOFA score \geq 6 puntos [cHR= 2.370 (95% IC: 1.16-4.81, p=0.017)] y la presencia de shock séptico [cHR= 2.866 (95% IC: 1.10-7.42), p= 0.030]. Mientras que la pronación como intervención terapéutica se asoció a menor mortalidad [cHR= 0.331 (95% IC: 0.16-0.66, p= 0.002)].

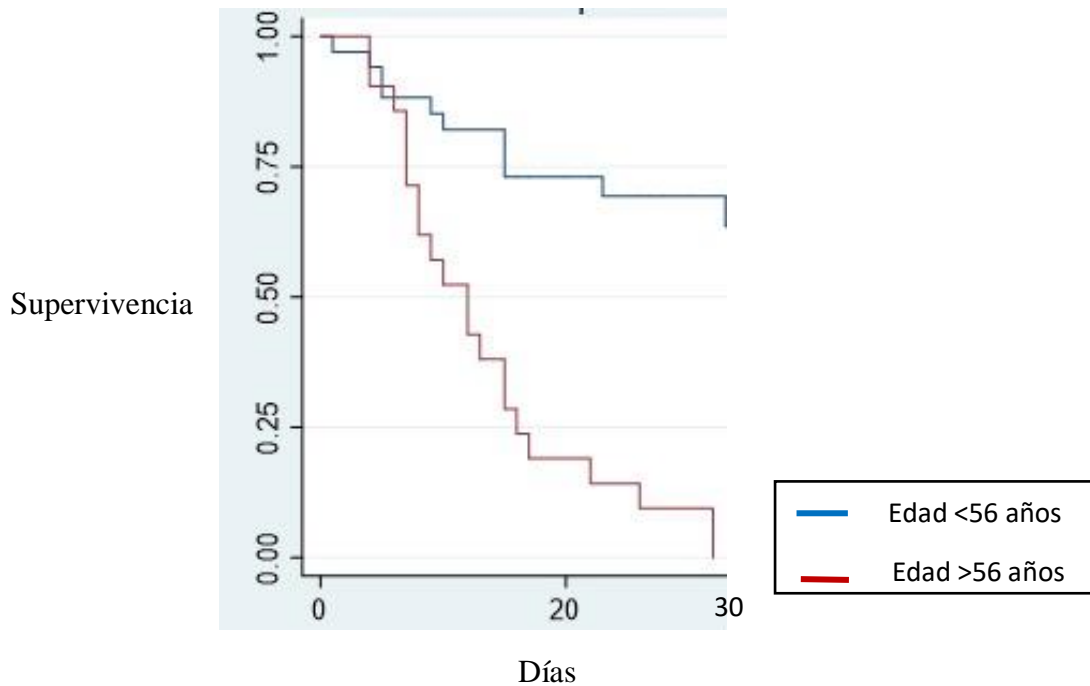
En el análisis de regresión ajustado considerando todas las variables anteriormente mencionadas del análisis crudo, los factores asociados a mortalidad fueron: la edad \geq 56 años

[HRa= 4.17 (95% IC: 1.35-12.8, p= 0.013)], valores de creatinina sérica >1.3 [HRa= 2.524 (95% IC: 1.05-6.05, p= 0.038)], y como único factor protector de mortalidad, la pronación [HRa= 0.33 (95% IC: 0.15-0.72, p= 0.006)].

Curvas de Kaplan-Meier

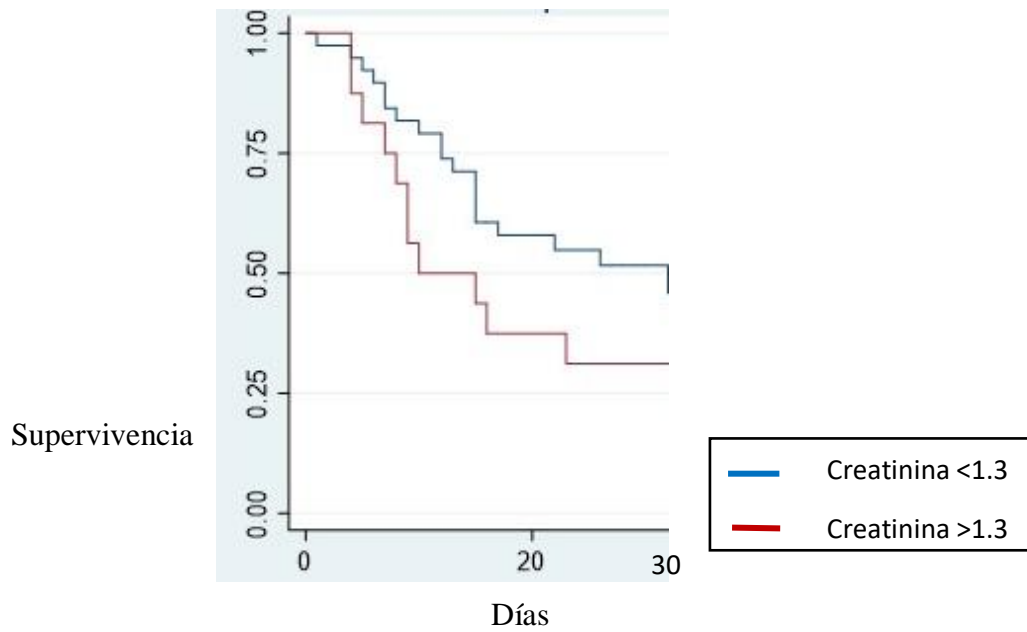
Se hicieron gráficos de supervivencia por las curvas de Kaplan-Meier de las variables que se asociaron a mortalidad halladas en del análisis de regresión del modelo ajustado, son las siguientes:

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier evento supervivencia y el tiempo en el que sucede respecto a la variable edad.



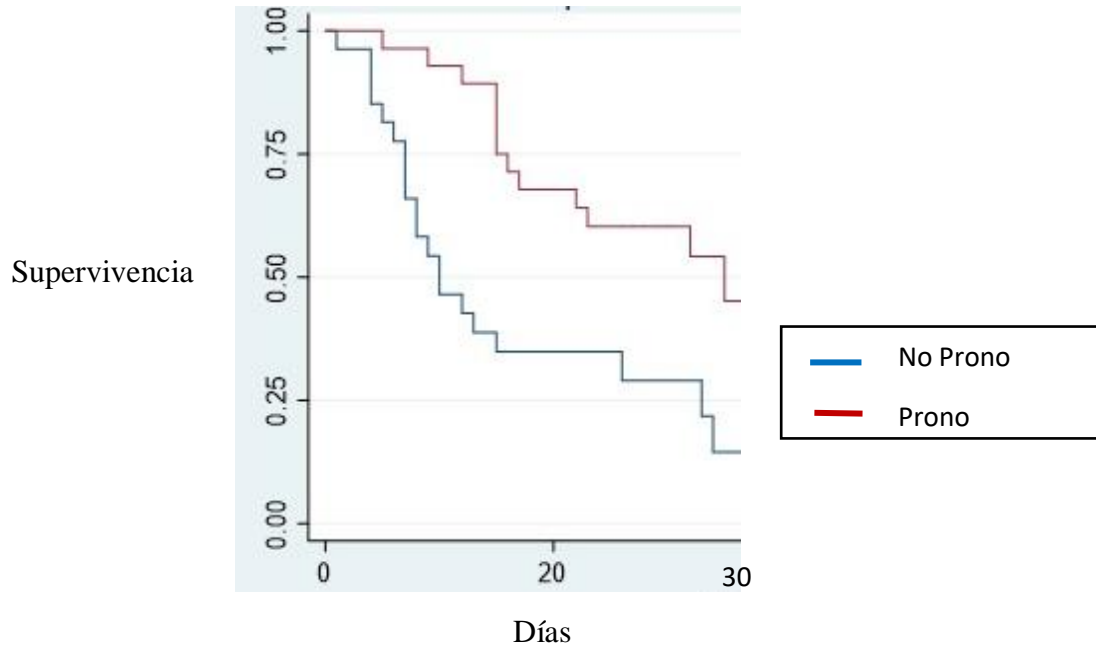
Respecto a la Figura 1. Se observa que, a los 30 días de estancia hospitalaria, la proporción de supervivientes fue del 70% de los pacientes menores de 56 años comparado a solo el 10% de pacientes con edad ≥ 56 años.

Figura 2. Curva de Kaplan-Meier evento supervivencia y el tiempo en el que sucede respecto a la variable creatinina sérica



Respecto a la Figura 2. Se observa que, a los 30 días de estancia hospitalaria, la proporción de supervivientes fue del 51% de los pacientes con un valor de creatinina <1.3mg/dl comparado a solo el 30% de pacientes con valores de creatinina superiores a 1.3mg/dl.

Figura 3. Curva de Kaplan-Meier evento supervivencia y el tiempo en el que sucede respecto a la variable pronación.



Respecto a la Figura 3. Se observa que, a los 30 días de estancia hospitalaria, la proporción de supervivientes fue del 60% en los pacientes a los que se les realizó pronación comparado al 25% de pacientes que no la recibieron.

DISCUSION

En este estudio retrospectivo de tipo cohorte, realizado a pacientes críticamente enfermos por SARS-CoV2, en el Hospital Regional de Abancay, Perú, con COVID-19 confirmado por laboratorio desde Marzo 2020 a Marzo 2021, los cuales en su mayoría fueron pacientes de sexo masculino, con uso en su totalidad de ventilación mecánica, como resultado un menor tiempo de estancia hospitalaria respecto a los supervivientes, tal como en el estudio de Ramírez (22) que obtuvo en su grupo de no supervivientes una mediana de 17 días (12-24), muy cercanamente en nuestro estudio fue una media de 14.74 (DE: 12.60) días también para el grupo de no supervivientes. Se observó que la mortalidad global en UCI fue del 63%, el cual se asemeja a la mortalidad de Bhatraju (25) con un 50% de mortalidad en su estudio. La media de edad del total de pacie

ntes ingresados a UCI fue de 50 años, valor que se acerca en similitud al estudio nacional de Rodríguez (29).

En esta cohorte de pacientes, el 21.81% padecían 2 o más comorbilidades, según señala Turcotte (26), obtuvo que los pacientes que fallecían o ingresaban a UCI tenían más comorbilidades, lo cual concuerda con nuestros hallazgos. Las comorbilidades como hipertensión y obesidad fueron predominantes al igual que lo tuvieron estudios previos nacionales (28).

En nuestro estudio, los no supervivientes tenían puntuaciones más elevadas de SOFA score 6.6 (DE: 2.36) puntos que al igual corresponde al estudio de Ling (24) con un SOFA score de 6 puntos en su grupo de no supervivientes.

Como parte de los hallazgos laboratoriales al ingreso a la UCI, se obtuvo presencia de leucocitosis y linfopenia, lo cual es similar a estudios nacionales (30). Dímero-D, ferritina y LDH elevados, tal como Ferrando (19) que obtuvo que los marcadores inflamatorios en mención fueron significativamente más elevados en el grupo de no supervivientes al ingreso en la UCI. Mejía (27) encontró también mayor proporción de leucocitosis, linfopenia y marcadores inflamatorios como deshidrogenasa láctica en el grupo de no supervivientes además de proteína C reactiva, la cual a diferencia de nuestro estudio no estuvo presente en valores estadísticamente significativos.

Respecto a los valores de dímero-D, se encontraban elevados en el grupo de no sobrevivientes por lo menos 9 veces su valor normal, lo cual nos puede sugerir un alto riesgo de trombosis, sin embargo, esta elevación fue descrita como parte de la fisiopatología de la COVID-19. Al igual que los valores de ferritina, los cuales se encontraban 2 veces sobre su valor normal, este hallazgo se podría asociar con el síndrome de liberación de citosinas, caracterizado por fiebre persistente, dímero-D, ferritina elevados y citosinas pro inflamatorias; sin embargo, en nuestro estudio no fueron estadísticamente significativos como predictores de mortalidad. El estudio de Ferrando et al. (19) y nuestro estudio difiere del respaldo por varios autores al asociar la presencia de Dímero-D elevado a una mayor mortalidad dentro de la unidad de cuidados intensivos (20).

De forma destacada se obtuvo en el análisis multivariado utilizando regresión de Cox que las variables recabadas en el modelo crudo coincidían con variables asociadas a mortalidad en diversos estudios previos tal como el de Aleva (23). Sin embargo, al realizar el análisis ajustado solo obtuvimos parte de dichas variables como estadísticamente significativas a la edad ≥ 56 años, contrariamente a lo que Grasselli (21) describe en su estudio afirmando que la mortalidad en UCI fue significativamente menor en pacientes jóvenes, tomando los jóvenes un valor ≤ 63 años; y la creatinina sérica >1.3 , las cuales consideramos como factores predictivos de la mortalidad en UCI para nuestro estudio, tal como sustenta también Ferrando concluyendo que la insuficiencia renal fue el principal factor asociado a mortalidad en su muestra (19).

Zhao (20) en su estudio propuso en cuanto a predictores de mortalidad a la procalcitonina (OR 6.31, [95% IC, 0.79-22.26]), LDH (OR 5.76, [95% IC, 1.65-20.28]), y la edad >63 años (OR 4.90, [95% IC, 1.17-20.50]), coincidimos respecto a la edad como factor asociado a mortalidad significativo más no por el lado laboratorial respecto a procalcitonina con una media de 2.6 (1.5-7, $p=0.087$) y LDH con un cHR 1.208 (0.48-2.99, $p=0.682$), este último examen se incluyó en el análisis de modelo ajustado obteniéndose un valor estadístico no significativo.

Se registró al shock séptico como principal complicación dentro de la unidad de cuidados intensivos COVID-19 asociándose a un mayor riesgo de mortalidad, según sostiene otro estudio un subgrupo presentó también hipotensión sostenida utilizándose vasopresores (25).

Nuestros resultados refuerzan la necesidad de incluir como factor protector a la pronación en pacientes críticamente enfermos por SARS-CoV2, puesto que como parte del análisis de regresión de Cox, bajo el modelo ajustado, se dio un valor estadísticamente significativo, sin embargo, en varios estudios se tuvo la presencia de posición prono en pacientes con ventilación mecánica pero no se le incluyó como parte de la terapia en la totalidad de pacientes (25), como parte de otro estudio cerca del 80% de la muestra recibieron pronación pero no se incluyó como parte de la estadística, sin embargo dicho estudio obtuvo un 26% de mortalidad (23).

Reconocemos como limitación a la naturaleza retrospectiva del presente estudio, en segundo lugar a la cantidad de pacientes, a pesar que se incluyeron en casi a la totalidad de ellos en el lapso de tiempo estimado, exceptuando los que aún permanecían en la unidad de cuidados intensivos hasta finales del mes de Marzo del presente año, como tercera limitación que sólo es extrapolable a la población del Hospital Regional de Abancay, como cuarta limitación que hubieron datos que se omitieron por la naturaleza retrospectiva del estudio, por todo lo mencionado se sugiere realzar más investigaciones prospectivas y en una población más numerosa.

CONCLUSIONES

1. Los pacientes críticos infectados por SARS-CoV2 con edad ≥ 56 años presentaron mayor mortalidad.
2. El 21.81% padecían 2 o más comorbilidades, las más importantes fueron: obesidad (51.42%), hipertensión arterial (30.95%) y diabetes (12.72%).
3. Ninguna manifestación clínica se asoció significativamente a mortalidad en los pacientes críticos.
4. Los pacientes críticos infectados por SARS-CoV2 con niveles de creatinina >1.3 mg/dl presentaron mayor mortalidad.
5. La única intervención terapéutica en pacientes críticamente enfermos por SARS-CoV-2 asociada a mayor supervivencia fue la pronación.
6. De todos los pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos del Hospital Regional Guillermo Díaz de la Vega de Abancay por SARS-CoV2, el 67% fallecieron.

RECOMENDACIONES

1. Se sugiere la inclusión de la pronación temprana como parte de la terapéutica en pacientes infectados críticamente por SARS-CoV2, ya que ha demostrado ser un factor protector de mortalidad.
2. Se invita a las sociedades científicas de nuestro país a seguir indagando factores protectores de la enfermedad crítica por SARS-CoV2.
3. Se sugiere la monitorización temprana de los valores de creatinina al ingreso a unidad de cuidados intensivos de los pacientes infectados por SARS-CoV2, dada su asociación independiente muy ligada a mortalidad.
4. Se sugiere al personal de salud que trabaja diariamente en distintos servicios de Áreas COVID-19 y comunidades científicas promover estudios prospectivos en distintos hospitales de nuestro país a fin de mejorar el tratamiento para los pacientes infectados críticamente por SARS-CoV2.
5. Se sugiere a la población de varones mayores de 56 años tener mucha precaución en cuanto a bioseguridad respecto a la infección por virus SARS-CoV2, dada la elevada mortalidad que han presentado en nuestro estudio al ingreso a unidad de cuidados intensivos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. JAMA. 3 de marzo de 2020;
2. Geo-Hub COVID-19 - Information System for the Region of the Americas [Internet]. [citado 27 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://paho-covid19-response-who.hub.arcgis.com/>
3. Mendoza-Ticona A, Valencia Mesias G, Quintana Aquehua A, Cerpa Chacaliaza B, García Loli G, Álvarez Cruz C, et al. Clasificación clínica y tratamiento temprano de la COVID-19. Reporte de casos del Hospital de Emergencias Villa El Salvador, Lima-Perú. Acta Médica Peruana [Internet]. abril de 2020 [citado 5 de septiembre de 2020];37(2):186-91. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1728-59172020000200186&lng=es&nrm=iso&tlng=es
4. PAHO - Americas Region COVID-19 Dashboard [Internet]. [citado 5 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://who.maps.arcgis.com/apps/dashboards/efb745c3d88647779beccb91c0e715f9>
5. Informes de situación de la COVID-19 | OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. [citado 28 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/informes-situacion-covid-19>
6. Brote de enfermedad por el Coronavirus (COVID-19) - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. [citado 28 de agosto de 2020]. Disponible en: <http://www.paho.org/es/temas/coronavirus/brote-enfermedad-por-coronavirus-covid-19>
7. Peru: WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [Internet]. [citado 28 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://covid19.who.int>
8. Decreto Supremo N° 092-2021-PCM [Internet]. [citado 27 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/pcm/normas-legales/1897157-092-2021-pcm>
9. Dirección Regional de Salud Apurímac [Internet]. [citado 28 de agosto de 2020]. Disponible en: <http://www.diresaapurimac.gob.pe/web/>
10. La COVID-19 afecta significativamente a los servicios de salud relacionados con las enfermedades no transmisibles [Internet]. [citado 5 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/detail/01-06-2020-covid-19-significantly-impacts-health-services-for-noncommunicable-diseases>
11. Peru: WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [Internet]. [citado 5 de septiembre de 2020]. Disponible en:

<https://covid19.who.int/region/amro/country/pe>

12. Guanche Garcell H, Guanche Garcell H. COVID-19. Un reto para los profesionales de la salud. *Revista Habanera de Ciencias Médicas* [Internet]. abril de 2020 [citado 5 de septiembre de 2020];19(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1729-519X2020000200001&lng=es&nrm=iso&tlng=en
13. OMS | Mortalidad [Internet]. WHO. World Health Organization; [citado 4 de septiembre de 2020]. Disponible en: <http://www.who.int/topics/mortality/es/>
14. Silva-Jaimes MI, Silva-Jaimes MI. El SARS-CoV-2 y otros virus emergentes y su relación con la inocuidad en la cadena alimentaria. *Scientia Agropecuaria* [Internet]. abril de 2020 [citado 5 de septiembre de 2020];11(2):267-77. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S2077-99172020000200267&lng=es&nrm=iso&tlng=es
15. Neumonía [Internet]. National Library of Medicine; [citado 4 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/pneumonia.html>
16. Siegel M., MD. Acute respiratory distress syndrome: Clinical features, diagnosis, and complications in adults [Internet]. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. Disponible en: <https://www.uptodate.com>
17. COVID-19 Clinical management: living guidance [Internet]. [citado 30 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>
18. Definition of immunosuppression - NCI Dictionary of Cancer Terms - National Cancer Institute [Internet]. 2011 [citado 30 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/immunosuppression>
19. Ferrando C, Mellado-Artigas R, Gea A, Arruti E, Aldecoa C, Bordell A, et al. Características, evolución clínica y factores asociados a la mortalidad en UCI de los pacientes críticos infectados por SARS-CoV-2 en España: estudio prospectivo, de cohorte y multi-céntrico. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación* [Internet]. 13 de julio de 2020 [citado 6 de agosto de 2020]; Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0034935620301870>
20. Zhao Z, Chen A, Hou W, Graham JM, Li H, Richman PS, et al. Prediction model and risk scores of ICU admission and mortality in COVID-19. *PLoS One* 2020 07;15(7).
21. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA* 2020 Apr 28;323(16):1574-1581.
22. Ramírez P, Gordón M, Martín-Cerezuela M, Villarreal E, Sancho E, Padrós M, et al. Síndrome de dificultad respiratoria aguda asociado a la COVID-19. Características

- clínicas y de pronóstico en una unidad de cuidados intensivos de Valencia (España). *Medicina Intensiva* [Internet]. 11 de julio de 2020 [citado 23 de agosto de 2020]; Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S021056912030245X>
23. Aleva FE, van Mourik L, Broeders MEAC, Paling AJ, de Jager CPC. COVID-19 in critically ill patients in North Brabant, the Netherlands: Patient characteristics and outcomes. *Journal of Critical Care* [Internet]. 1 de diciembre de 2020;60:111-5. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0883944120306444>
 24. Ling L, So C, Shum HP, Chan PKS, Lai CKC, Kandamby DH, et al. Critically ill patients with COVID-19 in Hong Kong: a multicentre retrospective observational cohort study. *Crit Care Resusc.* 06 de 2020;22(2):119-25.
 25. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region — Case Series. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 21 de mayo de 2020 [citado 25 de agosto de 2020];382(21):2012-22. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2004500>
- Turcotte JJ, Meisenberg BR, MacDonald JH, Menon N, Fowler MB, West M, et al. Risk factors for severe illness in hospitalized Covid-19 patients at a regional hospital. *PLoS One* 2020 08;15(8)
27. Mejía F, Medina C, Cornejo E, Morello E, Vásquez S, Alave J, et al. Características clínicas y factores asociados a mortalidad en pacientes adultos hospitalizados por COVID-19 en un hospital público de Lima, Perú. 29 de junio de 2020 [citado 23 de agosto de 2020]; Disponible en: <https://preprints.scielo.org/index.php/scielo/preprint/view/858>
 28. Vences MA, Ramos JJP, Otero P, Veramendi-Espinoza LE, Vega-Villafana M, Mogollón-Lavi J, et al. FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON COVID-19: COHORTE PROSPECTIVA EN EL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS. LIMA, PERÚ. 24 de septiembre de 2020 [citado 25 de mayo de 2021]; Disponible en: <https://preprints.scielo.org/index.php/scielo/preprint/view/1241>
 29. Rodriguez-Zuniga MJM, Quintana-Aquehua A, Díaz-Lajo VH, Charaja-Coata KS, Becerra-Bonilla WS, Cueva-Tovar K, et al. Factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes adultos con neumonía por SARS-CoV-2 en un hospital público de Lima, Perú. *ACTA MEDICA PERUANA* [Internet]. 29 de diciembre de 2020 [citado 25 de mayo de 2021];37(4). Disponible en: <http://54.39.98.165/index.php/AMP/article/view/1676>
 30. Hueda Zavaleta M, Copaja Corzo CA, Bardales Silva F, Flores Palacios R, Barreto Rocchetti L, Benites Zapata VA. Características y factores de riesgo para mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 en un hospital público en Tacna [Internet]. 2021 ene [citado 30 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://preprints.scielo.org/index.php/scielo/preprint/view/1764/version/1874>

31. Calvo C, García López-Hortelano M, de Carlos Vicente JC, Vázquez Martínez JL, Ramos JT, Baquero-Artigao F, et al. Recomendaciones sobre el manejo clínico de la infección por el «nuevo coronavirus» SARS-CoV2. Grupo de trabajo de la Asociación Española de Pediatría (AEP). *Anales de Pediatría* [Internet]. 1 de abril de 2020 [citado 26 de agosto de 2020];92(4):241.e1-241.e11. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S169540332030076X>
32. Prevención, diagnóstico y tratamiento de personas afectadas por COVID-19 en el Perú [Internet]. [citado 26 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/informes-publicaciones/473587-prevencion-diagnostico-y-tratamiento-de-personas-afectadas-por-covid-19-en-el-peru>
33. McIntosh K., MD. Coronavirus disease 2019 (COVID-19):Clinical features. Post TW, ed UpToDate Waltham, MA: UpToDate Inc [Internet]. Disponible en: <https://www.uptodate.com>
34. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ* [Internet]. 22 de mayo de 2020 [citado 14 de septiembre de 2020];369. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7243801/>
35. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* [Internet]. 2020 [citado 14 de septiembre de 2020];395(10229):1054-62. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7270627/>
36. Oran DP, Topol EJ. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection. *Ann Intern Med* [Internet]. 3 de junio de 2020 [citado 14 de septiembre de 2020]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7281624/>
37. Management of COVID-19 | Coronavirus Disease COVID-19 [Internet]. COVID-19 Treatment Guidelines. [citado 12 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/management-of-covid-19/>
38. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 29 de enero de 2020 [citado 15 de septiembre de 2020]; Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2001316>
39. Qin J, You C, Lin Q, Hu T, Yu S, Zhou X-H. Estimation of incubation period distribution of COVID-19 using disease onset forward time: a novel cross-sectional and forward follow-up study. *medRxiv* [Internet]. 10 de marzo de 2020 [citado 15 de septiembre de 2020]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7217033/>
40. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a

- descriptive study. *Lancet* [Internet]. 2020 [citado 15 de septiembre de 2020];395(10223):507-13. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7135076/>
41. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* [Internet]. 17 de marzo de 2020 [citado 15 de septiembre de 2020];323(11):1061-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
 42. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, El Burai Felix S, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance — United States, January 22–May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 19 de junio de 2020 [citado 15 de septiembre de 2020];69(24):759-65. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7302472/>
 43. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* [Internet]. 2020 [citado 15 de septiembre de 2020];395(10223):497-506. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7159299/>
 44. Colavita F, Lapa D, Carletti F, Lalle E, Bordi L, Marsella P, et al. SARS-CoV-2 Isolation From Ocular Secretions of a Patient With COVID-19 in Italy With Prolonged Viral RNA Detection. *Ann Intern Med* [Internet]. 17 de abril de 2020 [citado 15 de septiembre de 2020]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7175424/>
 45. Annweiler C, Sacco G, Salles N, Aquino J-P, Gautier J, Berrut G, et al. National French survey of COVID-19 symptoms in people aged 70 and over. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 18 de junio de 2020 [citado 17 de septiembre de 2020];(ciao792). Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cid/ciao792>
 46. Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, Rodríguez-Jiménez P, Fernández Nieto D, Rodríguez-Villa Lario A, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol* [Internet]. 29 de abril de 2020 [citado 15 de septiembre de 2020]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7267236/>
 47. de Masson A, Bouaziz J-D, Sulimovic L, Cassius C, Jachiet M, Ionescu M-A, et al. Chilblains is a common cutaneous finding during the COVID-19 pandemic: A retrospective nationwide study from France. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. agosto de 2020 [citado 15 de septiembre de 2020];83(2):667-70. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7198162/>
 48. Cohen PA, Hall LE, John JN, Rapoport AB. The Early Natural History of SARS-CoV-2 Infection. *Mayo Clin Proc* [Internet]. junio de 2020 [citado 15 de septiembre de 2020];95(6):1124-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7167572/>

49. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA* [Internet]. 28 de abril de 2020 [citado 25 de agosto de 2020];323(16):1612-4. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763485>
50. Klok FA, Kruip MJHA, Meer NJM van der, Arbous MS, Gommers D a. MPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis Research* [Internet]. julio de 2020 [citado 15 de septiembre de 2020];191:145. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7146714/>
51. Wang C, Kang K, Gao Y, Ye M, Lan X, Li X, et al. Cytokine Levels in the Body Fluids of a Patient With COVID-19 and Acute Respiratory Distress Syndrome: A Case Report. *Annals of Internal Medicine* [Internet]. [citado 15 de septiembre de 2020]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7224607/>
52. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG, et al. Guillain–Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *The New England Journal of Medicine* [Internet]. [citado 15 de septiembre de 2020]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7182017/>
53. Sokolovsky S, Soni P, Hoffman T, Kahn P, Scheers-Masters J. COVID-19 associated Kawasaki-like multisystem inflammatory disease in an adult. *The American Journal of Emergency Medicine* [Internet]. [citado 15 de septiembre de 2020]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7315983/>
54. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, et al. Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2 de mayo de 2020 [citado 15 de septiembre de 2020]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7197596/>
55. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *The New England Journal of Medicine* [Internet]. [citado 15 de septiembre de 2020]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7182018/>
56. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH-T, Leung ST, Chin TW-Y, Lo CSY, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in COVID-19 Positive Patients. *Radiology* [Internet]. [citado 15 de septiembre de 2020]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7233401/>
57. ACR Recommendations for the use of Chest Radiography and Computed Tomography (CT) for Suspected COVID-19 Infection [Internet]. [citado 15 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-Position-Statements/Recommendations-for-Chest-Radiography-and-CT-for-Suspected-COVID19-Infection>

58. Simpson S, Kay FU, Abbara S, Bhalla S, Chung JH, Chung M, et al. Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. *Radiology: Cardiothoracic Imaging* [Internet]. 25 de marzo de 2020 [citado 15 de septiembre de 2020];2(2):e200152. Disponible en: <https://pubs.rsna.org/doi/full/10.1148/ryct.2020200152>
59. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. abril de 2020 [citado 15 de septiembre de 2020];20(4):425-34. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7159053/>
60. Bao C, Liu X, Zhang H, Li Y, Liu J. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Coll Radiol* [Internet]. junio de 2020 [citado 15 de septiembre de 2020];17(6):701-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7151282/>
61. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology* [Internet]. 2020/02/26 ed. agosto de 2020;296(2):E32-40. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32101510>
62. Caliendo A., MD, PhD, Hanson K., MD, MHS. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Diagnosis [Internet]. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. [citado 27 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.uptodate.com>
63. Cohen PA, Hall LE, John JN, Rapoport AB. The Early Natural History of SARS-CoV-2 Infection. *Mayo Clin Proc* [Internet]. junio de 2020 [citado 15 de septiembre de 2020];95(6):1124-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7167572/>
64. Laboratory testing of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases: interim guidance, 17 January 2020 [Internet]. [citado 30 de agosto de 2020]. Disponible en: [https://www.who.int/publications/i/item/laboratory-testing-of-2019-novel-coronavirus-\(-2019-ncov\)-in-suspected-human-cases-interim-guidance-17-january-2020](https://www.who.int/publications/i/item/laboratory-testing-of-2019-novel-coronavirus-(-2019-ncov)-in-suspected-human-cases-interim-guidance-17-january-2020)
65. Lázaro DF, Gómez NS, Serrano NS, Sosse AA, Mansilla CA. Estandarización de Emergencia para el Diagnóstico del virus SARS-CoV-2 mediante la Reacción en Cadena de la Polimerasa de Transcripción Reversa en Tiempo Real (RT-PCR) en situación de pandemia de COVID-19. *Revista Madrileña de Salud Pública: REMASP* [Internet]. 2020 [citado 17 de septiembre de 2020];3(2):1-11. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7470916>
66. CDC. Information for Laboratories about Coronavirus (COVID-19) [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [citado 17 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antibody->

tests-guidelines.html

67. Directiva-de-vigilancia-de-COVID-19.pdf [Internet]. [citado 30 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/portalnuevo/wp-content/uploads/2021/01/Directiva-de-vigilancia-de-COVID-19.pdf>
68. Kim A., MD, FIDSA, Gandhi R., MD, FIDSA. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Management in hospitalized adults [Internet]. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. [citado 31 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.uptodate.com>
69. Concomitant Medications | Coronavirus Disease COVID-19 [Internet]. COVID-19 Treatment Guidelines. [citado 12 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/concomitant-medications/>
70. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* [Internet]. marzo de 2020 [citado 13 de septiembre de 2020];30(3):269-71. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7054408/>
71. Clark E, Guilpain P, Filip L, Pansu N, Le Bihan C, Cartron G, et al. Convalescent plasma for persisting Covid-19 following therapeutic lymphocyte depletion: a report of rapid recovery. *Br J Haematol* [Internet]. 27 de junio de 2020 [citado 13 de septiembre de 2020]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7361823/>
72. US Food and Drug Administration. Emergency use authorization for convalescent plasma. [Internet]. [citado 13 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/141477/download>
73. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* [Internet]. 2020 [citado 13 de septiembre de 2020];395(10229):1033-4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7270045/>
74. Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, Milic J, Tonelli R, Menozzi M, et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol* [Internet]. agosto de 2020 [citado 13 de septiembre de 2020];2(8):e474-84. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7314456/>
75. Busani S, Bedini A, Biagioni E, Serio L, Tonelli R, Meschiari M, et al. Two fatal cases of acute liver failure due to HSV-1 infection in COVID-19 patients following immunomodulatory therapies. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 25 de agosto de 2020 [citado 13 de septiembre de 2020]; Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/cia1246/5896943>
76. Commissioner O of the. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Revokes Emergency Use Authorization for Chloroquine and Hydroxychloroquine [Internet]. FDA. FDA; 2020 [citado 13 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.fda.gov/news->

events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-revokes-emergency-use-authorization-chloroquine-and

77. Resolución Ministerial N° 270-2020-MINSA [Internet]. [citado 18 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/563764-270-2020-minsa>
78. Clementi N, Ferrarese R, Criscuolo E, Diotti RA, Castelli M, Scagnolari C, et al. Interferon- β -1a Inhibition of Severe Acute Respiratory Syndrome–Coronavirus 2 In Vitro When Administered After Virus Infection. *J Infect Dis* [Internet]. 1 de septiembre de 2020 [citado 13 de septiembre de 2020];222(5):722-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7337790/>
79. Heidary F, Gharebaghi R. Ivermectin: a systematic review from antiviral effects to COVID-19 complementary regimen. *J Antibiot (Tokyo)* [Internet]. 12 de junio de 2020 [citado 13 de septiembre de 2020];1-10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7290143/>
80. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. [Internet]. [citado 14 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf>
81. Anesi G., MD, MSCE, MBE. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Critical care and airway management issues [Internet]. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. [citado 11 de septiembre de 2020]. Disponible en: <http://www.uptodate.com>
82. O’Driscoll BR, Howard LS, Earis J, Mak V. BTS guideline for oxygen use in adults in healthcare and emergency settings. *Thorax* [Internet]. 1 de junio de 2017 [citado 17 de septiembre de 2020];72(Suppl 1):ii1-90. Disponible en: https://thorax.bmj.com/content/72/Suppl_1/ii1
83. Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, Hanania NA, Criner G, van der Molen T, et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med*. 2 de agosto de 2011;155(3):179-91.
84. Leung CCH, Joynt GM, Gomersall CD, Wong WT, Lee A, Ling L, et al. Comparison of high-flow nasal cannula versus oxygen face mask for environmental bacterial contamination in critically ill pneumonia patients: a randomized controlled crossover trial. *Journal of Hospital Infection* [Internet]. enero de 2019 [citado 17 de septiembre de 2020];101(1):84-7. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0195670118305425>
85. Myers LC, Parodi SM, Escobar GJ, Liu VX. Characteristics of Hospitalized Adults

- With COVID-19 in an Integrated Health Care System in California. JAMA [Internet]. 2 de junio de 2020 [citado 17 de septiembre de 2020];323(21):2195-8. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2765303>
86. Sztrymf B, Messika J, Mayot T, Lenglet H, Dreyfuss D, Ricard J-D. Impact of high-flow nasal cannula oxygen therapy on intensive care unit patients with acute respiratory failure: A prospective observational study. Journal of Critical Care [Internet]. 1 de junio de 2012 [citado 17 de septiembre de 2020];27(3):324.e9-324.e13. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0883944111003686>
 87. Tran K, Cimon K, Severn M, Pessoa-Silva CL, Conly J. Aerosol Generating Procedures and Risk of Transmission of Acute Respiratory Infections to Healthcare Workers: A Systematic Review. PLoS One [Internet]. 26 de abril de 2012 [citado 17 de septiembre de 2020];7(4). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3338532/>
 88. Critical Care | Coronavirus Disease COVID-19 [Internet]. COVID-19 Treatment Guidelines. [citado 12 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/critical-care/>
 89. Guérin C, Reignier J, Richard JC, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2013;368(23):2159-2168.
 90. Mora-Arteaga JA, Bernal-Ramírez OJ, Rodríguez SJ. Efecto de la ventilación mecánica en posición prona en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda. Una revisión sistemática y metanálisis. Med Intensiva [Internet]. 1 de agosto de 2015 [citado 30 de mayo de 2021];39(6):352-65. Disponible en: <http://www.medintensiva.org/es-efecto-ventilacion-mecanica-posicion-prona-articulo-S0210569114002575>
 91. Gattinoni L, Pelosi P, Crotti S, Valenza F. Effects of positive end-expiratory pressure on regional distribution of tidal volume and recruitment in adult respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 1995;151(6):1807-1814.
 92. Siegel M., MD, Siemieniuk R., MD. Acute respiratory distress syndrome: Supportive care and oxygenation in adults [Internet]. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. [citado 12 de septiembre de 2020]. Disponible en: <http://www.uptodate.com>
 93. Gannier M, Roch A, Forel J-M, Thirion X, Arnal J-M, Donati S, et al. Effect of neuromuscular blocking agents on gas exchange in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med. enero de 2004;32(1):113-9.
 94. Watling SM, Dasta JF. Prolonged paralysis in intensive care unit patients after the use of neuromuscular blocking agents: a review of the literature. Crit Care Med. mayo de 1994;22(5):884-93.
 95. MacLaren G, Fisher D, Brodie D. Preparing for the Most Critically Ill Patients With COVID-19: The Potential Role of Extracorporeal Membrane Oxygenation. JAMA.

- 2020;323(13):1245–1246. doi:10.1001/jama.2020.2342.
96. Henry BM. COVID-19, ECMO, and lymphopenia: a word of caution. *The Lancet Respiratory Medicine* [Internet]. 1 de abril de 2020 [citado 12 de septiembre de 2020];8(4):e24. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(20\)30119-3/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30119-3/abstract)
 97. Pai M., MD, FRCPC, Douketis J., MD, FRCPC, FACP, FCCP. Prevention of venous thromboembolic disease in acutely ill hospitalized medical adults [Internet]. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. [citado 12 de septiembre de 2020]. Disponible en: <http://www.uptodate.com>
 98. Tietze K., PharmD, Fuchs B., MD. Sedative-analgesic medications in critically ill adults: Properties, dosage regimens, and adverse effects [Internet]. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. [citado 12 de septiembre de 2020]. Disponible en: <http://www.uptodate.com>
 99. Chand S, Kapoor S, Orsi D, Fazzari MJ, Tanner TG, Umeh GC, et al. COVID-19-Associated Critical Illness—Report of the First 300 Patients Admitted to Intensive Care Units at a New York City Medical Center: *Journal of Intensive Care Medicine* [Internet]. 19 de agosto de 2020 [citado 17 de septiembre de 2020]; Disponible en: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0885066620946692?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed
 100. Armstrong RA, Kane AD, Cook TM. Outcomes from intensive care in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Anaesthesia* [Internet]. 2020 [citado 17 de septiembre de 2020];75(10):1340-9. Disponible en: <https://associationofanaesthetists-publications.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/anae.15201>
 101. 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]. julio de 2020 [citado 17 de septiembre de 2020];180(7):1-11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7070509/>
 102. Du R-H, Liang L-R, Yang C-Q, Wang W, Cao T-Z, Li M, et al. Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study. *Eur Respir J* [Internet]. 7 de mayo de 2020 [citado 1 de junio de 2021];55(5). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7144257/>
 103. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. *Intensive Care Med* [Internet]. 29 de octubre de 2020 [citado 1 de junio de 2021];1-14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7674575/>
 104. Gupta S, Hayek SS, Wang W, Chan L, Mathews KS, Melamed ML, et al. Factors

Associated With Death in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 in the US. *JAMA Internal Medicine* [Internet]. 1 de noviembre de 2020 [citado 6 de enero de 2021];180(11):1436-47. Disponible en:
<https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3596>

105. Vogels Y, Pouwels S, van Oers J, Ramnarain D. Characteristics and Risk Factors Associated With Mortality in Critically Ill Patients With COVID-19. *Cureus* [Internet]. [citado 1 de junio de 2021];13(4). Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8114967/>
106. Bamford P, Bentley A, Dean J, Wilson-Baig N. ICS Guidance for Prone Positioning of the Conscious COVID Patient 2020. :6.
107. Langer T, Brioni M, Guzzardella A, Carlesso E, Cabrini L, Castelli G, et al. Prone position in intubated, mechanically ventilated patients with COVID-19: a multi-centric study of more than 1000 patients. *Critical Care* 2021;25:1-11.
108. Carsetti A, Paciarini AD, Marini B, Pantanetti S, Adrario E, Donati A. Prolonged prone position ventilation for SARS-CoV-2 patients is feasible and effective. *Critical Care* 2020;24:1-3.

ANEXO 1

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Número de Historia Clínica: _____ Fecha de ingreso: _____

Fecha de ingreso a UCI: _____ Fecha de alta de UCI: _____

I. CRITERIOS DE SELECCIÓN
1. Prueba molecular (PCR) positiva y/o Prueba rápida (Ig G y/o IgM) positiva para COVID-19 Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> ¿Cuál?: _____
2. Síntomas sugestivos (disnea, fiebre, tos seca) y signos sugestivos de infección por virus SARS-Cov2 (desaturación, taquipnea) Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
3. Criterios radiológicos para infección por virus SARS-CoV2 Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>


II. VARIABLES	
A. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DEL PACIENTE	
Edad: _____	SEXO: Femenino <input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/>
B. COMORBILIDADES ASOCIADAS DEL PACIENTE	
HIPERTENSIÓN ARTERIAL: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	DIABETES MELLITUS TIPO 2: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
ASMA: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	ENFERMEDAD PULMONAR CRÓNICA: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
NEOPLASIA MALIGNA: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	INMUNOSUPRESIÓN: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
OBESIDAD: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	CARDIOPATÍA CRÓNICA: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
	ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
C. CARACTERÍSTICAS LABORATORIALES DEL PACIENTE AL MOMENTO DE INGRESAR A UCI	
RCTO LEUCOCITARIO: _____	RCTO LINFOCITARIO: _____
RCTO PLAQUETARIO: _____	CREATININA SÉRICA : _____
ALBÚMINA SÉRICA: _____	

	TRANSAMINASAS TGO: _____ TGP: _____
--	--

FERRITINA SÉRICA: _____	DÍMERO-D: _____
LACTATO DESHIDROGENASA (LDH): _____	PROTEÍNA C REACTIVA: _____
PROCALCITONINA: _____	
D. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL PACIENTE AL INGRESO A UCI	
FIEBRE Presenta <input type="checkbox"/> No presenta <input type="checkbox"/>	MIALGIAS Presenta <input type="checkbox"/> No presenta <input type="checkbox"/>
ODINOFAGIA Presenta <input type="checkbox"/> No presenta <input type="checkbox"/>	DISNEA Presenta <input type="checkbox"/> No presenta <input type="checkbox"/>
DOLOR ABDOMINAL Presenta <input type="checkbox"/> No presenta <input type="checkbox"/>	AGEUSIA/ANOSMIA Presenta <input type="checkbox"/> No presenta <input type="checkbox"/>
NÁUSEAS Y VÓMITOS Presenta <input type="checkbox"/> No presenta <input type="checkbox"/>	DIARREA Presenta <input type="checkbox"/> No presenta <input type="checkbox"/>
E. INTERVENCIONES TERAPEUTIAS EN LOS PACIENTES	
RELAJACIÓN MUSCULAR: Presenta <input type="checkbox"/> No presenta <input type="checkbox"/>	VASOPRESORES: Presenta <input type="checkbox"/> No presenta <input type="checkbox"/>
POSICIÓN PRONO: Presenta <input type="checkbox"/> No presenta <input type="checkbox"/>	VENTILACIÓN MECÁNICA: Presenta <input type="checkbox"/> No presenta <input type="checkbox"/>
TERAPIA DE REEMPLAZO RENAL: Presenta <input type="checkbox"/> No presenta <input type="checkbox"/>	MEDICACIÓN CON CORTICOIDES: Presenta <input type="checkbox"/> No presenta <input type="checkbox"/>
MEDICACIÓN CON ANTIBIÓTICOS Presenta <input type="checkbox"/> No presenta <input type="checkbox"/>	
F. CARACTERÍSTICAS DE EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD DEL PACIENTE	
DÍAS DE HOSPITALIZACIÓN EN UCI: _____	ESCALA SOFA: _____
SHOCK SEPTICO: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	FALLECIDO: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>

ANEXO 2

Oficio de autorización al trabajo de investigación

 **PERÚ**
MINSA

GOBIERNO REGIONAL DE APURÍMAC
DIRECCIÓN REGIONAL DE SALUD APURÍMAC
Hospital Regional Guillermo Díaz de la Vega
DIRECCIÓN GENERAL
"Año de la Universalización de la Salud"

Abancay 10 de diciembre del 2020.

OFICIO N° 152-2020-R-UDI-HRGDV - Abancay

Ing. Miguel Alfaro Chirinos
JEFE DE LA UNIDAD DE ESTADÍSTICA DEL HRGDVA.

ASUNTO: SOLICITO BRINDAR FACILIDADES EN EJECUCION DE TRABAJO DE INVESTIGACION.

REF : SOLICITUD: HOJA DE TRAMITE DE DIRECION GENERAL N° 5435.

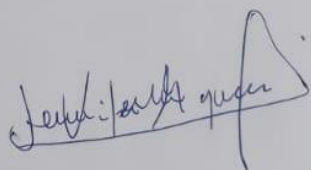
Por medio del presente me dirijo a usted, con la finalidad de saludarle muy cordialmente y solicitar a su digno despacho, tenga a bien de brindar las facilidades correspondientes, a la Interna de Medicina **YENIFER VINCHA MAQUERA**, en la ejecución del trabajo de investigación " **FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR SARS-COVID 2 CRITICAMENTE ENFERMOS EN EL HOSPITAL REGIONAL GUILLERMO DIAZ DE LA VEGA EN EL PERIODO MARZO DICIEMBRE 2020**"


Para mayor detalle se adjunta los siguientes documentos:

- Solicitud con hojas de trámite de Dirección General N° 5435.
- Matriz de consistencia.
- Resolución 536-2020-UPT/FACSA -D.


Aprovecho la oportunidad para expresarle las consideraciones más distinguidas.

Atentamente.





14/12/20
08:00

 **GOBIERNO REGIONAL DE APURÍMAC**
DIRECCIÓN REGIONAL DE SALUD APURÍMAC
Hospital Regional Guillermo Díaz de la Vega
Mg. Iris Antonieta Loayza Rojas
Responsable de la Unidad de Estadística e Investigación

Variable	Vincha Jeniffer	Ferrando et al	Zhao et al	Graselli et al	Ramirez et al	Aleva et al	Ling et al	Bhatraju et al	Turcotte et al	Mejía et al	Vences et al	Rodriguez et al	Huedal
Edad	>56 años	>64 años	60 años	63 años	61.5 años	65 años	64.5 años	64 años	65.7 años	59 años	61.2 años	55.8 años	
Sexo	Masculina	Masculino	Masculino	masculino	Masculino	Masculino	M/F	Masculino		Masculino	Masculino	Masculino	Masculino
Comorbilidades	Obesidad Hipertension arterial Diabetes mellitus	Hipertension arterial Diabetes Dyslipidemia	Fumador Hipertension arterial Enfermedad coronaria	Hipertension arterial Enfermedad cardiovascular Hipercolesterolemia	Hipertension arterial Dislipidemia Diabetes mellitus	Hipertension arterial Diabetes Mellitus Apnea obstructiva del sueño	Hipertension arterial Diabetes mellitus Enfermedad renal crónica	Diabetes mellitus Enfermedad renal crónica Asma	Hipertension arterial Enfermedad pulmonar Diabetes mellitus	Obesidad Diabetes mellitus Hipertension arterial	Hipertension arterial Obesidad Diabetes mellitus		Obesidad Hipertension arterial Diabetes mellitus
Mortalidad en UCI	63%	31%	17%	26%	20.5%	26%	-	50%	40%	50%			
Factor de riesgo estadístico significativo	Edad >56 años Creatinina >1.3 Pronación como factor protector	Procalcitonina Plaquetas	LDH Procalcitonina Fumador Saturación de oxígeno Linfocitos	Edad >64 años	Dimero D Linfopenia	-	-	-	Diabetes Mellitus Enfermedad renal crónica Producción de esputo	Saturación <90% Edad >60 años	Sexo masculino Pa/FiO2 del ingreso Ingresar a UCI	Edad IMC Hipertension arterial Corticoterapia sistémica Tratamiento con lopinavir/ritonavir	Edad años LDH Saturación de O2 <80%