

UNIVERSIDAD PRIVADA DE TACNA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



TESIS

“FACTORES DE RIESGO EPIDEMIOLÓGICOS, CLÍNICOS Y
LABORATORIALES ASOCIADOS A MORTALIDAD EN PACIENTES
HOSPITALIZADOS CON DIAGNÓSTICO DE COVID-19 EN EL HOSPITAL MILITAR
CENTRAL ENTRE MARZO Y SETIEMBRE DEL 2020”

Para optar el título profesional del Médico Cirujano

Presentado por:

Cinthia Magdalena Elizabeth Huamán Quispe

Asesor:

Med. Miguel Hueda Zavaleta

TACNA – PERÚ

2021

DEDICATORIA

A Dios, por guiar mis pasos y darme fortaleza ante las adversidades.

A mi madre quien estuvo a mi lado hasta el último año de carrera,
dándome su apoyo incondicional para continuar estudiando y que ahora cuida
de mí desde el cielo.

A mis hermanas por la paciencia y comprensión que siempre tuvieron
conmigo.

AGRADECIMIENTO

Agradezco infinitamente a mi madre y hermanas por el apoyo incondicional brindados a lo largo de la carrera.

A mis docentes por sus conocimientos compartidos en estos siete años de carrera.

A mi asesor dr. Miguel Hueda Zavaleta y jurados por el apoyo en el proceso de esta tesis.

RESÚMEN:

Objetivos: La presente tesis tuvo como objetivo identificar los factores de riesgo epidemiológicos, clínicos y laboratoriales asociados a mortalidad en pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 en el Hospital Militar Central entre marzo y setiembre del 2020.

Material y método: El estudio tuvo un diseño observacional, analítico, retrospectivo y de cohorte, en el cual incluyeron a 84 pacientes quienes cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión planteados. Para el análisis estadístico se utilizó en el análisis bivariado chi cuadrado, prueba de Fisher y Mann Whitney; mientras que para el análisis multivariado se utilizó Regresión logística de COX con lo cual se determinaron los factores de riesgo asociados a mortalidad. Se consideró como medida de asociación al valor $p < 0.05$ con un nivel de confianza al 95%.

Resultados: Se identificó como características principales que el 69.05% de los pacientes eran hombres, que el 61.90% eran mayores de 60 años, que el 30.95% acudía con antecedente de hipertensión y el 27.38% acudía con obesidad. Así también se evidenció que el 78.57% ingresó con disnea, el 69.05% con fiebre y el 35.71% con una saturación de oxígeno $\leq 84\%$. Por otro lado, se reconoció que el 61.90% de los pacientes fallecieron y el 40.47% ingresaron a UCI. Tras realizar análisis bivariado se identificó que la mayoría de los fallecidos eran obesos (91.30%), tenían dos o más comorbilidades (61.90%), ingresaron a UCI (65.29%), presentaron leucocitosis $>10\,000\text{ cé}/\text{m}^3$ (69.49%), dímero D $> 1\mu\text{g}/\text{ml}$ (83.05) y tuvieron como complicación al shock séptico (87.50%), SDRA (93.55%), injuria renal aguda (92.86%) e hiperglicemia (100%). Sin embargo, al realizar análisis multivariado se identificó que los pacientes que ingresaban con una saturación de oxígeno $\leq 84\%$ tenían 2.973 veces mayor riesgo de mortalidad que los pacientes que ingresaban con una saturación $\geq 90\%$ ya que se identificó un valor $p=0.023$ y un intervalo de confianza al 95% de 1.16-7.62 en este grupo de pacientes. Y también se identificó que los pacientes que ingresaban con un Dímero D $>1\mu\text{g}/\text{ml}$ tenían

2.797 veces mayor riesgo de mortalidad que los pacientes que ingresaban con un Dímero D $<1\mu\text{g/ml}$ ya que se identificó un valor $p=0.042$ y un intervalo de confianza al 95% de 1.05-13.71 en este grupo de pacientes.

Conclusiones: Finalmente se concluye que los pacientes que ingresan con una saturación $\leq 84\%$ y un Dímero D $>1\mu\text{g/ml}$ tienen un mayor riesgo de muerte por COVID-19.

Palabras clave: COVID-19, factores de riesgo, mortalidad, características clínicas, características epidemiológicas y características laboratoriales.

ABSTRACT

Objectives: The present thesis aimed to identify epidemiological, clinical and laboratory risk factors associated with mortality in hospitalized patients diagnosed with COVID-19 at the Central Military Hospital between March and September 2020.

Material and method: The study had an observational, analytical, retrospective and cohort design, which included 84 patients who met the inclusion and exclusion criteria set out. For the statistical analysis, it was used in the bivariate chi square analysis, the Fisher and Mann Whitney test; while for the multivariate analysis, logistic regression of COX was used, with which the risk factors associated with mortality were determined. The value of $p < 0.05$ with a confidence level of 95% was considered as a measure of association.

Results: It was identified as main characteristics that 69.05% of the patients were men, that 61.90% were older than 60 years, that 30.95% came with a history of hypertension and 27.38% came with obesity. Thus, it was also evidenced that 78.57% were admitted with dyspnea, 69.05% with fever, and 35.71% with an oxygen saturation $\leq 84\%$. On the other hand, it was recognized that 61.90% of the patients died and 40.47% were admitted to the ICU. After performing bivariate analysis, it was identified that the majority of the deceased were obese (91.30%), had two or more comorbidities (61.90%), were admitted to the ICU (65.29%), had leukocytosis $> 10,000$ cells / m³ (69.49%), D-dimer > 1 ug / ml (83.05) and had complications of septic shock (87.50%), ARDS (93.55%), acute kidney injury (92.86%) and hyperglycemia (100%). However, when performing multivariate analysis, it was identified that patients admitted with an oxygen saturation $\leq 84\%$ had a 2,973 times higher risk of mortality than patients admitted with a saturation $\geq 90\%$, since a p value = 0.023 was identified with a 95% confidence interval of 1.16-7.62 in this group of patients. And it was also identified that patients admitted with a D-Dimer > 1 ug / ml had 2.797 times greater risk of mortality than patients

admitted with a D-Dimer $<1\mu\text{g} / \text{ml}$ since a p value = 0.042 was identified with an interval of 95% confidence of 1.05-13.71 in this group of patients.

Conclusions: Finally, it is concluded that patients admitted with a saturation $\leq 84\%$ and a D-Dimer $> 1\mu\text{g} / \text{ml}$ have a higher risk of death from COVID-19.

Key words: COVID-19, risk factors, mortality, clinical characteristics, epidemiological characteristics and laboratory characteristics.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO I	3
1. EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	3
1.1. FUNDAMENTACIÓN DEL PROBLEMA:.....	3
1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	6
1.3. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	6
1.3.1. <i>Objetivo General:</i>	6
1.3.2. <i>Objetivos Específicos:</i>	6
1.4. JUSTIFICACIÓN:	7
1.5. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS:	8
1.6. ACRÓNIMOS:	11
CAPÍTULO II	13
2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	13
2.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN:	13
2.1.1. <i>Antecedentes Internacionales:</i>	13
2.1.2. <i>Antecedentes Nacionales:</i>	25
2.2. MARCO TEÓRICO:.....	29
2.2.1. <i>ENFERMEDAD POR CORONAVIRUS</i>	29
2.2.2. <i>FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS ASOCIADOS A MORTALIDAD:</i>	36
2.2.3. <i>FACTORES CLÍNICOS ASOCIADOS A MORTALIDAD:</i>	39
2.2.4. <i>EXÁMENES LABORATORIALES ASOCIADOS A MORTALIDAD:</i>	40
2.2.5. <i>COMPLICACIONES:</i>	42
2.2.6. <i>MORTALIDAD:</i>	42
CAPÍTULO III	43
3. HIPÓTESIS, VARIABLES Y DEFINICIONES OPERACIONALES	43
3.1. HIPÓTESIS:.....	43
CAPÍTULO IV	50
4. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN	50
4.1. DISEÑO:	50
4.2. ÁMBITO DE ESTUDIO:	50
4.3. POBLACIÓN Y MUESTRA:	50

4.3.1. Criterios de Inclusión:	51
4.3.2. Criterios de Exclusión	51
4.4. INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	51
CAPÍTULO V.....	52
5. PROCEDIMIENTOS DE ANÁLISIS DE DATOS.....	52
5.1. PROCEDIMIENTO DE RECOJO DE DATOS	52
5.2. PROCESAMIENTO DE LOS DATOS	52
5.3. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	53
RESULTADOS.....	55
DISCUSIÓN	70
CONCLUSIONES:	78
RECOMENDACIONES	80
ANEXO 01.....	81
ANEXO 02.....	83
BIBLIOGRAFÍA	85

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla N°1	55
Tabla N°2	57
Tabla N°3	58
Tabla N°4	59
Tabla N°5	61
Tabla N°6	63
Tabla N°7	64
Tabla N°8	65
Tabla N°9	66

INTRODUCCIÓN

La presente tesis consiste en el estudio de factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). Como se conoce el nuevo coronavirus tuvo una rápida expansión a nivel mundial a más de 200 países debido a su transmisión principalmente respiratoria, motivo por el cual el 11 de marzo del 2020 es declarado pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Se han hecho exhaustivas investigaciones para poder conocer su estructura, mecanismos fisiopatológicos y de transmisión. El virus es de cadena tipo ARN, que actúa por medio de su proteína “S” y se une al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2, logrando así su ingreso y seguidamente iniciando su replicación viral. Este receptor se encuentra en diversos órganos, principalmente en el pulmón y el corazón, donde se han visto las grandes complicaciones de esta enfermedad (1).

Se desconoce los mecanismos fisiopatológicos exactos y el punto de quiebre en el cual los pacientes con enfermedad leve pasan a ser graves o terminen falleciendo. Este estudio de cohorte tiene la finalidad de poder reconocer que factores de riesgo tanto clínicos, epidemiológicos y laboratoriales se asocian a mortalidad en pacientes con diagnóstico de COVID-19; para poder reducir tanto las complicaciones del paciente como su muerte, y consecuentemente disminuir gastos de recursos médicos.

Tras realizar una revisión exhaustiva de los factores asociados a mortalidad en pacientes con COVID-19, si bien se encontraron múltiples características relacionadas, la mayoría de los estudios de cohorte multivariado, resulta importante en nuestro medio. Además, entre los estudios revisados se evidenciaron diversas frecuencias de mortalidad, los estudios asiáticos mostraron una mortalidad del 14.2% al 28.27%; los americanos del 16% al 30.18%; los

Europeos del 19.98% al 31%; y en estudios peruanos varían del 36.9% al 65.8% (2–12). Observándose que en el Perú se encuentran las frecuencias más altas; motivo por el cual, nos propusimos investigar los factores de riesgo clínicos, epidemiológicos y laboratoriales asociados a mortalidad en pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 en el Hospital Militar Central mediante un diseño de estudio observacional, retrospectivo y analítico.

CAPÍTULO I

1. EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1. FUNDAMENTACIÓN DEL PROBLEMA:

La COVID-19 es producto de un virus emergente de la familia de coronavirus; surgió en la ciudad de Wuhan-China en diciembre del 2019, tiempo en el cual fue catalogado como neumonía de etiología desconocida. Tras lo cual científicos chinos aislaron rápidamente el virus y fue denominada como SARS-CoV-2 (13) , es así que el 30 de enero del 2020 la OMS declaró a la enfermedad una emergencia de salud pública de importancia internacional (14). Al tratarse de un virus nuevo y en el momento de su exposición inicial desconocer sobre los mecanismos de contagios, la fisiopatología de la enfermedad y sus consecuencias; llevó a un rápido aumento en el número de casos y, su diseminación a más de 200 países provocando miles de muertes en el mundo (15,16).

A nivel mundial hasta el 12 de julio del 2021, se notificaron a la OMS 186 638 285 casos confirmados de COVID-19, incluidas 4 035 037 muertes. De los cuales el 39.58% de los casos confirmados correspondían a américa (17). Mientras que en Perú, desde el 3 de enero del 2020 hasta el 12 de julio del 2021, se registraron 2 078 815 casos confirmados de COVID-19 con 194 249 muertes (18)

Por otro lado el Repositorio Único Nacional de Información en Salud identificó un exceso en muertes del 2020 en comparación del 2019 en 94 567 personas, este exceso de fallecidos en el Perú se ha visto incrementado desde marzo del 2020, fecha en la cual llegó la COVID-19 al Perú; observando claramente un aumento de la mortalidad tras la llegada de este nuevo virus (19).

La COVID-19 ha desafiado las condiciones de preparación y bioseguridad de todos los países; por lo cual resulta importante estudiarla. Si bien con el transcurrir de los meses ha habido un rápido aumento en las investigaciones referentes a la epidemiología, etiología, clínica, diagnóstico así como la prevención y control del nuevo coronavirus; aún la información es limitada con respecto a la fisiopatología de la enfermedad en los pacientes gravemente enfermos (20). Recientemente se ha constatado variantes virales que han generado preocupación por su posible mayor infectividad, así como mortalidad, los cuales son la variante B.1.1.7 identificada en el Reino Unido, la variante B.1.1.248 identificada en Brasil, la variante B.1.351 identificada en Sudáfrica y la variante C.37 reportada por primera vez en el Perú; por lo cual, resulta aún con mayor importancia reconocer que factores se asocian a una mayor mortalidad (21,22).

Se debe considerar la variabilidad entre los diferentes países en la proporción de sobrevivientes y fallecidos de los pacientes con COVID-19; ya que se ha visto que cambian según el grupo poblacional. Así también se han evidenciado diferencias en la mortalidad entre los pacientes que requirieron ingreso a la UCI, que varía desde el 11% al 78% (6,23–28).

Los estudios hasta ahora publicados han informado que la COVID-19 tiene una alta capacidad de transmisión así como una compleja interacción con el huésped, por lo cual se ha vuelto altamente peligroso (29). Desde el punto de vista clínico se ha visto que estos pacientes pueden progresar rápidamente a neumonía con signos y síntomas de fiebre, tos y dificultad respiratoria. Es así que la progresión de la enfermedad promueve la activación de las células inmunitarias, las plaquetas y las vías de coagulación que consecuentemente se cree conlleva a la progresión de complicaciones tales como el síndrome de distrés respiratorio agudo, arritmias, daño

miocárdico, síndrome coronario agudo, shock séptico, disfunción multiorgánica, enfermedad cerebrovascular, encefalitis, encefalopatía e incluso Síndrome de Guillen Barré (26,30–33)

En los estudios revisados se encontró que la mortalidad por COVID-19 se relaciona principalmente con la edad avanzada; el tabaquismo; el sexo masculino; la raza afroamericana; tener como comorbilidad enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes mellitus, hipertensión, enfermedad del tejido conjuntivo, miocardiopatía, cáncer, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad cerebrovascular, hipotiroidismo, cirrosis, obesidad e hipercolesterolemia; así como a la presencia de disnea, taquipnea, tos productiva, fiebre, diarrea y una saturación < 84% al ingreso .

Entre otros factores asociados se encontró un Dímero elevado, linfopenia, deshidrogenasa láctica alta, PaO₂/FiO₂ <100, proteína C reactiva elevada, ferritina elevada, plaquetopenia, procalcitonina elevada y el corto intervalo de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la disnea (2,4,8,34). Por otro lado se identificó que los casos graves por COVID-19 representaron el 13.8% y los casos críticos el 4.7% (incluye tanto a los pacientes con ventilación mecánica como a cualquier persona ingresada en UCI) (35). Se cree que las complicaciones y asociaciones a enfermedad subyacente se deben a que la ECA2 se expresa en corazón, hígado, riñones, testículos, pulmones, cerebro y tracto digestivo (32,36).

Así también se ha encontrado en otros estudios que algunos de los pacientes con COVID-19 que tenían coinfecciones con aspergillus, cándida y mucormicosis; con mayor frecuencia terminaron en un desenlace fatal (37).

Por todo lo mencionado anteriormente es de gran relevancia conocer y detectar a tiempo los factores asociados a mortalidad de los pacientes con COVID-19 con el fin de evitar el fallecimiento, el excesivo gasto de recursos en cuidados críticos así como atenuar de alguna manera la falta de personal (38).

Este estudio de cohorte nos ayudará en posteriores investigaciones a crear o establecer escalas de mortalidad como la denominada “ISARIC4C”, “CALL”, “MuBSTA” herramientas utilizadas a nivel internacional para identificar a los pacientes con alto riesgo mortalidad por COVID-19; sin embargo, aún en estudio para su aplicación en el Perú (39).

1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿Cuáles son los factores de riesgo epidemiológicos, clínicos y laboratoriales asociados a mortalidad en pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 en el Hospital Militar Central entre marzo y setiembre del 2020?

1.3. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

1.3.1. Objetivo General:

- Identificar los factores de riesgo epidemiológicos, clínicos y laboratoriales asociados a mortalidad en pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 en el Hospital Militar Central entre marzo y setiembre del 2020.

1.3.2. Objetivos Específicos

- Describir las características epidemiológicas, clínicas, laboratoriales y complicaciones principales en los pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 en el Hospital Militar Central entre marzo y setiembre del 2020.

- Determinar la frecuencia de mortalidad en pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 en el Hospital Militar Central entre marzo y setiembre del 2020.
- Identificar los factores de riesgo epidemiológicos asociados a mortalidad en pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 en el Hospital Militar Central entre marzo y setiembre del 2020.
- Determinar los factores de riesgo clínicos asociados a mortalidad en pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 en el Hospital Militar Central entre marzo y setiembre del 2020.
- Identificar los factores de riesgo laboratoriales asociados a mortalidad en pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 en el Hospital Militar Central entre marzo y setiembre del 2020.
- Determinar las complicaciones de riesgo asociados a mortalidad en pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 en el Hospital Militar Central entre marzo y setiembre del 2020.

1.4. JUSTIFICACIÓN:

La presente tesis tiene como finalidad identificar los factores de riesgo clínicos, epidemiológicos y laboratoriales asociados a mortalidad en pacientes con COVID-19, a razón de la propagación del nuevo coronavirus conocido como SARS-CoV-2 que ha generado un terrible problema de salud pública a nivel mundial, y que en la actualidad continúa infectando a millones de personas y causando miles de muertes. Afectando la vida y salud de todas las personas; sin distinción de edad, sexo, raza, ocupación y

condición económica. Desencadenando la muerte principalmente en personas ancianas y las que padecen afecciones médicas subyacentes.

Si bien los científicos han realizado exhaustivos estudios referente a sus características clínicas, epidemiológicas y laboratoriales de los pacientes COVID-19; por un lado, aún es poca la información local con respecto a su asociación con la mortalidad y, por otro lado, las investigaciones realizadas por análisis multivariado son escasas, siendo estos últimos de gran relevancia por otorgar resultados más precisos. Es por ello que este estudio de cohorte será de mucha utilidad para posteriores investigaciones relacionadas. Y de esta manera se logrará comprender mejor la evolución de los pacientes en riesgo, así como identificar tempranamente a estos pacientes para poder disminuir su mortalidad y consecuentemente disminuir gastos hospitalarios ocasionado por el alto índice de pacientes que requieren cuidados intensivos. Así también, en vista de la gran variabilidad en los porcentajes de mortalidad de los pacientes con COVID-19 en los diferentes estudios, es que considero importante estudiar su frecuencia y los factores de riesgo asociados a esta. De esta manera su reconocimiento ayudará en posteriores estudios a identificar predictores de mortalidad, con las cuales podremos reconocer tempranamente los pacientes que van a complicarse, así como optar por un tratamiento oportuno en este grupo de pacientes.

1.5. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS:

COVID-19: Se denomina a la enfermedad por coronavirus 2019, establecido en febrero del 2020 por la Organización mundial de la salud (40).

SARS-CoV-2: Es la denominación que se da al coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (31).

Factores de riesgo: Son las características cuya presencia incrementa la probabilidad de que se produzca un fenómeno determinado (86).

Hazard Ratio: Es el riesgo relativo de que ocurra un evento (en este caso la muerte) en un grupo comparado al otro, durante toda la duración del estudio (41).

Estadística multivariada: Se refiere a diferentes métodos que estudian y examinan el efecto simultáneo de múltiples variables (41).

Análisis de regresión logística: permite predecir eventos y estudia la influencia de dos tipos de variables entre sí (41).

VARIABLES CONFUSORAS: son las variables que atribuyen equivocadamente un efecto al factor de estudio (41).

Tiempo de hospitalización: Es el tiempo desde el ingreso al hospital hasta el día de su alta.

Tiempo de enfermedad: Es el tiempo desde el inicio de los síntomas de los pacientes con alguna enfermedad hasta el día que acude al centro hospitalario.

Obesidad: Definida como índice de masa corporal [IMC] ≥ 30 (42).

Hipoxemia: Es la disminución de la presión de oxígeno ≤ 60 mmHg (43).

Hipoxia: Es el déficit de transporte de oxígeno de la sangre a los tejidos (43).

Fiebre: Se definió como una temperatura axilar de al menos 37.5°C (44).

SDRA: Es una forma de edema pulmonar no cardiogénica diagnosticada según la definición de Berlín con los siguientes parámetros: menos de una semana desde la

lesión inicial, opacidades bilaterales no explicadas por efusiones, colapso o nódulos, y origen de edema que no se explica por falla cardíaca evaluada por ecocardiografía (40).

Lesión cardíaca: Presencia de niveles séricos de troponina I cardíaca por encima de 0.5 ug / L (45).

Injuria Renal Aguda: Es el deterioro de la función renal que produce elevación de urea y creatinina (>2 veces el valor inicial), así como una disminución del volumen urinario <0.5ml/kg/h en más de 12 horas (46).

Enfermedad renal crónica: Se define como la presencia durante al menos 3 meses con una tasa de filtración glomerular menor de 60 mL/min en 1.73m² o con presencia de lesión renal, la cual puede ser identificada por marcadores de daño o técnicas de imagen (46).

Shock séptico: Se define como hipotensión persistente a pesar de reanimación volumétrica, que requiere vasopresores que mantengan una PAM >igual a 65mmHg y lactato >2 mmol/L desencadenado por la respuesta inflamatoria sistémica de origen infeccioso (40).

Hipertensión arterial: Es una enfermedad vascular, arterial, sistémica, inflamatoria y crónica; la cual se diagnostica cuando hay niveles de presión sistólica ≥ 140 mmHg o presión diastólica ≥ 90 mmHg persistentes (47).

Hiperglicemia: Se define por la “American Diabetes Association” como una glucosa plasmática en ayunas entre 100 y 125 mg/dl o una hemoglobina glicosilada entre 5.7% y 6.4% (42).

Diabetes Mellitus: Se define por la “American Diabetes Association” como una glucosa >126 mg/dl o una hemoglobina glicosilada > 6.5% o una glucosa al azar >200 mg/dl (42).

Neumonía Nosocomial: Se define como infección en el parénquima pulmonar que se presenta luego de 48h horas del ingreso, siempre que se haya excluido un proceso infeccioso pulmonar presente o en periodo de incubación en el momento del ingreso (48).

Hipotiroidismo: Se define como niveles bajos de hormona tiroidea con etiología y manifestaciones variadas. Siendo la causa más común de origen autoinmune (Tiroiditis de Hashimoto) (49).

Cáncer: Es desencadenado por una multiplicación rápida de células anormales producto de una división celular alterada, la cual puede afectar cualquier órgano (50).

1.6. ACRÓNIMOS:

MINSA: Ministerio de Salud

OMS: Organización Mundial de la Salud

OPS: Organización Panamericana de Salud

COVID-19: Coronavirus Disease of 2019

SARS: Severe Acute Respiratory Syndrome

REUNIS: Repositorio Único Nacional de Información en Salud

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

IMC: Índice de Masa Corporal

PEEP: Presión de final de espiración positiva

DHL: Deshidrogenasa Láctica

PCR: Proteína C reactiva

ECA: Enzima convertidora de angiotensina

MERS-CoV: Síndrome respiratorio por coronavirus de Oriente Medio

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

HR: Hazard ratio

OR: Odds ratio

RR: Riesgo relativo

CAPÍTULO II

2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN:

2.1.1. Antecedentes Internacionales:

Xiaobo Yang et al. “Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study” (2020) (23). Realizaron este estudio con el objetivo de describir la evolución clínica y resultados de pacientes críticamente enfermos con neumonía por SARS-CoV-2 en Wuhan en febrero del 2020. El estudio fue observacional retrospectivo, unicéntrico con una población de 52 pacientes en estado crítico, en el cual la mediana de edad fue de 59 años, el sexo predominante fue masculino con un 67%, el síntoma más frecuente fue la fiebre con un 98%; mientras que la presencia de enfermedad crónica estuvo presente en el 40%. De todos los pacientes participantes a los 28 días el 61.5% murieron. Por otro lado, identificaron que el tiempo desde el ingreso a UCI hasta el alta en fallecidos fue de 7 días. En las comparaciones entre fallecidos y sobrevivientes evidenciaron que los fallecidos eran mayores en edad y la probabilidad de SDRA aumentaba en este grupo con un 81% frente al 45% de los sobrevivientes. Las complicaciones encontradas fueron SDRA en el 67%, injuria renal aguda en el 29%, lesión cardíaca en el 29%, disfunción hepática en el 29% y neumotórax en el 2%. Del total el 71% de pacientes requirieron ventilación mecánica. Mientras que la infección adquirida en el hospital ocurrió en el 13,5% pacientes. Los investigadores concluyen que el tiempo de estancia en UCI en los pacientes fallecidos es de 1 semana y que los

mayores de 65 años con comorbilidades y SDRA tienen un mayor riesgo de muerte.

Zhou F et al. “Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet”(2020)(51). Estudiaron la evolución clínica y factores de riesgo asociados a mortalidad de los pacientes con COVID-19. Su estudio fue de cohorte multicéntrico el cual incluía a 191 pacientes mayores de 18 años, de quienes el 48% presentaba comorbilidades, entre las cuales el más común fue la hipertensión con un 30%, seguido por la diabetes con un 19% y la enfermedad coronaria con un 8%. Así también hallaron mayor probabilidad de muerte hospitalaria en pacientes con edad avanzada, pacientes con mayor puntuación SOFA (5.65, 2.61-12.23; $p < 0.0001$), y dímero D mayor de $1 \mu\text{g/ml}$ al momento de la admisión. La duración media de la diseminación viral fue de 20 días en los supervivientes, pero el SARS-cov-2 fue detectable hasta la muerte en los no supervivientes. Concluyen que estos factores podrían ayudar a los médicos a identificar a los pacientes con mal pronóstico en una etapa temprana. Por otro lado, la diseminación viral prolongada proporciona el fundamento de una estrategia de aislamiento de pacientes infectados.

Qiurong Ruan et al. “Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China”(2020) (52). Encontraron una frecuencia de mortalidad del 45% (68), así como una diferencia significativa en la edad entre los sobrevivientes y fallecidos, mas no entre los géneros. Entre los fallecidos encontraron que el 63% de ellos tenía alguna comorbilidad; mientras que, entre los sobrevivientes, el 41%. Dentro de estas enfermedades subyacentes las de mayor significancia

estadística fueron las enfermedades cardiovasculares. El 16% de los pacientes fallecidos tuvo infección secundaria mientras que, de los sobrevivientes, solo el 1%. Con respecto a los resultados de los exámenes laboratoriales, la comparación entre sobrevivientes y fallecidos tuvo diferencias estadísticamente significativo en el recuento de glóbulos blancos, linfocitos, plaquetas, albúmina, bilirrubina total, nitrógeno ureico en sangre, creatinina en sangre, mioglobina, troponina cardíaca, proteína C reactiva (PCR) e interleucina-6 (IL-6). Entre las complicaciones de los pacientes fallecidos el 53% de estos murió por insuficiencia respiratoria, 7% por insuficiencia circulatoria, 33% por ambas causas y el resto por otras causas. Finalmente concluyeron que los predictores de un desenlace fatal en los casos de COVID-19 son la edad, la presencia de enfermedades subyacentes, la presencia de una infección secundaria e indicadores inflamatorios elevados en la sangre. Los resultados obtenidos de este estudio sugieren que la mortalidad por COVID-19 podría deberse a un “síndrome de tormenta de citosinas” activado por el virus o podría deberse a una miocarditis fulminante, lo cual debería alertar a los médicos para que presten atención no solo a los síntomas de disfunción respiratoria sino también a los síntomas de lesión cardíaca.

Lang Wang et al. “Coronavirus disease 2019 in elderly patients: Characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up”(2020)

(3). Desarrollaron este estudio para identificar las características y factores pronósticos en pacientes ancianos con COVID-19. Estudio prospectivo de 4 semanas en el cual incluyeron a 339 pacientes mayores de 60 años con COVID-19. Hicieron una recopilación de datos demográficos, características clínicas, comorbilidades, pruebas de laboratorio y complicaciones; y las comparó entre

ellas. Los resultados fueron una edad de 71 ± 8 años, el 51 % fueron mujeres, el 23.6% eran casos críticos, el 46.9% casos graves y 29.5% casos moderados. Encontraron que la hipertensión fue la comorbilidad más común en los pacientes con COVID-19 representando un 40.8%, seguido por la diabetes que se presentó en el 16% y enfermedad cardiovascular que se presentó en el 15.7%. Entre los síntomas el más frecuente fue fiebre en un 92%, seguido por tos con un 53%, disnea con un 40.8% y fatiga con un 39.9%. En los resultados de los exámenes laboratoriales su hallazgo característico fue la linfopenia, que estuvo presente en el 63.2% de los pacientes. Con respecto a las complicaciones, la infección bacteriana con un 42.8% fue la más frecuente, seguida por alteraciones en los niveles de las enzimas hepáticas con un 28.7% y síndrome de dificultad respiratoria con un 21%. Al final del estudio del total de pacientes, el 26.8% fue dado de alta, el 54% permanecieron hospitalizados y el 19,2% murieron. Compararon el tiempo de hospitalización entre los muertos y sobrevivientes obteniendo entre 5 y 28 días respectivamente. Por otro lado, identificaron como predictores fuertes de muerte la presencia de disnea, antecedentes de enfermedad cardiovascular y de enfermedad pulmonar crónica, y el SDRA como complicación. Por otro lado, evidenciaron que una mejoría en la linfopenia era predictora de mejoría. Finalmente llegan a la conclusión que el tiempo de estancia hospitalaria en los pacientes fallecidos fue de 5 días; mientras que los factores predictores de mala evolución fueron disnea, linfopenia, enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar crónica y SDRA.

Ke Wang et al. “15-day mortality and associated risk factors for hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: an ambispective observational cohort study” (2020)(2). Ejecutaron esta cohorte con el objetivo

de identificar la mortalidad a 15 días y factores de riesgo asociados para pacientes hospitalizados con COVID-19. Este fue un estudio de cohorte observacional prospectivo unicéntrico de 548 pacientes. Como resultado el 14.2% fallecieron mientras que 123 pacientes estaban críticamente enfermos; así también identificaron que los varones de edad avanzada, el antecedente de tabaquismo y comorbilidades como EPOC, diabetes e hipertensión tenían mayor riesgo de muerte dentro de los 15 días posteriores al ingreso. Se comparó los supervivientes con los no supervivientes de los cuales presentaron con mayor frecuencia síntomas de disnea (88,5%), opresión en el pecho (66,0%) y confusión (15,4%). Los no sobrevivientes también presentaron recuentos de linfocitos más bajos y niveles más altos de ferritina, lactato deshidrogenasa (LDH) y proteína C reactiva en comparación con los supervivientes. Las complicaciones comunes entre los pacientes fallecidos incluyeron síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (97,4%), hiperglucemia (67,9%), daño miocárdico (62,8%), daño hepático (24,4%) y daño renal (38,5%). Identificaron que tenían más riesgo de muerte los pacientes con la edad mayor de 65 años, baja saturación de oxígeno, linfopenia, LDH alta y disfunción multiorgánica. Encontraron que la principal alteración laboratorial fue la linfopenia grave ($<0,5 \times 10^9 / L$), que se asoció con un mayor riesgo de mortalidad (HR=4.410, IC 95%= 1.375-14.143, valor p= 0.013) en comparación con un recuento de linfocitos $> 0,5 \times 10^9 / L$. La presencia de disfunción multiorgánica aumentó el riesgo de muerte (HR=1.273, IC95%= 1.035-1.566, valor p=0.023). El tratamiento con lopinavir / ritonavir (HR=0.350, IC95%= 0.147-0.831, valor p=0.017) se asoció con un riesgo menor. El tipo de soporte respiratorio (ventilación no invasiva frente a invasiva) no tuvo ningún efecto sobre la

mortalidad en los pacientes críticos. Finalmente concluyeron que el 14,2% de los pacientes murieron dentro de los 15 días de hospitalización. El envejecimiento, la hipoxia, la linfopenia, el nivel alto de LDH y la disfunción multiorgánica se asociaron con un aumento de la mortalidad hospitalaria a los 15 días por COVID-19. Mientras que, en los pacientes críticamente enfermos, hallaron que la razón de riesgo no se redujo en aquellos que recibieron ventilación invasiva versus ventilación no invasiva.

Litao Zhang et al. “D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19”(2020) (53). En su estudio obtuvieron niveles de dímero D al ingreso y previo a su muerte; incluyeron a 343 pacientes de los cuales el corte de dímero D para predecir mortalidad fue de $2.0 \mu\text{g} / \text{ml}$ la cual tuvo una sensibilidad del 92.3% y una especificidad del 83.3%. En su estudio comparativo encontraron que los pacientes con dímero D $\geq 2,0 \mu\text{g} / \text{ml}$ tenían mayor incidencia de mortalidad que los pacientes con dímero D $< 2,0 \mu\text{g} / \text{ml}$ (12/67 frente a 1/267, $p < 0.001$; RR=51.5 ; IC 95%=12.9-206.7). Finalmente concluyen que el Dímero D mayor de $2,0 \mu\text{g} / \text{ml}$ (aumento de cuatro veces) podría predecir eficazmente la mortalidad en pacientes con COVID-19, lo que indicó que el dímero D podría ser un marcador temprano y útil para mejorar el tratamiento de COVID-19 (53).

Jiang Xie et al. “Association Between Hypoxemia and Mortality in Patients With COVID-19”(2020) (54). Realizaron este estudio de cohorte con el objetivo de identificar marcadores asociados a muerte intrahospitalaria en pacientes con neumonía por COVID-2019. Su población fue de 140 pacientes de los cuales el 51.4% eran hombres con una media de edad de 60 años. En su estudio se halló que los pacientes que tenían una saturación del 90% o menor;

presentaban una mayor edad, en su mayoría eran hombres, tenían antecedente de hipertensión y presentaban disnea en comparación con los pacientes con saturación mayor del 90%. Los pacientes fallecidos fueron del 25.7% con una mediana de 14 días de hospitalización. Los pacientes que recibieron oxígeno y luego tuvieron niveles de saturación altos se asociaron a una disminución de la mortalidad independiente de la edad y sexo. Entre otros hallazgos encontraron que la disnea se asoció independientemente con la muerte (índice de riesgo =2.60, IC del 95%=1.24 a 5.43, p = 0.01). Finalmente concluyen que la hipoxemia se asoció de forma independiente con la mortalidad hospitalaria.

Aggarwal A et al. “Clinical and Epidemiological Features of SARS-CoV-2 Patients in SARI Ward of a Tertiary Care Centre in New Delhi” (2020)(55). Ejecutaron este estudio con el objetivo de reconocer las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con SARS-cov-2 en Nueva Delhi. Para su estudio separaron a los pacientes infectados con SAR-cov2 en pacientes con neumonía no grave y neumonía grave, de esta última evidenciaron que el 75% de todos los pacientes pertenecían a este grupo. Como resultado de todos los pacientes la mediana de edad fue de 54.5 años, el género más frecuente fue el masculino con un 59,3%, y el 68,8% tenían al menos una o más comorbilidades; entre estas tenemos la diabetes mellitus en un 34.4 %, seguida por hipertensión arterial en el 34.4% y EPOC en un 15.6%. Entre los síntomas mencionaron que el 90.6% de los pacientes presentaron disnea, seguida por tos en el 84.4%, fiebre en el 68%, dolor de cuerpo y mialgias en el 43.75%. El tiempo entre el inicio de síntomas y el ingreso al hospital fue una mediana de 3 días. En las imágenes radiográficas observaron que el 93.8% de los pacientes presentaron una infiltración nodular o intersticial parcheada

bilateral. Con respecto a los laboratoriales hallaron que el 31.2% de los pacientes presentaba leucopenia, el 75% linfopenia (<1106 cél/dl), el 43.8% trombocitopenia, el 31.2% pancitopenia, el 43.8% anemia, el 68.8% hipoalbuminemia y el 21.9% aumento del CK-MB. La admisión a UCI se produjo en el 37.5% de pacientes, de los cuales el 28.13% de pacientes requirieron ventilación mecánica y fallecieron posteriormente. En relación a los fallecidos y sobrevivientes de UCI la edad promedio fue de 56.5 años frente a 50 años; sus puntuaciones SOFA fueron de 6 frente a 3.5; su estado de shock fue del 41.7% frente a 5%; presencia de dificultad respiratoria en el 66.7% frente al 10%; un valor de saturación de 85% frente a 89.5%; valores de CK-MB altos de 66 frente a 26U/l, hipoalbuminemia de 100% frente al 50%; e injuria renal aguda en el 72,7% frente al 23,8% de los pacientes de UCI. Finalmente concluyeron que el 75% de los pacientes con COVID-19 presentaron neumonía grave; el 37,5% requirieron atención en UCI y que los fallecidos tuvieron predominantemente leucopenia, linfopenia, SOFA de 6, shock, saturación baja, trombocitopenia, anemia, hipoalbuminemia, CK-MB altos, injuria renal aguda.

Giacomo Grasselli et al. “Risk Factors Associated with Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy” (2020) (10). Realizaron este estudio con 3988 pacientes, obteniendo que el 53.4% fallecieron. La mediana de edad fue de 63 años, el sexo predominante fue el masculino con un 79.9% y el 60.5% presentó al menos una comorbilidad. El tiempo total de hospitalización fue de 44 días y el tiempo de estancia en UCI de 12 días. Entre los factores asociados a mortalidad identificaron a la edad avanzada (HR=1.75 ; IC del 95%=1.60-1.92), el sexo masculino (HR=1.57; IC del 95%=1.31-1.88) , la PaO₂/FiO₂ baja al ingreso a UCI (HR=0.80; IC del

95%=0.74-0.87) y la presencia de antecedentes de EPOC (HR=1.68; IC del 95%, 1.28-2.19), hipercolesterolemia (HR=1.25; IC del 95%=1.02-1.52) y diabetes tipo 2 (HR=1.18; IC del 95%=1.01-1.39). Finalmente concluyen que la tasa de mortalidad en este estudio fue elevada y que la gran mayoría de pacientes requirieron ventilación mecánica (10).

C. Ferrando 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 multicéntrico” (2020) (9). Incluyeron en su estudio a 663 pacientes de los cuales el 31% fallecieron. Realizaron una comparación entre sobrevivientes y fallecidos, de lo cual resultaron estos últimos con mayor hipoxemia 90% vs 91%, con mayor puntuación SOFA 7 vs 4, con mayor SDRA 95% vs 89%, AKI 58% vs 24%, shock 42% vs 14% y arritmias 24% vs 11%. En cuanto los factores asociados a mortalidad encontraron a la edad y al incremento de 5 puntos en la escala APACHE (OR=1.508 [1.081-2.104], p = 0.015). Mientras que el riesgo de muerte se incrementó en los pacientes con AKI (OR=2.468 [1.628-3.741], p < 10⁻⁴), paro cardíaco (OR=11.099 [3.389-36.353], p = 0.0001) y shock séptico (OR=3.224 [1.486-6.994], p= 0.002). Concluyen incremento del riesgo de muerte en los pacientes que tuvieron APACHE II altas, que desarrollaron AKI II o III o shock séptico.

MZ. Islam et al. “Risk factors associated with morbidity and mortality outcomes of COVID-19 patients on the 28th day of the disease course: a retrospective cohort study in Bangladesh. Epidemiol Infect” (2021)(8). Incluyeron en su cohorte a 1016 pacientes, de los cuales el 64.1% eran hombres y el 39.4% pertenecían al grupo de edad de 24 a 39 años. Entre

las comorbilidades la diabetes mellitus fue la más frecuente con un 35%, seguida por la hipertensión arterial con un 28.4%, enfermedad pulmonar obstructiva crónica con un 16.6% y enfermedad coronaria con un 7.8%. La tasa de morbilidad fue del 6% y la tasa de mortalidad del 2.5%. Entre los factores de riesgo de mortalidad por COVID-19 incluyeron ser anciano (AOR= 7.56, IC 95% = 3.19-17.92), tener comorbilidad (AOR = 5.27, IC 95%= 1.88-14.79) y ser usuarios actuales de tabaco sin humo (OR: 3,52, IC 95%=1,01–12,27). Por lo cual finalmente concluyeron que se deben apoyar los estudios relacionados a factores de riesgo de mortalidad con la finalidad de disminuir los agresivos resultados por el COVID-19.

Chirag Shah et al. “Factors associated with increased mortality in hospitalized COVID-19 patients” (2020)(5). Su estudio fue una revisión retrospectiva de historias clínicas en la cual incluyeron a 487 pacientes. Compararon sobrevivientes con fallecidos donde identificaron respectivamente que el 87.76% vs 53.24% tenían 65 años o más, que el 63.27% vs 52.94% eran varones. Entre las variables predictoras de mortalidad identificaron a una edad mayor de 65 años [OR=3.87, IC del 95% (2.01-7,46), $p < 0.001$], la presencia de disnea [OR=1.71, IC del 95% (1.03-2,82), $p = 0.037$], antecedentes de miocardiopatía [OR = 3.33, IC del 95% (1.07-10.41), $p < 0.038$] y lesión renal aguda (IRA) [OR = 3.33, IC del 95% (2.10-5.28), $P < 0.001$]. Concluyeron que la identificación de las características halladas podría orientar al manejo, así como a disminuir la mortalidad

Athena L. et al. “Risk Factors for Mortality and Progression to Severe COVID-19 Disease in the Southeast United States (US): A Report from the SEUS Study Group1” (2021)(4). Su estudio fue de cohorte

retrospectivo donde incluyeron 502 pacientes. Encontraron una mortalidad del 16%, el requerimiento a UCI fue del 35% y el uso de VM fue del 18%. En su análisis ajustado multivariado encontraron que se asociaron a mortalidad: la edad (OR=2.03, IC del 95%=1.56-2.69), el sexo masculino (OR=2.44, IC del 95%=1.34-4.59) y la enfermedad cardiovascular (OR=2.16, IC del 95%=1.15-4.09). Concluyeron que el riesgo de mortalidad hospitalaria se duplicaba por cada década y aumentaba por la edad avanzada, el sexo masculino y las enfermedades cardiovasculares.

Paulo Martins-Filho et al. “Factors Associated with Mortality among Hospitalized Patients with COVID-19: A Retrospective Cohort Study” (2021)(6). Incluyeron en su estudio a 1207 pacientes de los cuales fallecieron el 29.2%. Mediante regresión logística independiente identificaron como factor asociado a mortalidad de manera independiente a la edad > 65 años (OR=2.76, IC del 95%=2.12–3.60) y la presencia de comorbilidades. Por otro lado, identificaron un aumento de muerte en 1.5 veces entre los pacientes mayores de 65 años con hipertensión y con diabetes (OR=1.50, IC del 95%=1.02-2.19). Entre las comorbilidades predictoras de muerte se encontró enfermedad infecciosa (OR=4.31, IC del 95%=1.39-13.39), enfermedad renal (OR=2.59, IC del 95%=1.27-5.27) y enfermedad cardíaca (OR=2.00, IC del 95%: 1.31-3.04). Finalmente concluyeron que los factores de riesgo para muerte fueron la edad >65 años, enfermedad infecciosa, enfermedad renal y enfermedad cardíaca.

Mariana Macias Guzmán et al. “Factors associated with increased mortality in critically ill COVID-19 patients in a Mexican public hospital: the other faces of health system oversaturation” (2021)(7). En su estudio de

cohorte retrospectivo incluyeron a 196 pacientes de los cuales el 44.3% fallecieron. Entre sus resultados encontraron que el sexo predominante fue el masculino con un 62.2% con una media de 58.1 años. Encontraron como factores de riesgo de mortalidad a lesión renal grave (HR=1.74, 95% CI 1,04 - 2,9, p = 0,035), niveles elevados de dímero D (HR=1.02, 95% CI=1.007 – 1.04, p = 0,005) y el shock (OR 5.8, 95% CI=2,4 - 13,8, p <0,01). Concluyen resaltando el gran aumento de mortalidad en pacientes críticos con COVID-19 en su país y la lesión renal grave como factor relacionado con la mortalidad.

José Ramon Muñoz Rodríguez et al. “Characteristics and Risk Factors Associated With Mortality in a Multicenter Spanish Cohort of Patients With COVID-19 Pneumonia” (2021) (8). Realizaron un estudio de cohorte multicéntrico conformado por 12 126 pacientes, de los cuales el 19.98% fallecieron. La mediana de edad fue de 66.4 años mientras que el sexo predominante fue el masculino con un 53.3%. Encontraron como factores protectores: sexo femenino, anosmia, uso de cloroquina y azitromicina. Mientras que los factores de riesgo fueron una edad mayor de 50 años, obesidad, patología cardíaca, fiebre, disnea, infiltrados pulmonares, linfopenia, dímero D superior a 1000 ng / ml y necesidad de ventilación mecánica. Mientras que la supervivencia disminuyó con el aumento de rango de edad. Concluyen que con los resultados obtenidos sería posible estratificar pacientes por criterios de gravedad para así lograr una mejor atención.

Elena Corradini et al. “Clinical factors associated with death in 3044 COVID-19 patients managed in internal medicine wards in Italy: results from the SIMI-COVID-19 study of the Italian Society of Internal Medicine (SIMI)”(2021)(11). Su estudio fue multicéntrico de cohortes, donde la

mortalidad fue del 21.7%. Entre sus hallazgos identificaron que el 64% eran hombres, el 22.9% ingreso a UCI y la estancia hospitalaria fue de $14.5 \pm 12,3$ días. Entre los factores asociados a mortalidad encontraron a la tos productiva (OR=2.04), fiebre (OR=0.06), insuficiencia cardiaca preexistente (OR=1.58) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica preexistente (OR=1.17). También encontraron que la supervivencia era menor en los pacientes con un $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ bajo al ingreso. Finalmente concluyen que los factores de riesgo al ingreso asociados con la muerte fueron síntomas específicos como tos productiva, multimorbilidad y polifarmacia. Los predictores más fuertes de muerte al ingreso fueron el cociente $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ bajo y el mayor número de comorbilidades.

2.1.2. Antecedentes Nacionales:

Fernando Mejía et al. “Características clínicas y factores asociados a mortalidad en pacientes adultos hospitalizados por COVID-19 en un hospital público de Lima, Perú” (2020)(56). Su estudio fue de cohorte retrospectiva. Analizaron 369 historias clínicas, de los cuales el 65.31% de pacientes eran del sexo masculino y la mediana de edad era de 59 años (RIC: 49-68). El 68.56% presentaba al menos una comorbilidad, siendo las más frecuentes obesidades (42.55%), diabetes mellitus (21.95%) e hipertensión arterial (21.68%). La mediana de duración de síntomas previo al ingreso hospitalario fue de 7 días. Encontraron una mortalidad intrahospitalaria del 49.59%. En su análisis multivariado, la saturación de oxígeno al ingreso al hospital fue el principal factor predictor de mortalidad. Los autores observaron un marcado incremento de mortalidad por el análisis ajustado, cuando la saturación era $<80\%$ y entre $84-80\%$ ya que tuvieron respectivamente $\text{HRa}=7.74$

(IC95%=4.54-13.19) y HRa=4.44 (IC95%=2.46-8.02). Adicionalmente, mencionan que los pacientes con una edad mayor a 60 años tuvieron un HRa=1.90 (IC95%=4.54-13.19). Terminan concluyendo que la edad mayor a 60 años y el nivel de hipoxemia presente al momento de la admisión al hospital fueron factores asociados de forma independiente a la mortalidad intrahospitalaria; motivo por el cual sugieren una identificación temprana de hipoxemia en pacientes con COVID-19, asociada a un soporte oxigenatorio en el momento oportuno.

Miguel A. Vences et al. “Factores asociados a mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19: Cohorte prospectiva en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins” (2020)(57). Encontraron en su estudio que la mediana de edad fue de 61.2 años (DE:15) y el 70% de todos fueron masculinos. Entre las comorbilidades la más frecuente fue hipertensión arterial en el 34% y obesidad en el 25.9%. Con respecto a las características clínicas el 82.2% presento disnea y el 53.9%, tos. De los 544 pacientes con COVID-19 confirmada el 14% recibieron ventilación mecánica, el 4.7% ingresaron a UCI y el 46.4% fallecieron. Por otro lado, encontraron que hubo mayor asociación a mortalidad tras el uso de soporte ventilatorio, el mayor compromiso pulmonar, las comorbilidades y los marcadores de inflamación elevados; así también determinan que por cada 10 años más de edad el riesgo de muerte aumenta en un 32% y que los pacientes que requirieron UCI y ventilación mecánica tuvieron 1.39 y 1.97 respectivamente mayor riesgo de muerte. Finalmente concluyen que la mortalidad fue elevada en pacientes con mayor edad, con valores de marcadores inflamatorios elevados y con compromiso respiratorio.

Rodríguez Zúñiga et al. “Factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes adultos con neumonía por SARS- CoV-2 en un hospital público de Lima, Perú” (2020)(34). Ejecutaron un estudio en el Hospital de Emergencias de Villa el Salvador con el objetivo de describir los principales factores asociados a la mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19; su estudio fue de cohorte retrospectivo, emplearon estadística descriptiva, análisis bivariado y de regresión de Poisson para determinar el riesgo relativo ajustado (RR). De los 122 pacientes que conformaron el estudio el 70.5% eran masculinos, con una edad promedio de 55.8 años, entre las comorbilidades encontraron que el 25.4% presentaba obesidad, 13.1% hipertensión arterial. En su análisis multivariado identificaron que la edad (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), la HTA (RRa=1.68; IC 95%=1.09-2.56; p=0.017), el índice de PaO₂/FiO₂ (RRa=0,99; IC 95%=0.99-1.00; p<0.001), la exposición a lopinavir/ritonavir (RRa=0.83; IC 95%=0.76-0.91; p<0.001), y corticoides sistémicos (RRa=1.18; IC 95%=1.09-1.27; p<0.001) estuvieron asociados a la mortalidad de manera significativa. Finalmente concluyeron que la edad, IMC, HTA, índice PaO₂/FiO₂, la exposición a corticoides y LPV/r estuvieron asociadas a la mortalidad en pacientes con covid-19.

Miguel Hueda-Zavaleta et al. “Factores asociados a la muerte por COVID-19 en pacientes admitidos en un hospital público en Tacna, Perú” (2021)(58). Su trabajo fue de cohorte retrospectivo, donde incluyeron a 351 pacientes de los cuales el 32.9% fallecieron. Así también identificaron que el 74,1% eran hombres; mientras que las comorbilidades más comunes fueron obesidad (31,6%), hipertensión (27,1%) y diabetes mellitus (24,5%). La

mediana de tiempo de hospitalización fue 8 días (RIC: 4-15). En su análisis multivariado encontraron un incremento del riesgo de morir asociado a la edad ≥ 65 años (HRa=3.55, IC95%=1.70-7.40); al incremento de lactato deshidrogenasa >720 U/L (HRa= 2.08, IC 95%=1.34-3.22); y a la saturación de oxígeno por debajo del 90%, principalmente cuando fue menor al 80% (HRa=4.07, IC 95%=2.10-7.88). Finalmente concluyen que los factores de riesgo de muerte por COVID-19 son una edad mayor de 65 años, una saturación de oxígeno menor de 90% y la elevación del lactato deshidrogenasa >720 U/L.

2.2. MARCO TEÓRICO:

2.2.1. ENFERMEDAD POR CORONAVIRUS

2.2.1.1. Etiología y Patogénesis:

En diciembre del 2019 en la ciudad de Wuhan China, surgió una epidemia de neumonía de etiología desconocida, la cual en enero del 2020 se descubrió que era producto del virus SARS-CoV-2, denominación establecida por el Comité Internacional de Taxonomía de Virus. Sin embargo, actualmente la enfermedad por este virus es conocida como COVID-19, catalogada por la OMS (13).

La secuencia genética del SARS-COV-2 fue publicada el 12 de enero del 2020 y fue denominada WIV04, teniendo una homología del 82% al ya conocido SARS-CoV. El coronavirus es reconocido por presentarse en cuatro géneros: α , β , γ y δ , de los cuales se sabe que los coronavirus α y β infectan a los seres humanos. Es así que el género beta coronavirus está conformado por el MERS-CoV, SARS CoV 1 y el nuevo SARS-CoV-2; de estos dos últimos se cree que los murciélagos son la fuente inicial de transmisión; sin embargo, aún se encuentra en estudio. Lo que se conoce hasta el momento es que la principal transmisión es de persona a persona, por contacto a corta distancia (seis pies o dos metros) y a través de gotitas respiratorias. Las cuales infectan tras ser inhaladas o tras entrar en contacto con las mucosas (59,60).

El coronavirus tiene forma de corona por la presencia de picos de glicoproteína en forma de maza y está conformada por las proteínas “S” (pico), “E” (envoltura), “M” (membrana) y “N” (nucleocápside); el genoma viral rodeado de esta última proteína es una ARN monocatenario

de sentido positivo (61–63). En cuanto la proteína “S” presenta dos subunidades “S1” y “S2”. La “S1” se activa por medio de la unión la enzima convertidora de angiotensina, mientras que la S2 se activa al unirse a la proteasa transmembrana de serina 2 asociada a la superficie del huésped (TMPRSS2). De esta manera se fusiona la membrana viral con la membrana del huésped (epitelio nasal humano, células alveolares y del intestino delgado principalmente) para así liberar su genoma en el citoplasma huésped, y una vez dentro realizar la traducción de poliproteínas y proteasas utilizando la maquinaria del huésped. Para que finalmente los viriones maduros se liberen de la célula huésped al ambiente y así vuelvan a repetir el ciclo de infección (64,65).

Es por ello que este virus puede lograr infectar todos los órganos en donde se expresan los receptores para ECA-2 como son así corazón, riñón, pulmón y testículos debiendo recordar que la principal función de la ECA2 es regular la homeostasis de los sistemas cardiovasculares y renales. De tal modo, la infección por COVID-19 disminuye la biodisponibilidad de receptores ECA 2 y de esta manera, tiene un efecto vasopresor y de retención de sodio y agua (1). El ingreso del COVID-19 al organismo conduce a una mayor liberación de citocinas y a un estado hiperinflamatorio, ambos implicados en daño a múltiples órganos (23). Este proceso es conocido como la tormenta de citocinas, en la cual los factores proinflamatorios (interleucinas, quimiocinas, factor de necrosis tumoral y factores estimulantes de colonias) se activan entre si formando un ciclo de retroalimentación positiva ilimitado. De esta forma la

tormenta de citocinas, puede causar rápidamente una falla orgánica o múltiple y eventualmente amenazar la vida (35).

Por otro lado, se cree que la COVID-19 al unirse a los receptores de ACE 2 de las células endoteliales, provocan lisis y llevan consecuentemente a la activación del endotelio, ocasionando así el estado procoagulante con la acumulación de depósitos de fibrina en los vasos venosos microcapilares pulmonares.

Además de ello es probable que estímulos proinflamatorios como los PAMP virales, los DAMP y las citocinas desencadenen la activación de los monocitos; que, agregado al daño endotelial ya mencionado, conlleven a la activación del factor tisular en la membrana y a la activación de la vía extrínseca de la coagulación llevando finalmente la formación de depósitos de fibrina y coágulos. La activación de las células endoteliales lleva también al reclutamiento de los neutrófilos, activando así la vía intrínseca de la coagulación y de las plaquetas, de esta manera se amplifica más la señal procoagulante (66). Si bien el depósito de fibrina causa inicialmente un aumento compensatorio de plasminógeno mientras avanza la enfermedad la fibrina deja de descomponerse llevando así a niveles de dímero D alto. Se cree que tras todo ese evento fisiopatológico ocasionado por el SARS-CoV2 se producen los signos, síntomas, alteraciones laboratoriales y complicaciones en los pacientes con COVID-19.

Por otro lado se han reconocido nuevas variantes de preocupación de coronavirus, los cuales se cree son más transmisibles;

el primero denominado B.1.1.7 (alfa) identificado por primera vez en el Reino Unido a fines del 2020; el segundo denominado B.1.617.2 (delta) identificado en la India en diciembre del 2020 , el tercero denominado B.1.351(beta) identificada en Sudáfrica a fines del 2020 y el cuarto denominado P1(gamma) identificada por primera vez en Japón de viajeros de Brasil (67).

En lo que respecta a la historia natural de la enfermedad se han propuesto tres etapas que explican su modelo inmunológico. La primera, importante para controlar el virus, consiste en la activación temprana del sistema inmunitario producto de la potente respuesta del interferón. La segunda que puede llevar a un daño progresivo del tejido, consiste en una respuesta retardada del interferón. Y en la tercera etapa se genera un estado hiperinflamatorio caracterizado por la excesiva activación del sistema inmunitario y de la coagulación, posiblemente seguida de una desregulación de los mecanismos de reparación de tejidos y fibrosis (68).

2.2.1.2. Diagnóstico:

Se sospecha de COVID-19 cuando hay presencia de características epidemiológicas (antecedente de contacto dentro de los 14 días) y clínicas (síntomas respiratorios) de infección por SARS-CoV2, efectuándose el diagnóstico confirmado o su descarte con pruebas de laboratorio.

Debido a que las pruebas confirmatorias pueden ser adecuadas para un caso mientras que para otro no, describiremos los que en la actualidad se utilizan en el Perú (69).

- ❖ Pruebas de detección de anticuerpos: Es la denominada prueba serológica, detectan los anticuerpos IgM o IgG. Para la realización de este examen se obtiene muestra principalmente sanguínea. Sin embargo, esta prueba puede ser de uso limitado para el diagnóstico en la primera semana de síntomas, ya que la aparición de anticuerpos IgM se da en promedio a los 8-14 días desde el inicio de los síntomas, mientras que la aparición de los anticuerpos IgG se da a los 15-21 días desde el inicio de los síntomas (70).
- ❖ Pruebas de detección de ácido nucleico (PCR): Detectan el ARN viral por medio de amplificación de ácidos nucleicos; para su realización se obtiene muestras principalmente nasofaríngeas sin embargo también se puede obtener muestras de la orofaringe, cornete medio o narinas anteriores. En algunos casos se toma muestras de esputo, aspirados endobronquiales y lavando broncoalveolar. Esta prueba tiene una mayor sensibilidad en la primera semana desde el inicio de los síntomas, ya que luego del día 7 la carga viral va descendiendo (70).
- ❖ Pruebas de detección de antígeno: Detectan las partículas virales del SARS-CoV-2 en muestras de secreciones nasofaríngeas, orofaríngeas o de esputo. Esta prueba debe efectuarse en los primero 5 a 7 días del inicio de los síntomas, ya que en ese momento la replicación viral es más acentuada (70).

2.2.1.2.1. *Características epidemiológicas:*

En la revisión de varias cohortes internacionales se ha visto que la edad de los pacientes hospitalizados por COVID-19 oscila principalmente entre los 18 y 65 años (26–28). En este estudio se consideró la edad según las etapas de la vida tal como el centro nacional de epidemiología, prevención y control de enfermedades del MINSA, reporta los casos confirmados y la mortalidad por COVID-19 (71). Siendo así joven de 18 a 29 años; adulto de 30 a 59 años y adulto mayor cuando los pacientes tenían más de 60 años; identificando según esta clasificación hasta el 15 de julio del 2021 una mortalidad del 69.47% en los pacientes adultos mayores (72).

Por otro lado, han identificado en varios estudios que el tiempo de hospitalización es en promedio de 7.5 días (51,73)

En los estudios revisados se ha evidenciado que los pacientes hospitalizados por COVID-19 moderado y severo; acuden con antecedentes de hipertensión, cáncer, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus 2, enfermedad renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, obesidad, anemia drepanocítica y fumador (61,74,75)

2.2.1.2.2. Características clínicas:

Hasta el momento se conoce que la fase de incubación donde no hay síntomas es en promedio de 4 a 5 días, mientras que el periodo sintomático aparece entre los días 5-12 posteriores al contagio. Según varios análisis la mediana del tiempo desde la

aparición de los síntomas hasta el primer ingreso hospitalario fue de 7 días (61). Y entre las manifestaciones clínicas más frecuentes se encontraron a la fiebre seguida por tos y disnea (21). También han evidenciado con menor frecuencia síntomas como rinorrea, diarrea, cefalea, conjuntivitis, odinofagia, ageusia, anosmia y erupciones cutáneas o cambios de color en los dedos de las manos o los pies. Síntomas que suelen ser leves y comienzan gradualmente (75).

2.2.1.2.3. *Características laboratoriales:*

Entre las pruebas complementarias encontradas en revisiones sistemáticas internacionales, estudios nacionales y en el documento técnico del MINSA de “Prevención Diagnóstico y Tratamiento de personas afectadas por COVID-19 en el Perú” se encuentran los siguientes:

Proteína C reactiva: se han visto valores > 80 mg/dl en revisiones sistemáticas y estudios nacionales. Sin embargo, el MINSA considera el PCR como marcador de inflamación para COVID-19 cuando se encuentra >100 mg/dl (21,69).

Deshidrogenasa láctica: En revisiones sistemáticas y estudios nacionales se han hallado valores de DHL > 350 UI/ L para COVID-19. Valor considerado por el MINSA como marcador de inflamación para COVID-19 (21,69).

Linfocitos: En revisiones sistemáticas y estudios nacionales se han hallado valores de linfocitos $<10\ 000$ cél/mm³

para COVID-19. Sin embargo, el MINSA considera como marcador de inflamación valores de linfocitos <800 cél/mm³ (21,69).

Ferritina: En revisiones sistemáticas internacionales y estudios nacionales se han hallado valores de ferritina >400 ng/ml para COVID-19. Sin embargo, el MINSA considera como marcador de inflamación valores de ferritina > 700 ng/ml (21,69).

Dímero D: En revisiones sistemáticas internacionales se han hallado valores de dímero D >1 ug/ml para COVID-19. Valor que coincide con el considerado por el MINSA como marcador de inflamación para COVID-19 (69,76).

Leucocitos: En revisiones sistemáticas se han hallado como valores de leucocitos $>10\ 000$ cél/mm³ para COVID-19, sin embargo el MINSA no ha establecido parámetros propios para el COVID-19 (21,69,75).

Plaquetas: En revisiones sistemáticas se han hallado como valores de plaquetas $<150\ 000$ cél/mm³ para COVID.19, mientras que ESSALUD establece los mismos valores; sin embargo el MINSA no ha establecido parámetros propios para el COVID-19 (21,75)

2.2.2. FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS ASOCIADOS A MORTALIDAD:

Los estudios referentes a factores asociados a mortalidad son limitados por el riesgo de sesgo; sin embargo, mencionaremos los encontrados en otros estudios hasta el momento y los reportados por el CDC, así como los factores de riesgo para desarrollar enfermedad severa consideradas en las guías de práctica clínica de ESSALUD y el MINSA.

2.2.2.1. *Edad:*

El MINSA considera como factor de riesgo a una edad >60 años; sin embargo, ESSALUD considera como factor de riesgo para enfermedad severa cuando la edad es >65 años. Mientras que el CDC reporta como factor asociado a mortalidad a personas mayores de 65 años, ya que refieren que aproximadamente el 80% de estos pacientes mueren por COVID-19 (69,74,77). Mientras que en los estudios revisados también se considera una edad > 65 y > 60 años como factor asociado a mortalidad (5,78,79).

2.2.2.2. *Sexo:*

El MINSA y ESSALUD en sus respectivas guías clínicas no mencionan al sexo como factor de riesgo para enfermedad severa (69,77). Sin embargo el CDC si reporta asociación entre el sexo masculino y la muerte al igual que los estudios revisados (5,11,57,79).

2.2.2.3. *Comorbilidades:*

2.2.2.3.1. *Hipertensión arterial*

El MINSA y ESSALUD en sus respectivas guías clínicas mencionan a la hipertensión como factor de riesgo para enfermedad severa (69,77). Mientras que el CDC y los estudios

revisados encontraron a la hipertensión asociado a mortalidad (3,47,53,74,77,78).

2.2.2.3.2. *Obesidad:*

El MINSA y ESSALUD en sus respectivas guías clínicas mencionan a la obesidad como factor de riesgo para enfermedad severa (69,74). Mientras que el CDC y los estudios revisados consideran a la obesidad como factor asociado a mortalidad (9,42,56,74).

2.2.2.3.3. *Diabetes Mellitus:*

El MINSA y ESSALUD en sus respectivas guías clínicas mencionan a la diabetes como factor de riesgo para enfermedad severa (69,77). Mientras que el CDC y los estudios revisados encontraron a la diabetes asociado a mortalidad (5,11,51,74).

2.2.2.3.4. *Hipotiroidismo:*

El MINSA y ESSALUD no menciona nada respecto al hipotiroidismo propio, mientras que el CDC reporta una evidencia mixta (estudios llegaron a conclusiones diferentes) con respecto a su asociación a mortalidad (69,74,77). Sin embargo, en los estudios revisados si se encontró asociación de hipotiroidismo a mortalidad, motivo por el cual se incluyó en este estudio (49,57,80).

2.2.2.3.5. *Enfermedad renal crónica:*

El MINSA y ESSALUD en sus respectivas guías clínicas mencionan a la enfermedad renal crónica como factor de riesgo para enfermedad severa (69,77). Mientras que el CDC y los estudios revisados encontraron a la enfermedad renal crónica asociada a mortalidad (11,12,74,78,81).

2.2.2.3.6. *Cáncer:*

El MINSA y ESSALUD en sus respectivas guías clínicas mencionan al cáncer como factor de riesgo para enfermedad severa, al igual que el CDC (69,74,77). Mientras que los estudios revisados encontraron al cáncer asociada a mortalidad (5,50,57,58).

2.2.2.4. *Ingreso a UCI:*

El MINSA y ESSALUD en sus respectivas guías clínicas no mencionan al ingreso a UCI como factor asociado a mortalidad, al igual que el CDC (69,74,77). Sin embargo, en los estudios revisados se encontró que existe asociación entre el ingreso UCI y mortalidad (5,10,11).

2.2.3. FACTORES CLÍNICOS ASOCIADOS A MORTALIDAD:

2.2.3.1. *Síntomas:*

Los síntomas asociados a mortalidad que se han hallado hasta el momento en estudios internacionales y nacionales son disnea, fiebre, tos, odinofagia, diarrea y fatiga (2,3,5,9,12,78).

2.2.3.2. *Signos:*

Los signos asociados a mortalidad que se han hallado hasta el momento en estudios internacionales y nacionales son una frecuencia respiratoria >22 rpm y saturaciones $< 90\%$ (2,3,34,56,58,81).

2.2.4. EXÁMENES LABORATORIALES ASOCIADOS A MORTALIDAD:

Hasta el momento el MINSA no reconoce ningún factor laboratorial asociado a mortalidad. Mientras que ESSALUD, el CDC y los estudios revisados refieren los siguientes exámenes laboratoriales asociados:

2.2.4.1. Leucocitosis:

Si bien ni ESSALUD ni el CDC consideran la leucocitosis como un factor asociado a mortalidad, en los estudios revisados se encontró que una leucocitosis $> 10\ 000$ cél/mm³ tenían asociación a mortalidad (5,51,56)

2.2.4.2. Linfopenia:

El CDC y los estudios revisados reportan asociación entre una linfopenia $< 1\ 000$ cél/mm³ y < 800 cél/mm³ con mortalidad por COVID-19 (2,3,9,12,51,78,79,82).

2.2.4.3. Plaquetopenia:

El CDC y los estudios revisados reportan asociación entre una plaquetopenia $< 150\ 000$ cél/mm³ y la mortalidad por COVID-19 (10,34,82).

2.2.4.4. Proteína C reactiva alta:

El CDC y los estudios revisados reportan asociación entre una PCR >80mg/dl y >100mg/dl con la mortalidad por COVID-19 (34,57,79).

2.2.4.5. *PaO2/FiO2 baja:*

El CDC y los estudios revisados reportan asociación entre una PaO2/FiO2 200-100 y < 100 con mortalidad por COVID-19 (10–12,34,79,81).

2.2.4.6. *Dímero D alto:*

La guía de práctica clínica de ESSALUD refiere una asociación a mortalidad cuando los valores del dímero D se encuentran triplicados. Mientras que el CDC y los estudios revisados reportan asociación a mortalidad por COVID-19 cuando los valores de dímero D son >1ug/ml y >0.5 ug/ml (56,58,77,82).

2.2.4.7. *Deshidrogenasa láctica alta:*

La guía de práctica clínica de ESSALUD refiere que un DHL > 350 UI/L se encuentra asociado a mortalidad. Sin embargo el CDC y los estudios revisados reportan asociación a mortalidad cuando se presentan valores de DHL > 350 UI/L, > 450 UI/L y > 700 UI/L (2,10,25,56–58).

2.2.4.8. *Ferritina alta:*

El CDC y los estudios revisados reportan asociación a mortalidad cuando los valores de ferritina se encuentran >245,>400 ng/ml, > 750 ng/ml. y > 800 ng/ml (2,5,10,51,57,79,81,82).

Los valores de referencia considerados en esta cohorte fueron los hallados en los estudios revisados, con la finalidad de poder compararlos y así reconocer nuevos

parámetros, que de acuerdo a nuestra población se encuentran asociados a mortalidad por COVID-19.

2.2.5. COMPLICACIONES:

Las complicaciones por COVID-19 reportadas hasta el momento en los estudios revisados son el SDR (principal complicación que lleva a ventilación mecánica o hasta la muerte), lesión cardíaca, complicaciones tromboembólicas (embolismo pulmonar, accidente cerebrovascular), neurológicas (encefalopatía), infecciosas (sepsis, síndrome inflamatorio multisistémico y síndrome de choque tóxico) (21,38,83) e infecciones secundarias por patógenos nosocomiales tales como pseudomona auriginosa, escherichia coli, klebsiella pneumoniae, cándida albicans, aspergillus y otros (84).

A pesar de los pocos estudios encontrados sobre la asociación entre complicaciones y mortalidad por COVID-19, se identificaron al SDRA , hiperglucemia, lesión cardíaca, daño hepático, injuria renal aguda, coagulación intravascular diseminada y shock séptico (3,5,9,75,85).

2.2.6. MORTALIDAD:

En un análisis de casi 300.000 casos confirmados de COVID-19 notificados en los Estados Unidos, la tasa de mortalidad fue 12 veces mayor entre los pacientes con comorbilidades notificadas en comparación con aquellos sin ninguna (86). En el Perú, desde el 3 de enero del 2020 hasta el 13 de agosto del 2021, se registraron 197 102 muertes con una letalidad del 9.27%. Mientras que en el mismo periodo en Lima Metropolitana se registraron 80 548 fallecidos con una letalidad del 9.38% (72).

CAPÍTULO III

3. HIPÓTESIS, VARIABLES Y DEFINICIONES OPERACIONALES

3.1. HIPÓTESIS:

H0: No existen factores de riesgo epidemiológicos, clínicos y laboratoriales que se asocian a mortalidad en pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 en el Hospital Militar Central entre marzo y setiembre del 2020.

H1: Existen factores de riesgo epidemiológicos, clínicos y laboratoriales que se asocian a mortalidad en pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 en el Hospital Militar Central entre marzo y setiembre del 2020.

3.2 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES:

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	CATEGORÍAS	CRITERIOS DE MEDICIÓN DE CATEGORÍAS	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
Edad	Tiempo de vida de una persona desde el momento de su nacimiento	≥ 60 años 30 - 59 años 18 - 29 años (71)	Edad en años	Cualitativa	Nominal
Sexo	Género del paciente	Femenino: 0 Masculino: 1	Sexo indicado en la historia clínica	Cualitativa	Nominal
Diabetes mellitus	Se define por el ADA como una glucosa >126 mg/dl o una hemoglobina glicosilada $>6.5\%$ o una glucosa al azar >200 mg/dl.	Si: 0 No: 1	Antecedente de diabetes mellitus descrito en la historia clínica	Cualitativa	Nominal
Hipertensión arterial	Es una enfermedad vascular sistémica, inflamatoria y crónica; la cual se diagnostica cuando hay niveles de presión ≥ 140 mmHg / ≥ 90 mmHg persistentes.	Si: 0 No: 1	Antecedente de hipertensión arterial descrito en la historia clínica	Cualitativa	Nominal
Obesidad	Definida como índice de masa corporal [IMC] ≥ 30 .	Si: 0 No: 1	Antecedente de obesidad descrito en la historia clínica	Cualitativa	Nominal
Enfermedad Renal crónica	Se define como la presencia durante al menos 3 meses con un filtrado glomerular menor de 60 ml/min en 1.73m ² o con	Si: 0 No: 1	Antecedente de enfermedad renal crónica descrito en la historia clínica	Cualitativa	Nominal

	presencia de lesión renal.				
Hipotiroidismo	Se define como niveles bajos de hormona tiroidea con etiología y manifestaciones variadas.	Si: 0 No: 1	Antecedente de hipotiroidismo descrito en la historia clínica	Cualitativa	Nominal
Cáncer	Es desencadenado por una multiplicación rápida de células anormales producto de una división celular alterada, la cual puede afectar cualquier órgano	Si: 0 No: 1	Antecedente de cáncer descrito en la historia clínica	Cualitativa	Nominal
Ingreso a UCI	Paciente que requiere atención en UCI	Si: 0 No: 1	Ingreso a UCI indicado en la historia clínica	Cualitativa	Nominal
Tiempo de hospitalización (días)	Es el tiempo desde el ingreso de un paciente al hospital hasta el día de su alta.	No aplica	Tiempo en días	Cuantitativa	Discreta
Tiempo de enfermedad (días)	Es el tiempo desde el inicio de los síntomas de los pacientes con alguna enfermedad hasta el día que acude al centro hospitalario.	No aplica	Tiempo en días	Cuantitativa	Discreta
Fiebre	Se definió como una temperatura axilar de al menos 37.5°C	Si: 0 No: 1	Signo descrito en la historia clínica	Cualitativa	Nominal
Disnea	Es un síntoma subjetivo de malestar respiratorio	Si: 0 No: 1	Síntoma descrito en la historia clínica	Cualitativa	Nominal

Odinofagia	Dolor experimentado al tragar	Si: 0 No: 1	Síntoma descrito en la historia clínica	Cualitativa	Nominal
Tos seca	Tos que no produce flemas ni mocos	Si: 0 No: 1	Síntoma descrito en la historia clínica	Cualitativa	Nominal
Diarrea	Frecuencia anormalmente aumentada de deposiciones blandas o acuosas	Si: 0 No: 1	Síntoma descrito en la historia clínica	Cualitativa	Nominal
Fatiga	Es la sensación subjetiva de cansancio caracterizado por falta de energía y motivación	Si: 0 No: 1	Síntoma descrito en la historia clínica	Cualitativa	Nominal
Taquipnea	Frecuencia respiratoria \geq 22rpm	Si: 0 No: 1	Signo descrito en la historia clínica	Cualitativa	Nominal
Saturación de oxígeno	Nivel de oxigenación de la sangre medido por el pulsioxímetro	Sat \leq 84% Sat 85%-89% Sat \geq 90% (56)	SpO2: %	Cualitativa	Ordinal
Leucocitosis	Es el aumento del número de leucocitos en sangre con valores $>10\ 000$ cél/mm ³	Si: 0 No: 1	Leucocitos: cél/mm ³	Cualitativa	Nominal
Linfopenia	Es el número reducido de linfocitos en sangre con valores <1000 cél/mm ³	Si: 0 No: 1	Linfocitos: cél/mm ³	Cualitativa	Nominal
Proteína C reactiva alta	Proteína plasmática circulante que tiene una elevación anormal. Considerado	Si: 0 No: 1	PCR: mg/ml	Cualitativa	Nominal

	marcador inflamatorio de COVID-19 cuando se encuentra >100 mg/ml				
Plaquetopenia	Reducción del número de trombocitos circulantes con valores <150000 cél/mm3	Si: 0 No: 1	Plaquetas: cél/mm3	Cualitativa	Nominal
Dímero D alto	Concentración elevada de dímero D, un marcador de la degradación de la fibrina tras un proceso de coagulación. Considerado marcador inflamatorio de COVID-19 cuando se encuentra >1ug/ml.	Si: 0 No: 1	Dímero D: ug/ml	Cualitativa	Nominal
PaO2/FiO2	Es un cociente que mide la oxigenación e indirectamente la lesión pulmonar	>300 300-200 200-100 <100 (87)	PaO2/FiO2: mmHg	Cualitativa	Ordinal
Ferritina	Es una proteína de la sangre que almacena, transporta y libera hierro.	No aplica	Ferritina: U/L	Cuantitativa	Discreta
DHL	Enzima catalizadora que se encuentra en muchos tejidos del cuerpo.	No aplica	DHL ng/ml	Cuantitativa	Discreta
Neumonía nosocomial	Se define como infección en el	Si: 0	Complicación de Neumonía	Cualitativa	Nominal

	parénquima pulmonar que se presenta luego de 48h horas del ingreso, siempre que se haya excluido un proceso infeccioso pulmonar presente o en periodo de incubación en el momento del ingreso	No: 1	nosocomial descrita en la historia clínica		
SDR	Es una forma de edema pulmonar no cardiogénica diagnosticada según la definición de Berlín	Si: 0 No: 1	Complicación de SDR descrita en la historia clínica	Cualitativa	Nominal
Lesión cardiaca	Presencia de niveles séricos de troponina I cardíaca por encima de 0.5 ug / L	Si: 0 No: 1	Complicación de lesión cardiaca descrita en la historia clínica	Cualitativa	Nominal
Injuria Renal Aguda	Es el deterioro de la función renal que produce elevación de urea y creatinina (>2 veces el valor inicial), así como una disminución del volumen urinario <0.5ml/kg/h en más de 12 horas	Si: 0 No: 1	Complicación de Injuria Renal Aguda descrita en la historia clínica	Cualitativa	Nominal
Shock séptico	Hipotensión persistente de origen infeccioso que, a pesar de	Si: 0 No: 1	Complicación de Shock séptico descrita en la historia clínica	Cualitativa	Nominal

	reanimación volumétrica, requiere vasopresores.				
Hiperglicemia	Se define como una glucosa plasmática en ayunas entre 100 y 125 mg/dl o una hemoglobina glicosilada entre 5.7% y 6.4%	Si: 0 No: 1	Complicación de hiperglicemia descrita en la historia clínica	Cualitativa	Nominal
Mortalidad	Según la OPS, la mortalidad se refiere al número de defunciones producidas en un lugar y un intervalo de tiempo	Si: 0 No: 1	Desenlace de la evolución descritos en la historia clínica	Cualitativa	Nominal

CAPÍTULO IV

4. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

4.1. DISEÑO:

La presente tesis es un estudio de cohorte observacional, analítico, retrospectivo y longitudinal.

4.2. ÁMBITO DE ESTUDIO:

El Hospital Militar Central denominado “Coronel Luis Arias Schreiber” fue inaugurado el 1 de diciembre de 1958 durante el gobierno del presidente Manuel Prado. Está catalogado como un hospital de categoría III-1.

El hospital cuenta con modernas instalaciones para consultorios externos, hospitalización, intervenciones quirúrgicas, cuidado de pacientes post operatorio y emergencia; así como unidad de cuidados intensivos polivalentes y coronarias. Tras la pandemia habilitaron una emergencia COVID-19, los pisos de hospitalización c23 y c33 para COVID-19, así como una unidad de cuidados intensivos COVID-19. Las áreas de hospitalización para COVID-19 contaban con un total de 20 camas.

4.3. POBLACIÓN Y MUESTRA:

a) Población:

La población total de hospitalizados con diagnóstico confirmado de COVID-19 del Hospital Militar Central entre los meses de marzo a setiembre del 2020 fue de 140 pacientes. De los cuales se consideró en la presente cohorte 84 pacientes; ya que se excluyeron 44 pacientes por no contar con valores de

ferritina, dímero D y DHL; así como 10 pacientes por no contar con pruebas confirmatorias y 2 pacientes por ser menores de 18 años.

4.3.1. Criterios de Inclusión:

- Pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19 por RT-PCR positivo de hisopado nasofaríngeo, detección de anticuerpos IgM de muestra sanguínea o prueba de antígenos positivos de hisopado nasal.
- Pacientes hospitalizados por con diagnóstico de COVID-19 entre marzo y setiembre del 2020.
- Pacientes mayores de 18 años.

4.3.2. Criterios de Exclusión

- Pacientes con datos incompletos en historias clínicas.
- Pacientes que continuaban hospitalizados luego de setiembre del 2020.

4.4. INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Se registró en una ficha de recolección de datos (ANEXO 1) las características clínicas, epidemiológicas y laboratoriales de las historias clínicas de los pacientes hospitalizados con COVID-19 del Hospital Militar Central entre los meses de marzo a setiembre del 2020. Esta ficha de recolección fue elaborada considerando como variables los descritos en la tabla de operacionalización de variables.

CAPÍTULO V

5. PROCEDIMIENTOS DE ANÁLISIS DE DATOS

5.1. PROCEDIMIENTO DE RECOJO DE DATOS

Con la autorización del acceso al área de archivos del Hospital Militar Central se revisaron las historias clínicas de los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión correspondientes a este estudio, aplicándose el instrumento ya registrado. Una vez recolectada la información se tabularon en Excel para seguidamente analizar los datos en el programa Stata SE 14 (StataCorp, Texas, EE. UU).

5.2. PROCESAMIENTO DE LOS DATOS

Tras ingresar la información a la base de datos, en el análisis descriptivo se presentaron las variables cualitativas por frecuencias absolutas y relativas, mientras que las variables numéricas se describieron por mediana y rango intercuartil debido a su distribución no simétrica analizada por Kolmogórov-Smirnov.

En este estudio se realizó análisis bivariado con el fin de identificar las variables a usarse en el análisis multivariado, para por este último análisis, poder reconocer las variables confusoras; y de tal manera lograr resultados más realistas y precisas. Es así que para el análisis bivariado se utilizó en las variables cualitativas chi cuadrado cuando menos del 20% de las celdas tenían frecuencias esperadas menores a 5 y en el caso contrario se usó Prueba exacta Fisher. Mientras que, para las variables numéricas no simétrica, se utilizó como prueba de hipótesis la prueba de Mann-Whitney. Y se consideró estadísticamente significativo a todo valor de $p < 0.05$.

Para explorar los factores de riesgo asociados a mortalidad y la fuerza de asociación de estas, se realizó el análisis por regresión logística de COX crudo a las variables que fueron estadísticamente significativas por el análisis bivariado. Mientras que a las variables que fueron significativamente estadísticas por el análisis de regresión logística de COX crudo, se realizó análisis ajustado con sus respectivos intervalos de confianza (IC) del 95%.

Finalmente se realizó el análisis de supervivencia por el método de Kaplan Meier.

5.3. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio fue evaluado y aprobado por el comité de ética de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Privada de Tacna y por el comité de investigación del Hospital Militar Central – Lima (número de registro: 1469). La información recolectada fue guardada con absoluta confidencialidad y de manera anónima y al ser un estudio retrospectivo no se solicitó consentimiento informado.

RESULTADOS

Tabla N°1

***FRECUENCIA DE CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS EN
PACIENTES CON COVID-19 DEL HOSPITAL MILITAR CENTRAL***

VARIABLES	FRECUENCIA (% / RIC)
Edad	
>60 años	52 (61.90%)
30-59 años	32 (38.10%)
18-29	0 (0.00%)
Sexo	
Hombre	58 (69.05%)
Mujer	26 (30.95%)
Comorbilidades	
Hipertensión arterial	26 (30.95%)
Obesidad	23 (27.38%)
Diabetes Mellitus tipo 2	14 (16.67%)
Hipotiroidismo	7 (8.34%)
Enfermedad renal crónica	7 (8.34%)
Cáncer	3 (3.57%)
2 o más comorbilidades	21 (25%)
Fallecidos	
Si	52 (61.90%)
No	32 (38.10%)
Ingreso a Unidad de cuidados intensivos	34 (40.47%)
Tiempo de hospitalización (días)*	4.5 (RIC=1-8)
Tiempo de enfermedad (días)*	8 (RIC=6.5-10)
Signos y Síntomas	
Disnea	66 (78.57%)
Fiebre	58 (69.05%)
Tos	57 (67.85%)
Odinofagia	13 (15.47%)
Diarrea	10 (11.90%)
Fatiga	4 (4.76%)
Taquipnea	80 (95.23%)
Saturación de O2	
≥ 90%	28 (33.34%)

85%-89%	26 (30.95%)
≤ 84%	30 (35.71%)

* Mediana y Rango intercuartil

En la tabla 1 se observa que el 61.9% de los pacientes tuvieron una edad > 60 años , el 38.10% tuvo una edad entre los 30 y 59 años y no hubo ningún paciente entre los 18 y 30 años; el sexo que predominó fue el masculino con un 69.5% ; entre las comorbilidades la hipertensión fue la más frecuente, ya que estuvo presente en un 30.95% de los pacientes con COVID-19, seguida por la obesidad con un 27.38% , diabetes mellitus con un 16.67%, hipotiroidismo 8.34%, enfermedad renal crónica 8.34% y cáncer con un 3.57%. Así también se identifica que de todos los pacientes incluidos en este estudio el 61.9% fallecieron y, el 40.47% ingresaron a UCI. El tiempo de enfermedad tuvo una mediana de 8 días (6.5-10) y el tiempo de hospitalización tuvo una mediana de 4.5 días (RIC:1-8). Por otro lado, entre los signos y síntomas se muestra que los más frecuentes fueron la disnea con un 78.57%, seguida por fiebre con un 69.05%, tos con un 67.85%, odinofagia con un 15.47%, diarrea con un 11.90% y fatiga con un 4.76%; entre los signos se evidenció que el 95.23% ingresó con una frecuencia respiratoria mayor a 22, mientras que el 35.71% de los pacientes ingresó con una saturación menor a 84%.

Tabla N°2***FRECUENCIA DE CARACTERÍSTICAS LABORATORIALES AL INGRESO EN
PACIENTES CON COVID-19 DEL HOSPITAL MILITAR CENTRAL***

VARIABLES	FRECUENCIA (% / RIC)
CARACTERÍSTICAS LABORATORIALES	
Leucocitos >10000 (cél/mm ³)	59 (70.24%)
Linfocitos <1000 (cél/mm ³)	49 (58.33%)
Plaquetas <150000 (cél/mm ³)	5 (5.95%)
Proteína C reactiva >100 (mg/L)	80 (95.23%)
Dímero D >1 (ug/ml)	59 (70.23%)
PaO ₂ /FiO ₂ >300	17 (20.24%)
PaO ₂ /FiO ₂ 300-200	22 (26.19%)
PaO ₂ /FiO ₂ 200-100	29 (34.52%)
PaO ₂ /FiO ₂ <100	16 (19.05%)
Deshidrogenasa láctica (>350U/L) *	723 (RIC=567-856.5)
Ferritina (>400 ng/ml) *	1148.5 (RIC=666.5-1551.5)

* Mediana y Rango intercuartil

En la tabla 2 se observa que el 70.24% de los pacientes presentaron leucocitosis (>10000 células/mm³), el 58.33% linfopenia (< 1000 células/mm³); el 5.95% plaquetopenia (< 150000 células/mm³), el 95.23% un PCR alto (>100 mg/L), el 70.23% un Dímero D alto (ug/ml) y el 34.52% una PaO₂/FiO₂ entre 200 y 100. Mientras que la DHL resultó con una mediana de 723 (RIC 567-856.5) U/L y la ferritina, con una mediana de 1148.5(RIC:666.5-1551.5) ng/ml.

Tabla N°3***FRECUENCIA DE COMPLICACIONES EN PACIENTES CON COVID-19 DEL
HOSPITAL MILITAR CENTRAL***

COMPLICACIONES	FRECUENCIA (%)
SDRA*	31 (36.91%)
2 o más complicaciones	30 (35.71%)
Hiperglicemia	16 (19.05%)
Shock séptico	16 (19.05%)
Injuria Renal Aguda	14 (16.67%)
Neumonía nosocomial	11 (13.09%)
Lesión cardíaca	3 (3.57%)

*SDR: síndrome de distrés respiratorio

En la tabla 3 se observa como complicaciones en pacientes con COVID-19 al SDRA con un 36.91%, seguido por la presencia de dos o más complicaciones con un 35.71%, hiperglicemia con un 19.05%, shock séptico con un 19.05%, injuria renal aguda con un 16.67%, neumonía nosocomial con un 13.09% y lesión cardíaca con un 3.57% de los pacientes.

Tabla N°4

ANÁLISIS BIVARIADO PARA EVALUAR LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS RELACIONADAS A MORTALIDAD EN PACIENTES CON COVID-19 DEL HOSPITAL MILITAR CENTRAL

VARIABLES	SOBREVIVIENTES N=32 (%)	FALLECIDOS N=52 (%)	VALOR p
Edad			0.402**
>60 años	18 (34.62)	34 (65.38)	
50-59 años	14 (43.75)	18 (56.25)	
Sexo			0.595**
Mujer	11 (42.31)	15 (57.69)	
Hombre	21 (36.21)	37 (63.79)	
Obesidad	2 (8.70)	21 (91.30)	0.001**
DM2	4 (28.57)	10 (71.43)	0.421**
HTA	7 (26.92)	19 (73.08)	0.158**
Hipotiroidismo	2 (28.57)	5 (71.43)	0.588†
Enfermedad renal crónica	2 (28.57)	5 (71.43)	0.458†
Cáncer	1 (33.33)	2 (66.67)	0.677†
2 o más comorbilidades	8 (38.10)	13 (61.90)	0.000**
Ingreso a UCI**	5 (14.71)	29 (85.29)	<0.000**
Tiempo de enfermedad (días)	10 (7-10)	7 (5-10)	0.188‡
Signos y Síntomas			
Disnea	24 (36.36)	42 (63.64)	0.531**
Fiebre	26 (44.83)	32 (55.17)	0.058**
Tos seca	21 (36.84)	36 (63.16)	0.731**
Odinofagia	5 (38.46)	8 (61.54)	0.976**
Diarrea	2 (50.00)	2 (50.00)	0.895**
Fatiga	29 (36.25)	51 (63.75)	0.633†
FR* >22	29 (36.25)	51 (63.75)	0.152†
SatO2			<0.001**
≥ 90%	20 (55.38)	8 (38.10)	
85%-89%	9 (34.62)	17 (65.38)	
≤ 84%	3 (10.00)	27 (90.00)	

** Chi2, †Exacta de Fisher, ‡ U-Mann Whitney

En la tabla 4 se observa que por el análisis bivariado las únicas características clínico-epidemiológicas más frecuentes en fallecidos estadísticamente significativos fueron la obesidad, la presencia de 2 o más comorbilidades, el ingreso a UCI y la diferencia de saturación. Debido a que estas variables tuvieron un valor $p < 0.05$.

Tabla N°5

**ANÁLISIS BIVARIADO PARA EVALUAR CARACTERÍSTICAS
LABORATORIALES RELACIONADAS A MORTALIDAD EN PACIENTES CON
COVID-19 DEL HOSPITAL MILITAR CENTRAL**

VARIABLES	SOBREVIVIENTES N=32 (%)	FALLECIDOS N=52 (%)	VALOR p
CARACTERÍSTICA			
S			
LABORATORIALES			
Leucocitos >10000 (cél/mm ³)	18 (30.51)	41 (69.49)	0.028**
Linfocitos <1000 (cél/mm ³)	13 (26.53)	36 (73.47)	0.010**
Plaquetas <150000 (cél/mm ³)	0	5 (100.0)	0.129 [†]
Proteína C reactiva >100 (mg/L)	32 (40.00)	48 (60.00)	0.108**
Dímero D >1 (ug/ml)	10 (16.95)	49 (83.05)	<0.000**
PaO₂/FiO₂			<0.001**
>300	14 (83.35)	2 (17.65)	
300-200	14 (63.64)	8 (36.36)	
200-100	2 (6.90)	27 (93.10)	
<100	2 (12.50)	14 (87.50)	
Deshidrogenasa láctica (>350U/L)	505 (366-690)	812 (717.5-920.5)	<0.001[‡]
Ferritina (>400 ng/ml)	678 (405-1511)	1260 (928.5 - 1625)	0.007 [‡]

**Chi2, [†]Exacta de Fisher, [‡]U-Mann Whitney

En la tabla 5 se muestra que, entre las características laboratoriales, las variables cualitativas que presentaron una mayor frecuencia estadísticamente significativa en fallecidos fueron la leucocitosis (valor p de 0.028 < a 00.5), la linfopenia (valor p de 0.010 < a 00.5), la PaO₂/FiO₂ (p de 0.001 < a 00.5), y el dímero D alto (valor p de 0.000 < a 00.5). Mientras que, entre las variables cuantitativas resultó que la DHL en

sobrevivientes tuvo una mediana de 505 (RIC:366-690) y en fallecidos tuvo una mediana de 812(RIC:717.5-920.5) U/L; la ferritina en sobrevivientes tuvo una mediana de 678 (405-1511) ug/L y en fallecidos tuvo una mediana de 1260(RIC:928.5-1625) ug/L; resultando en el análisis bivariado de DHL y ferritina un valor de $p < 0.001$ y 0.007 respectivamente, siendo consideradas estadísticamente significativas.

Tabla N°6

**ANÁLISIS BIVARIADO PARA EVALUAR COMPLICACIONES RELACIONADAS
A MORTALIDAD EN PACIENTES CON COVID-19 DEL HOSPITAL MILITAR
CENTRAL**

VARIABLES	SOBREVIVIENTES N=32 (%)	FALLECIDOS N=52 (%)	VALOR p
COMPLICACIONES			
Neumonía nosocomial	2 (18.18)	9 (81.82)	0.145**
Shock séptico	2 (12.50)	14 (87.50)	0.019**
SDRA*	2 (6.45)	29 (93.55)	0.000**
Injuria Renal Aguda	1 (7.14)	13 (92.86)	0.009**
Lesión cardíaca	2 (66.67)	1 (33.33)	0.555 [†]
Hiperglicemia	0	16 (100)	0.000**
2 o más complicaciones	3 (10.00)	27 (90.00)	0.000**

*SDR: síndrome de distrés respiratorio, **Chi2, [†]Exacta de Fisher, [‡]U-Mann Whitney

En la tabla 6 se observa que, entre las complicaciones estadísticamente significativas en pacientes fallecidos se encontraron el shock séptico (valor p de 0.000 < a 00.5), el SDRA (valor p de 0.000 < a 00.5), la lesión renal aguda (valor p de 0.009 < a 00.5), la hiperglicemia (valor p de 0.000 < a 00.5) y la presencia de dos o más complicaciones (valor p de 0.000 < a 00.5).

Tabla N°7

ANÁLISIS DE REGRESIÓN DE COX PARA EVALUAR FACTORES DE RIESGO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS ASOCIADOS A MORTALIDAD EN PACIENTES CON COVID-19

VARIABLES	cHR (95% IC)	VALOR p	aHR (95% IC)	VALOR p
CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS				
Edad ≥60 años	0.744 (0.41-1.32)	0.315		
Femenino	0.741 (0.40-1.37)	0.341		
Obesidad	0.582 (0.33-1.01)	0.057		
Diabetes mellitus tipo 2	0.694 (0.34-1.39)	0.306		
Hipertensión arterial	1.375 (0.73-2.57)	0.319		
2 o más comorbilidades	0.927 (0.48-1.75)	0.817		
SatO2				
≥ 90%	Ref.			
85%-89%	3.257 (1.40-7.58)	0.006	1.810(0.68-4.78)	0.231
≤ 84%	6.185(2.74-13.91)	0.000	2.973 (1.16-7.62)	0.023
Ingreso a UCI*	1.647 (0.94-2.86)	0.077		

*UCI: Unidad de cuidados intensivos,

En la tabla 7 se muestran los resultados del análisis por regresión logística de COX, realizadas a las variables que tuvieron significancia estadística por el análisis bivariado. Identificando de esta manera por el modelo crudo como factores clínico-epidemiológicos asociados a mortalidad a la saturación entre 85%-89% y saturación ≤ 84%. Sin embargo, al calcular la medida ajustada de asociación, solo se encontró como factor de riesgo clínico asociado a mortalidad a la saturación ≤ 84%. Ya que los pacientes que ingresaron con esta saturación, presentaron 2.973 veces mayor riesgo de morir que los pacientes que ingresaron con una saturación ≥ 90%. Mientras que las demás variables perdieron su significancia estadística.

Tabla N°8

**ANÁLISIS DE REGRESIÓN DE COX PARA EVALUAR FACTORES DE RIESGO
LABORATORIALES ASOCIADOS A MORTALIDAD EN PACIENTES CON
COVID-19**

VARIABLES	cHR (95% IC)	VALOR p	aHR (95% IC)	VALOR p
CARACTERÍSTICAS LABORATORIALES				
Leucocitos >10000 (cél/mm3)	1.222 (0.62-2.39)	0.559		
Linfocitos <1000 (cél/mm3)	0.805 (0.44-1.47)	0.482		
PO2/FiO2				
200-300	2.774(0.72- 10.58)	0.135	2.132 (0.50-9.02)	0.304
100-200	7.023(2.11- 23.28)	0.001	2.463 (0.63-9.59)	0.194
<100	7.897(2.23- 27.92)	0.001	2.965 (0.73-11.92)	0.126
Dímero D >1 (ug/ml)	7.410(2.30- 23.81)	0.001	2.797 (1.05-13.71)	0.042

En la tabla 8 se muestran los resultados del análisis por regresión logística de COX, realizadas a las variables que tuvieron significancia estadística por el análisis bivariado. Identificando de esta manera por el modelo crudo como factores laboratoriales asociados a mortalidad a una PO2/FiO2 de 200-100, PO2/FiO2 < 100 y un Dímero D >1ug/ml. Sin embargo, al calcular la medida ajustada de asociación, solo se encontró como factor de riesgo laboratorial asociado a mortalidad al Dímero D >1ug/ml. Ya que los pacientes que ingresaron con este dímero presentaron 2.797 veces mayor riesgo de morir que los pacientes que ingresaron con un Dímero \geq 1ug/ml. Mientras que las demás variables perdieron su significancia estadística.

Tabla N°9

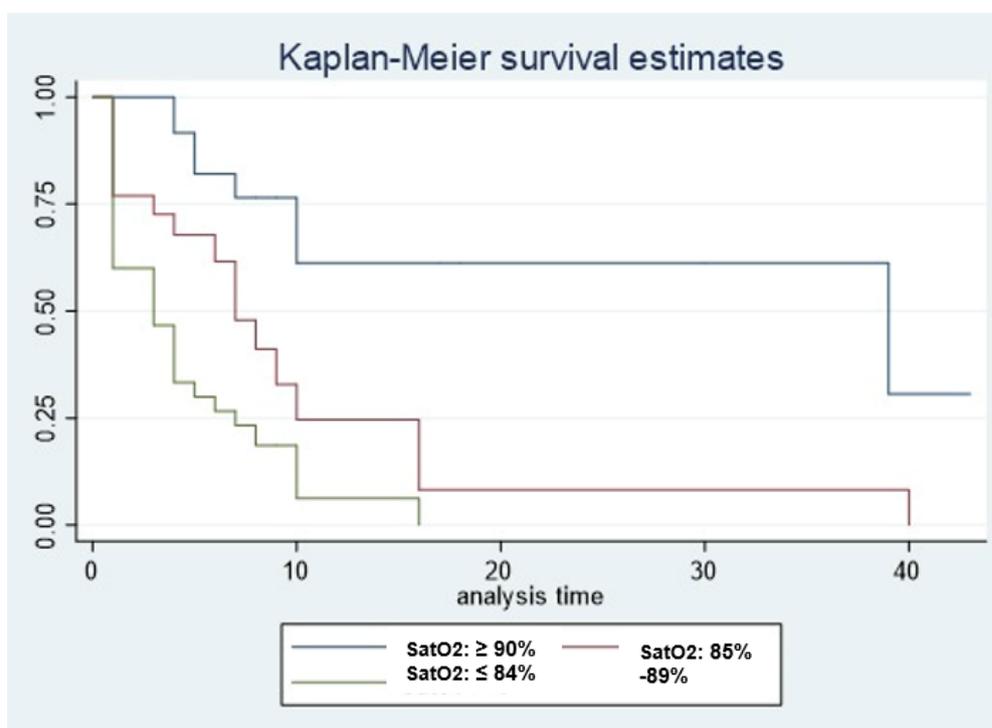
***ANÁLISIS DE REGRESIÓN DE COX PARA EVALUAR COMPLICACIONES
ASOCIADOS A MORTALIDAD EN PACIENTES CON COVID-19***

VARIABLES	cHR (95% IC)	VALOR p	aHR (95% IC)	VALOR p
COMPLICACIONES				
Shock	1.600(0.86-2.96)	0.136		
SDRA	1.954 (1.12-3.38)	0.017	0.962 (0.52-1.76)	0.900
Hiperglicemia	1.761 (0.97-3.18)	0.061		
NIH	0.933 (0.44-1.94)	0.855		
Injuria renal aguda	1.806 (0.95-3.40)	0.067		

* SDRA: Síndrome de distrés respiratorio, NIH: Neumonía Intrahospitalaria

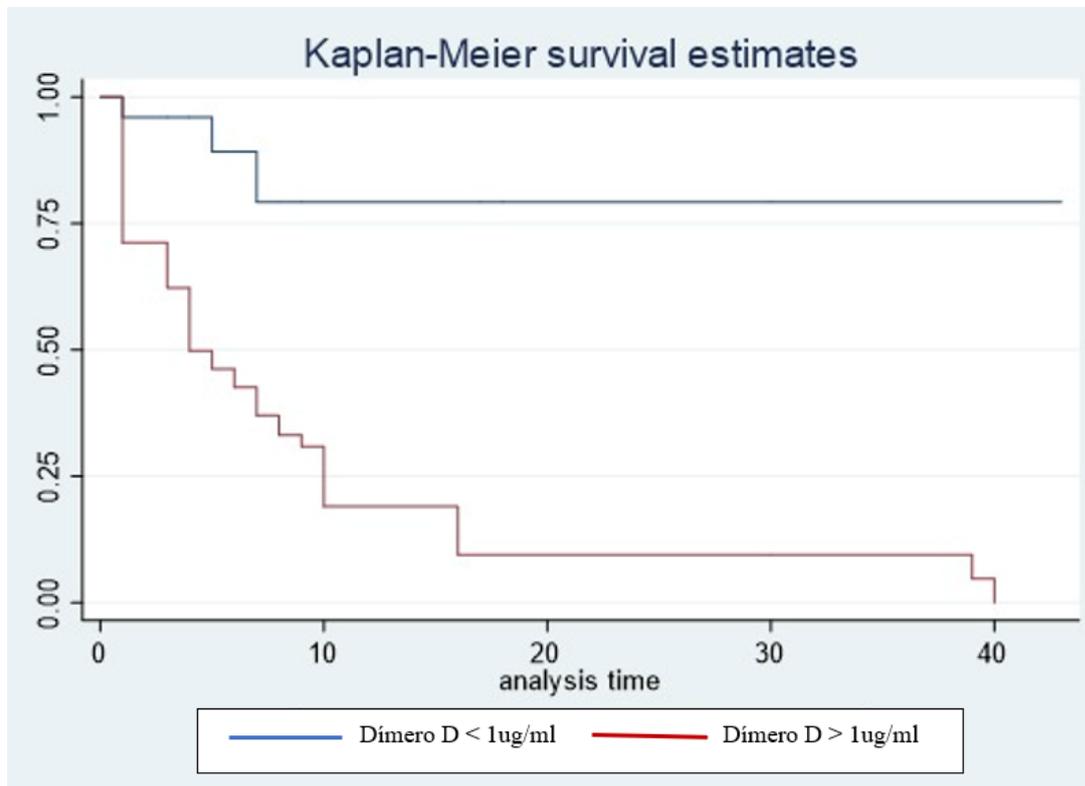
En la tabla 9 se muestran los resultados del análisis por regresión logística de COX, realizadas a las variables que tuvieron significancia estadística por el análisis bivariado. Identificando de esta manera por el modelo crudo como complicaciones asociadas a mortalidad el shock y el SDRA. Sin embargo, al calcular la medida ajustada de asociación no alcanzaron valores estadísticamente significativos (valor $p < 0.05$). Mientras que las demás variables perdieron su significancia estadística.

GRÁFICO N°1



En la figura 1 se observa la curva de supervivencia de Kaplan Meier, aplicada a las variables con asociación independiente de mortalidad halladas por el análisis de regresión ajustada. Se evidencia que los pacientes que ingresaron con una saturación de 85%-89% (líneas rojas) y $\leq 84\%$ (líneas verdes), en su primer día la supervivencia ya era tan solo del 70% y 60% respectivamente; mientras que a los 10 días la supervivencia era del 25% y 10% respectivamente. Diferencias muy importantes comparado con los pacientes que ingresaron con una saturación $\geq 90\%$ quienes en su primer día presentaban una supervivencia del 100% y a los 10 días del 60%.

GRÁFICO N°2



En la figura 2 se observa la curva de supervivencia de Kaplan Meier, aplicada al dímero D por su asociación independiente a mortalidad por COVID-19. Se evidencia que la supervivencia de los pacientes que ingresaron con el dímero D alto, en el primer día tan solo presentaban un 70% de supervivencia y a los 10 días un 20% de supervivencia; mientras que los pacientes con un dímero D normal tuvieron en el primer día una supervivencia del 95% al ingreso y a los 10 días tuvieron una supervivencia del 80%, observándose claramente la gran diferencia.

DISCUSIÓN

Discusión

En el presente estudio de cohorte se evidenció que las características epidemiológicas más frecuentes fueron el sexo masculino (69.05%); la edad > 60 años (61.9%) y entre las comorbilidades la hipertensión (30.95%), la obesidad (27.38%) y la diabetes mellitus (16.67%). Las características clínicas más frecuentes fueron disnea (78.57%), fiebre (69.85%) y tos (67.85%). Y la proporción de fallecidos de todos los pacientes incluidos en este estudio fue del 61.9%.

Se comparó la mortalidad de esta cohorte con los estudios de Ke Wang (2) y Lang Wang, ambos países del primer mundo, donde se evidenció una mortalidad del 14.2% y 19.2% respectivamente; resultados mucho menores que el de nuestro estudio. Lo cual se cree se deba a su mejor sistema sanitario, ya que cuentan con mayor equipamiento médico, mejor infraestructura, mayor número de personal de salud y protocolos actualizados. Además debemos tener en cuenta que las diferencias de mortalidad de nuestro estudio con la de otros países pueda deberse a que al inicio de la pandemia por COVID-19 el Perú solo contaba con 2 camas de UCI por cada 100 mil habitantes mientras que Estados Unidos contaba con 35 camas UCI por cada 100 mil habitantes (88). También se comparó la mortalidad de nuestro estudio con el estudio de Guzmán et al. en México (7) y de Martins et al. en Brasil (6) donde la mortalidad fue del 44.3% y 29.2% respectivamente, manteniéndose mayor nuestros resultados posiblemente por la poca población considerada en nuestro estudio, así como los diferentes periodos en los que se realizaron los estudios, ya que en el nuestro la población considerada fue del inicio de la pandemia mientras que de los estudios ya mencionados fue a finales del 2020, momento en el cual se conocía mejor el mecanismo fisiopatológico del COVID-19 y su manejo.

Los estudios peruanos de Fernando Mejía et al. (56) y Miguel Hueda et al. (58) reportan respectivamente una mortalidad del 49.59% en un Hospital MINSA y 32.9% en un Hospital ESSALUD. Las cuales comparado con nuestro estudio realizado en un Hospital de las FUERZAS ARMADAS denota que el hospital del MINSA tiene una mortalidad similar, y que el hospital de ESSALUD tiene una mortalidad menor al nuestro; lo cual probablemente se deba a que cada uno está adscrito a diferentes ministerios por lo cual los recursos de cada centro es diferente; ya que se encontró que a nivel nacional hasta noviembre del 2020 el número de camas UCI en los hospitales de las FFAA y PNP solo fue de 60 camas, mientras que el número de camas en los hospitales de ESSALUD y MINSA fueron respectivamente con 722 y 366 (89).

Al comparar las características de los pacientes hospitalizados con COVID-19 de nuestra cohorte con otros estudios se encontró que el sexo masculino en el estudio de Vences et al. (57) también fue el predominante con un 70.5%; sin embargo en el estudio de Wang et al (3) el sexo predominante fue el femenino con un 51%, se cree que esto último se deba a que el estudio mencionado incluía una mayor población y pacientes mayores de 60 años. En cuanto la edad se evidenció que en el estudio de Mejía et al.(56) la edad más frecuente en la que se presentó el COVID-19 fue > 60 años al igual que nuestro estudio, se cree que esto se deba a que los pacientes adultos mayores por su edad acuden con un mayor número de comorbilidades; así como con una inmunidad deteriorada por una posible disminución de la producción de interferón por los monocitos debido al envejecimiento, llevando así a una menor respuesta a la infección viral y haciendo a este grupo etario vulnerable (90). Así también se identificó que en el estudio de Athena et al.(4) al igual que nuestro estudio las comorbilidades más frecuentes en los pacientes hospitalizados por COVID-19 fueron hipertensión (62%) y la obesidad (52%), se cree que los pacientes con hipertensión tienen un receptor de ECA2 alterada que los

hace más susceptible a la infección por COVID-19, mientras que se cree que los pacientes obesos debido a la alteración inmunológica propia de esta enfermedad conlleva a una respuesta ineficiente a la infección viral (42,47).

En nuestro estudio el ingreso a UCI fue del 40.47% de los cuales el 85.29% fallecieron, estos resultados son mayores comparados con el estudio de EE.UU de Safiya Richardson (91) donde el ingreso a UCI fue del 14.2%; si bien en este estudio no se identificó la mortalidad de los pacientes que ingresaron a UCI en los estudios de Ferrando et al.(10) Y Grasselli et al. (11) se identificó respectivamente que el 31% y el 48.7% de los pacientes de UCI fallecieron; se cree que esta diferencia se deba que al inicio de la pandemia el Perú solo contara con 900 ventiladores , 700 intensivistas a nivel nacional y un número reducido de enfermeras especializadas, resultando de esta manera con un gran déficit en el manejo de pacientes críticos con COVID-19 que los llevó a la muerte (92).

En esta cohorte por el análisis bivariado se encontró que las características epidemiológicas con mayor frecuencia en fallecidos fueron la obesidad y la presencia de 2 o más comorbilidades; sin embargo, por el modelo crudo del análisis de regresión logística de COX perdieron su significancia estadística, al ser identificadas como variables confusoras.

También se encontró por análisis bivariado como características clínicas con mayor frecuencia en fallecidos a la saturación entre 85%-89% y $\leq 84\%$. Los cuales se mantuvieron asociados a mortalidad por el modelo crudo del análisis de regresión logística de COX. Sin embargo, por el modelo ajustado solo los pacientes que ingresaron con una saturación $\leq 84\%$ tuvieron una asociación independiente a mortalidad, ya que el riesgo de mortalidad fue 2.97 veces mayor que en pacientes con saturación $\geq 90\%$. Estos resultados fueron similares a los estudios de Hueda et al. (58) y Mejía et al. (56) , donde

obtuvieron como factores independientes asociados a mortalidad a una saturación del 89-84% con un HR 2.2, a una saturación 84-81% con un HR=2.54 y HR=4.44, y a una saturación <80 con un HR=4.07 y HR=7.74.

La asociación entre saturación baja y mortalidad se cree se deba a que fisiopatológicamente la hipoxemia causa vasoconstricción pulmonar hipóxica desregulada, formación de microtrombos intravasculares y aumento de las funciones citotóxicas de los neutrófilos promoviendo una hiperinflamación así como un aumento de permeabilidad vascular con la acumulación de células inflamatorias y liberación alta de citoquinas que incrementan aún más el daño pulmonar, con el consecuente edema pulmonar, pérdida tensoactiva y presión superpuesta, produciendo de esta manera un colapso alveolar, dejando pulmones sin ventilación configurándose así un círculo vicioso (43,93). Sin embargo, también debemos considerar que los valores de saturación con los que ingresaron estos pacientes fueron muy bajos motivo por el cual también podrían tener relación al acceso tardío a los centros de salud, así como la el retraso a la terapia oxigenatoria por su escasez en el Perú.

En cuanto a las características laboratoriales con mayor frecuencia en fallecidos por el análisis bivariado se encontró a la leucocitosis, la linfopenia, la PaO₂/FiO₂ bajo, el dímero D alto, la DHL alta y la ferritina alta. De los cuales solo mantuvieron su significancia estadística por el modelo crudo del análisis de regresión logística de COX la PO₂/FiO₂ de 200-100, < 100 y el Dímero D >1 ug/ml, ya que tenían respectivamente 7.0, 7.8 y 7.4 veces mayor riesgo de morir por COVID-19. Al comparar estos resultados con otros estudios, se evidenció que en el estudio peruano de Rodríguez Zúñiga et al. (34) y el estudio italiano de Pierachille Santus et al.(87) también hubo asociación a la PO₂/FiO₂ pero fue mucho menor, ya que en el primero una PO₂/FiO₂ <100 tuvo un

RRa=0.99 con un IC 95%=0.99-1.00 y un valor $p < 0.001$; mientras que en el segundo, una $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 200$ tuvo un HR=3.57 con un IC del 95%=2.20 a 5.77 y un valor $p < 0,0001$.

Mientras que los resultados de dímero D en este estudio, comparados con el estudio de Sridhar Chilimuri et al (79), Guzmán et al (7) y Rodríguez et al (34) muestran que estos presentaban un menor riesgo de muerte ya que tenían respectivamente un OR=3.16 (IC 95%=1.75–5.73, valor $p < 0,0001$), HR=1.02 (IC 95% =1.007–1.04, valor $p=0,005$) y RR=1.8 (IC 95%=1.5-2.0, valor $p < 0.001$). Sin embargo, por el análisis ajustado se encontró en nuestro estudio como único factor laboratorial asociado independientemente a mortalidad al dímero D, ya que presentaba un HR de 2.79 con un valor $p < 0.05$. Estos resultados contrastan con el estudio de China de Zhou. F et al (51) donde el OR fue de 18.4 (IC 95%=2.64–128.55, valor $p 0 \cdot 0033$). Se debe tener en cuenta que en este último estudio mencionado no se consideró como variable la trombopofilaxis.

La asociación del dímero D alto a la mortalidad se cree se deba a la respuesta inflamatoria directa del virus por medio de citocinas que contribuyen directamente con la rotura de placa, a la disfunción endotelial que aumenta la producción de trombina e indirectamente por una hipoxia que llevaría al aumento de la viscosidad causando así un trastorno de coagulación. (76) Como resultado se cree se forman microtrombos intravasculares por el desequilibrio procoagulante y fibrinolítica. (43) Lo cual tiene concordancia con un estudio reciente donde se hallaron por autopsia de pulmones depósitos de fibrina , daño alveolar difuso , engrosamiento de vasos y microtrombos ricos en complemento que terminan ocluyendo los capilares pulmonares y causando trombosis así como embolia pulmonar (94). Estos hallazgos resultan muy importantes para un mejor enfoque en la terapéutica. Por otro lado, según la curva de supervivencia de Kaplan Meier,

se debe tener en cuenta que un dímero D >1ug/ml al ingreso disminuye la supervivencia a un 70% mientras que a los diez días la supervivencia puede llegar a ser de un 20%; por lo cual resulta importante monitorear tempranamente los valores de Dímero D.

Las complicaciones con mayor frecuencia en pacientes fallecidos por el análisis bivariado fueron el shock séptico, el SDRA y la injuria renal aguda. De los cuales por el modelo crudo del análisis de regresión logística de COX solo se evidenció asociación a mortalidad cuando los pacientes presentaban shock séptico y SDRA, los cuales tenían respectivamente 1.600 y 1.954 veces mayor riesgo de morir. Resultados inferiores a los estudios de Guzmán et al (7) y Lang Wang (3) donde también estuvieron asociados a mortalidad pero con un mayor riesgo de mortalidad a el shock séptico (OR=5.8) y el SDRA (HR=29.33) (3,7). Sin embargo, por el modelo ajustado del análisis de regresión logística de COX estas variables no tuvieron asociación independiente a mortalidad.

Este estudio solo es extrapolable a la población del Hospital Militar Central ya que existen diferencias por ser un hospital de las FUERZAS ARMADAS con un grupo poblacional diferente y con una disponibilidad de recursos médicos diferente al resto de los hospitales; por estos factores se considera que estos resultados no son extrapolables a la población general. Entre nuestras limitaciones se encuentra la naturaleza retrospectiva de este estudio que no permitió la obtención completa de datos de todos los pacientes que ingresaron de marzo a setiembre motivo por el cual tuvieron que ser excluidos, así como la dificultad al acceso de las historias clínicas ya que muchas de ellas se encontraban en auditoría o retenidas por falta de pago.

Tras todo lo expuesto con anterioridad esta tesis aporta información de gran valor sobre la mortalidad en el Hospital Militar Central de Lima, ya que será punto de partida de otros estudios para lograr consolidar la información y poder crear scores predictores

de mortalidad que permitiría identificar tempranamente a los pacientes críticos, así como disminuir las defunciones en estos.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES:

1. Los pacientes de la presente cohorte fueron predominantemente masculinos, con una edad mayor de 60 años, entre quienes las comorbilidades fueron principalmente hipertensión, obesidad y diabetes. Los síntomas más frecuentes fueron la disnea seguida por fiebre y tos; el signo más frecuente fue la saturación $\leq 84\%$. En cuanto el tiempo de enfermedad tuvo una mediana de 8 días, el tiempo de hospitalización una mediana de 4.5 días y el ingreso a UCI fue del 40.47%. Las complicaciones más frecuentes fueron SDRA, sepsis e hiperglicemia
2. La frecuencia de mortalidad de los pacientes con COVID-19 del Hospital Militar Central fue del 61.9%.
3. Los factores de riesgo epidemiológicos de los pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 no tuvieron asociación independiente a mortalidad por el análisis multivariado.
4. El factor de riesgo clínico de los pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 que se encontró asociada independientemente a mortalidad por el análisis multivariado fue una saturación $\leq 84\%$.
5. El factor de riesgo laboratorial de los pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 que se encontró asociada independientemente a mortalidad por el análisis multivariado fue un Dímero D >1 ug/ml.
6. Las complicaciones de los pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 no tuvieron asociación independientemente a mortalidad por el análisis multivariado.

RECOMENDACIONES

RECOMENDACIONES

- Realizar control temprano y seriado de Dímero D, así como de saturación de O₂ para identificar los pacientes con riesgo de mortalidad.
- Dar a conocer a la población los signos de alarma, así como incrementar puntos de administración de oxígeno para evitar que pacientes acudan con saturaciones tan bajas a los hospitales y en consecuencia terminen en un desenlace fatal.
- Implementar infraestructura y equipamiento en UCI, así como estimular la especialización en medicina intensiva tanto a médicos como enfermeras para mejorar la calidad de atención y abastecer recursos médicos necesarios en UCI.
- Considerar para posteriores estudios el dímero D y saturación como variables cuantitativas para poder delimitar mejor los valores anormales que lleven a fallecimiento.
- Mejorar los formatos de historia clínica del Hospital Militar Central, de tal manera que pueda registrarse la información completa, para que posteriores estudios obtengan datos más completos y de esta manera incluyan una mayor población en su estudio.
- Estimular a que los profesionales de la salud realicen un completo y adecuado examen físico en los pacientes con diagnóstico de COVID-19.

ANEXO 01

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

INSTRUCCIONES: El llenado de las fichas de recolección de datos será en base a los registros de las historias clínicas de cada paciente; el llenado debe ser colocando un aspa (“x”) entre los paréntesis según los hallazgos o completando los espacios en blanco si fuera necesario.

I.FACTORES EPIDEMIOLÒGICOS			
Edad:	Sexo:	Tiempo de	Tiempo de hospitalización:
60 a más ()	Femenino ()	enfermedad: ____	____
30 a 59 ()	Masculino ()		
18 a 29 ()			

II.FACTORES CLÌNICOS:			
A. DATOS DE LA PRIMERA HISTORIA CLÌNICA			B. DIAGNÒSTICOS DE LA EVOLUCIÒN
Antecedentes patológicos	Síntomas:	Signos vitales:	Complicaciones:
Diabetes mellitus ()	Fiebre ()	Frecuencia respiratoria (FR):	Síndrome de distrés respiratorio (SDR) ()
Hipertensión ()	Disnea ()	≥22 rpm ()	Lesión cardíaca Aguda ()
Obesidad ()	Dolor de garganta ()	20-12 rpm ()	Injuria Renal Aguda ()
IAM ()	Tos seca ()	Saturación de oxígeno:	CID ()
Enfermedad Renal crónica ()	Fatiga ()	94%-91% ()	Shock séptico
Cáncer ()	Diarrea ()	90%-84% ()	DMO
Otros:_____	Vómitos ()	<84% ()	Hiperglicemia
	Otros_____		Otros:_____

ANEXO 02

Autor	Cinthia	Ke Wang (1)	Lang Wang(4)	Athena L. Hobbs(9)	Mariana Guzmán (15)	Paulo Ricardo Martins Filho (6)	Fernando Mejia 41(2)	Miguel Huada-Zavaleta, (16)	C. Ferrando (2)	Milton J.M. Rodriguez-Zuñiga	Sridhar Chhimuri(5)	ZhouF, Yu T(3)	Miguel ángeles vences (42)
País	Perú-Lima	China-Wuhan	China - Wuhan	EE. UU	México	Brasil	Perú-Lima	Perú-Tacna	España	Perú-Lima	Nueva York (NYC),	Wuhan, China	Perú-Lima
Año	2020	Abril 2020	Junio 2020	Enero 2021	Marzo 2021	Enero 2021	Agosto 2020	Mayo 2021	Octubre 2020	Diciembre 2020	Julio 2020	Enero 2020	Setiembre 2020
Frecuencia de mortalidad	61.9%	14.2%	19.2%	16%	44.3%	29.2%	65.8%	32.9%	31%	36.9%	43%	28.27%	46.4%
Ingreso a UCI	40.47%	-	-	35%	-	-	10.2%	13.4%	Fallecieron en UCI 31%	16.1	-	-	4.7%
Sexo	Hombres (69.05)	No hubo diferencias	Mujeres 51%	No hubo diferencias	Varones 62.2%	Hombres 60%	Hombres 65.31%	Hombres 74.1%	Hombres 66.82%	Hombres 70.5%	Hombres (63%)	Hombres 62%	Hombres 70.5%
Edad	>60 años en el 61.9%	-	71años	62 años	58.1 años	60 años	>60 años en el 49.59	61 años	64 años	55.8 años	63 años	56 años	61.2 años
Comorbilidades	Hipertensión (30.95%), obesidad (27.38%), diabetes mellitus (16.67%) e hipotiroidismo (8.34%)	-	Hipertensión (40.8%), diabetes (16.0%) y enfermedad cardiovascular (15.7%).	Hipertensión (62%) y obesos (52%)	Tabaquismo (41%), obesidad (40.8%), sobrepeso (38.7%) e hipertensión arterial (35.7%)	-	Obesidad (42.55%), diabetes mellitus (21.95%) e hipertensión arterial (21.68%)	Obesidad (31.6%), hipertensión (27.1%) y diabetes mellitus (24.5%)	-	Obesidad (25.4%) e hipertensión arterial (HTA 13.1%).	Hipertensión (60%) diabetes mellitus (47%), enfermedad cardiovascular (17%), enfermedad renal crónica (17%)	Hipertensión (30%), diabetes (19%) y la enfermedad coronaria (8%)	Hipertensión arterial (34.1%) y obesidad (25.9%)

Autor	Cinthia	Ke Wang (1)	Lang Wang (4)	Athena L. Hobbs (9)	Mariana Guzmán	Paulo martins filho (6)	Fernando Mejia 41(2)	Miguel Huéda-Zavaleta, (16)	C.Ferra ndo (2)	Milton J.M. Rodríguez-Zúñiga	Sridhar Chitimuri(5)	Zhou F, Yu T(3)	Miguel ángel vences (42)
Factores de riesgo laboratoriales asociados a mortalidad	Dímero D >1ug/ml (HR=2.797, IC=1.05-13.71, p=0.042)	-	-	-	Dímero D (HR=1.05, IC 95%=1.002-1.11, p=0.039)	-	-	DHL >720 U/L (HRa = 2.08, IC 95%=1.34-3.22)	-	-	Linfopenia (ORa=2.63, IC 95%=1.47-4.69) Dímero D >1000ng/ml (ORa=3.16, IC95%=1.75-5.73, p=<0.001)	Dímero D >1 ug/ml (ORa=18.4, IC95%=2.64-128.55, valor p 0.0033)	PaO2/FiO2 <100 (RRa=2.97, IC 95%=1.40-6.28) DHL >350 UI/L (RRa=2.16, IC 95%=1.77-2.64)
Factores de riesgo clínicos epidemiológicos asociados a mortalidad	Saturación <84% (HR=2.973, IC 95%=1.16-7.62, p=0.023)	-	Enfermedad cardiovascular (HR=1.86, IC 95%=1.06-3.26, p=0.031) y EPOC (HR=2.24, IC 95%=12.37-69.58, valor p=<0.001)	Edad (ORa=2.03, IC95%=1.56-2.69), sexo masculino (OR=2.44, IC del 4.59) y enfermedad cardiovascular (ORa=2.16, IC 95%=1.15-4.09)	-	Enfermedades infecciosas (OR: 4.31, IC del 95%: 1.39-13.39), renales (<80 HR=7.74) y Sat O2 (HRa = 2.54, IC 95%=1.27-5.27) y del corazón (OR: 2.00, IC del 95%: 1.31-3.04)	Edad >60(HR=1.9) SatO2 84-80% (HR=4.44) y Sat O2 (<80 HR=7.74)	SatO2 de 89% a 85% (HRa = 2.20, IC 95%=1.07-4.51), Sat O2 84% a 81% (HRa = 2.54, IC 95%=1.14-5.70) y Sat O2 <80% (HRa = 4.07, IC 95%=2.10-7.88)	-	HTA (RRa=1.68, IC 95%=1.09-2.56),	-	SatO2 <80% (RRa=2.38, IC 95%=1.88-3.01) VIH (RRa=1.8, 1.26-2.57) Cirrosis (RRa=3.33, IC 95%=1.64-6.8)	

BIBLIOGRAFÍA

1. Goldin CJ, Vázquez R, Polack FP, Alvarez-Paggi D. Identifying pathophysiological bases of disease in COVID-19. *Transl Med Commun* [Internet]. 2020 [citado 6 de octubre de 2020];5(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7506209/>
2. Wang K, Zhang Z, et al. 15-day mortality and associated risk factors for hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: an ambispective observational cohort study. *Intensive Care Med*. 23 de abril de 2020;1-3.
3. Wang L, He W, et al. Coronavirus disease 2019 in elderly patients: Characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. *J Infect*. junio de 2020;80(6):639-45.
4. Athena L. V. Hobbs¹, PharmD; Nicholas Turner², MD; Imad Ome. Risk Factors for Mortality and Progression to Severe COVID-19 Disease in the Southeast United States (US): A Report from the SEUS Study Group¹. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33427149/>
5. Shah C, Grando DJ, et al. Factors associated with increased mortality in hospitalized COVID-19 patients. *Ann Med Surg (Lond)*. 4 de noviembre de 2020;60:308-13.
6. Martins-Filho PR, Antunes de Souza Araújo A, et al. Factors Associated with Mortality among Hospitalized Patients with COVID-19: A Retrospective Cohort Study. *Am J Trop Med Hyg*. enero de 2021;104(1):103-5.
7. Guzmán MJM, Castillo-Gonzalez A, et al. Factors associated with increased mortality in critically ill COVID-19 patients in a Mexican public hospital: the other faces of health system oversaturation. 8 de marzo de 2021 [citado 31 de mayo de 2021]; Disponible en: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.03.04.21252084>
8. Islam MZ, Riaz BK, et al. Risk factors associated with morbidity and mortality outcomes of COVID-19 patients on the 28th day of the disease course: a retrospective cohort study in Bangladesh. *Epidemiol Infect* [Internet]. [citado 31 de mayo de 2021];148. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7653486/>
9. Muñoz-Rodríguez JR, Gómez-Romero FJ, et al. Characteristics and Risk Factors Associated With Mortality in a Multicenter Spanish Cohort of Patients With COVID-19 Pneumonia. *Arch Bronconeumol*. abril de 2021;57:34-41.
10. Ferrando C, Mellado-Artigas R, 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 multicéntrico. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. octubre de 2020;67(8):425-37.
11. Grasselli G, Greco M, et al. Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med*. 1 de octubre de 2020;180(10):1345.

12. Corradini E, Ventura P, et al. Clinical factors associated with death in 3044 COVID-19 patients managed in internal medicine wards in Italy: results from the SIMI-COVID-19 study of the Italian Society of Internal Medicine (SIMI). *Intern Emerg Med*. 24 de abril de 2021;1-11.
13. Yu F, Du L, Ojcius DM, Pan C, Jiang S. Measures for diagnosing and treating infections by a novel coronavirus responsible for a pneumonia outbreak originating in Wuhan, China. *Microbes Infect*. 2020;22(2):74-9.
14. OMS | Organización Mundial de la Salud [Internet]. [citado 27 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/>
15. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 07 de 2020;323(13):1239-42.
16. Padda I, Khehra N, Jaferi U, Parmar MS. The Neurological Complexities and Prognosis of COVID-19. *SN Compr Clin Med*. 29 de septiembre de 2020;1-12.
17. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [Internet]. [citado 30 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://covid19.who.int>
18. Peru: WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [Internet]. [citado 30 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://covid19.who.int>
19. . : REUNIS .: Repositorio Único Nacional de Información en Salud - Ministerio de Salud [Internet]. [citado 5 de enero de 2021]. Disponible en: <http://www.minsa.gob.pe/reunis/>
20. Tas J, van Gassel RJJ, Heines SJH, Mulder MMG, Heijnen NFL, Acampo-de Jong MJ, et al. Serial measurements in COVID-19-induced acute respiratory disease to unravel heterogeneity of the disease course: design of the Maastricht Intensive Care COVID cohort (MaastrICChT). *BMJ Open* [Internet]. 29 de septiembre de 2020 [citado 6 de octubre de 2020];10(9). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7526030/>
21. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. abril de 2020;34:101623.
22. Baj A, Novazzi F, Ferrante FD, Genoni A, Cassani G, Prestia M, et al. Introduction of SARS-COV-2 C.37 (WHO VOI lambda) from Peru to Italy. *Journal of Medical Virology* [Internet]. [citado 12 de agosto de 2021];n/a(n/a). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.27235>
23. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. mayo de 2020;8(5):475-81.

24. 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*. 28 de 2020;323(16):1574-81.
25. 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*. 2020;395(10223):507-13.
26. 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*. 17 de marzo de 2020;323(11):1061-9.
27. 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*. 2020;395(10223):497-506.
28. 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*. 28 de abril de 2020;323(16):1612-4.
29. Cheng VCC, Wong S-C, Chen JHK, Yip CCY, Chuang VWM, Tsang OTY, et al. Escalating infection control response to the rapidly evolving epidemiology of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) due to SARS-CoV-2 in Hong Kong. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2020;41(5):493-8.
30. Nishiga M, Wang DW, Han Y, Lewis DB, Wu JC. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol*. 20 de julio de 2020;1-16.
31. Datta PK, Liu F, Fischer T, Rappaport J, Qin X. SARS-CoV-2 pandemic and research gaps: Understanding SARS-CoV-2 interaction with the ACE2 receptor and implications for therapy. *Theranostics*. 2020;10(16):7448-64.
32. Zhao X-Y, Xu X-X, Yin H-S, Hu Q-M, Xiong T, Tang Y-Y, et al. Clinical characteristics of patients with 2019 coronavirus disease in a non-Wuhan area of Hubei Province, China: a retrospective study. *BMC Infect Dis [Internet]*. 29 de abril de 2020 [citado 1 de octubre de 2020];20. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7188494/>
33. Bridwell R, Long B, Gottlieb M. Neurologic complications of COVID-19. *Am J Emerg Med*. julio de 2020;38(7):1549.e3-1549.e7.
34. Rodríguez-Zúñiga MJM, Mendoza-Ticona A, 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 Médica Peruana*. octubre de 2020;37(4):437-46.
35. Wang Y, Wang L, Li X, Gong Z. Clinical Challenges in an Outbreak of COVID-19 in Wuhan, China: Concerns from Frontiers. *Curr Infect Dis Rep [Internet]*. 2020 [citado 1 de octubre de 2020];22(11). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7508676/>

36. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* junio de 2004;203(2):631-7.
37. Song G, Liang G, Liu W. Fungal Co-infections Associated with Global COVID-19 Pandemic: A Clinical and Diagnostic Perspective from China. *Mycopathologia.* 31 de julio de 2020;1-8.
38. Martins-Filho PR, Tavares CSS, Santos VS. Factors associated with mortality in patients with COVID-19. A quantitative evidence synthesis of clinical and laboratory data. *Eur J Intern Med.* junio de 2020;76:97-9.
39. Guía de Práctica Clínica: Manejo de COVID-19 [Internet]. Perú: ESSALUD; 2021 ene. Disponible en: http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/guias/GPC_COVID_19_Vers_corta_V2_Julio2021.pdf
40. Resolucion ministerial 040/2020 del 31 de enero del 2020 del MINSA .Protocolo para la atención de personas con sospechada o infección confirmada por coronavirus 2019-nCov [Internet]. [citado 5 de enero de 2021]. Disponible en: <https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/505246/resolucion-ministerial-040-2020-MINSA.PDF>
41. García Garmendia JL, Maroto Monserrat F. Interpretación de resultados estadísticos. *Med Intensiva.* 1 de agosto de 2018;42(6):370-9.
42. Michalakakis K, Ilias I. COVID-19 and hyperglycemia/diabetes. *World J Diabetes.* 15 de mayo de 2021;12(5):642-50.
43. Dhont S, Derom E, et al. The pathophysiology of ‘happy’ hypoxemia in COVID-19. *Respir Res* [Internet]. 2020 [citado 7 de mayo de 2021];21. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7385717/>
44. Sharma R, Agarwal M, et al. Clinical Characteristics and Differential Clinical Diagnosis of Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).* 30 de abril de 2020;55-70.
45. Suleyman G, Fadel RA, Malette KM, Hammond C, Abdulla H, Entz A, et al. Clinical Characteristics and Morbidity Associated With Coronavirus Disease 2019 in a Series of Patients in Metropolitan Detroit. *JAMA Netw Open* [Internet]. 16 de junio de 2020 [citado 1 de octubre de 2020];3(6). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7298606/>
46. KDIGO-2012-AKI-Guideline-English.pdf [Internet]. [citado 30 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-AKI-Guideline-English.pdf>
47. Shibata S, Arima H, et al. Hypertension and related diseases in the era of COVID-19: a report from the Japanese Society of Hypertension Task Force on COVID-19. *Hypertens Res.* 31 de julio de 2020;1-19.

48. Bardi T, Pintado V, et al. Nosocomial infections associated to COVID-19 in the intensive care unit: clinical characteristics and outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1 de marzo de 2021;40(3):495-502.
49. Hariyanto TI, Kurniawan A. Thyroid disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(5):1429-30.
50. Liu C, Zhao Y, Okwan-Duodu D, Basho R, Cui X. COVID-19 in cancer patients: risk, clinical features, and management. *Cancer Biol Med*. 15 de agosto de 2020;17(3):519-27.
51. Zhou F, Yu T, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62.
52. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 3 de marzo de 2020;1-3.
53. Zhang L, Yan X, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost*. junio de 2020;18(6):1324-9.
54. Xie J, Covassin N, et al. Association Between Hypoxemia and Mortality in Patients With COVID-19. *Mayo Clin Proc*. junio de 2020;95(6):1138-47.
55. Aggarwal A, Shrivastava A, Kumar A, Ali A. Clinical and Epidemiological Features of SARS-CoV-2 Patients in SARI Ward of a Tertiary Care Centre in New Delhi. *J Assoc Physicians India*. julio de 2020;68(7):19-26.
56. Mejía F. Características clínicas y factores asociados a mortalidad en pacientes adultos hospitalizados por COVID-19 en un hospital público de Lima. *SCIELO* [Internet]. [citado 23 de junio de 2021]; Disponible en: https://drive.google.com/file/d/1Iv6nPEPjzCzKEXBTSXSbSL9R_4p9-VAR/view?usp=embed_facebook&usp=embed_facebook
57. Vences MA, Ramos JJP, et al. Factores asociados a mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19: Cohorte prospectiva en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. 24 de septiembre de 2020 [citado 27 de junio de 2021]; Disponible en: <https://preprints.scielo.org/index.php/scielo/preprint/view/1241>
58. Hueda-Zavaleta M, Copaja-Corzo C, et al. Factores asociados a la muerte por COVID-19 en pacientes admitidos en un hospital público en Tacna, Perú. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública* [Internet]. 10 de junio de 2021 [citado 13 de junio de 2021];38(2). Disponible en: <https://rpmesp.ins.gob.pe/rpmesp/article/view/7158>
59. Perlman S. Another Decade, Another Coronavirus. *N Engl J Med*. 20 de febrero de 2020;382(8):760-2.

60. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 22 de 2020;395(10224):565-74.
61. Adhikari SP, Meng S, Wu Y-J, Mao Y-P, Ye R-X, Wang Q-Z, et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infect Dis Poverty* [Internet]. 17 de marzo de 2020 [citado 6 de octubre de 2020];9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7079521/>
62. Bar-On YM, Flamholz A, Phillips R, Milo R. SARS-CoV-2 (COVID-19) by the numbers. *eLife* [Internet]. [citado 7 de octubre de 2020];9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7224694/>
63. Xu X, Chen P, Wang J, Feng J, Zhou H, Li X, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci*. 2020;63(3):457-60.
64. Sáenz Morales OA, Rubio AM, et al. Coagulopatía en la infección por el virus SARS-CoV-2 (COVID-19): de los mecanismos fisiopatológicos al diagnóstico y tratamiento. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo* [Internet]. 12 de noviembre de 2020 [citado 7 de mayo de 2021]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7659516/>
65. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 16 de abril de 2020;181(2):271-280.e8.
66. Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol*. 6 de mayo de 2020;1-8.
67. Firestone MJ, Lorentz AJ, et al. First Identified Cases of SARS-CoV-2 Variant B.1.1.7 in Minnesota - December 2020-January 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 26 de febrero de 2021;70(8):278-9.
68. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*. mayo de 2020;39(5):405-7.
69. RM_240-2020-MINSA.pdf [Internet]. [citado 5 de enero de 2021]. Disponible en: https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/668361/RM_240-2020-MINSA.PDF
70. Langa LS, Sallent LV, Díez SR. Interpretación de las pruebas diagnósticas de la COVID-19. *FMC*. marzo de 2021;28(3):167-73.
71. CDC Perú. Reporte de exceso de mortalidad [Internet]. CDC MINSA. 2021 [citado 16 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/portalnuevo/informacion-publica/reporte-de-exceso-de-mortalidad/>

72. COVID-19 en el Perú - Ministerio del Salud [Internet]. [citado 17 de julio de 2021]. Disponible en: https://covid19.minsa.gob.pe/sala_situacional.asp
73. Li J, Huang DQ, et al. Epidemiology of COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis of Clinical Characteristics, Risk factors and Outcomes. *J Med Virol*. 13 de agosto de 2020;10.1002/jmv.26424.
74. CDC. Medical Conditions [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [citado 1 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>
75. Sheleme T, Bekele F, Ayela T. Clinical Presentation of Patients Infected with Coronavirus Disease 19: A Systematic Review. *Infect Dis (Auckl)* [Internet]. 10 de septiembre de 2020 [citado 30 de noviembre de 2020];13. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7495523/>
76. Rostami M, Mansouritorghabeh H. D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. *Expert Review of Hematology*. 1 de noviembre de 2020;13(11):1265-75.
77. Aristondo FM, Moyano AB, Álvarez PP. Recomendaciones clínicas para atención de pacientes con COVID-19. :28.
78. Du R-H, Liang L-R, 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 16 de junio de 2021];55(5). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7144257/>
79. Chilimuri S, Sun H, et al. Predictors of Mortality in Adults Admitted with COVID-19: Retrospective Cohort Study from New York City. *West J Emerg Med*. 8 de julio de 2020;21(4):779-84.
80. Scappaticcio L, Pitoia F, Esposito K, Piccardo A, Trimboli P. Impact of COVID-19 on the thyroid gland: an update. *Rev Endocr Metab Disord*. 25 de noviembre de 2020;1-13.
81. Alwafi H, Naser AY, et al. Predictors of Length of Hospital Stay, Mortality, and Outcomes Among Hospitalised COVID-19 Patients in Saudi Arabia: A Cross-Sectional Study. *J Multidiscip Healthc*. 15 de abril de 2021;14:839-52.
82. CDC. Healthcare Workers [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [citado 2 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html>
83. Morris SB. Case Series of Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults Associated with SARS-CoV-2 Infection — United Kingdom and United States, March–August 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2020 [citado 5 de diciembre de 2020];69. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6940e1.htm>

84. M B, R P, M C, M R, A M, L B, et al. Epidemiology of invasive pulmonary aspergillosis among COVID-19 intubated patients: a prospective study. *Clin Infect Dis* [Internet]. 28 de julio de 2020 [citado 5 de diciembre de 2020]; Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/32719848>
85. Shi S, Qin M, Yang B. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiac Injury-Reply. *JAMA cardiology*. 8 de julio de 2020;
86. 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*. 19 de junio de 2020;69(24):759-65.
87. Santus P, Radovanovic D, et al. Severity of respiratory failure at admission and in-hospital mortality in patients with COVID-19: a prospective observational multicentre study. *BMJ Open*. 10 de octubre de 2020;10(10):e043651.
88. Celis-Rodriguez E. Critical Care in Latin America: Current Situation. *Critical care clinics*. 1 de agosto de 2006;22:439-46, viii.
89. Aristondo DFM. ESSALUD frente al COVID-19. En. Disponible en: <https://alafarpe.org.pe/wp-content/uploads/WEBINAR-Buenas-practicas-ESSALUD.pdf>
90. Jing Y, Shaheen E, et al. Aging is associated with a numerical and functional decline in plasmacytoid dendritic cells, whereas myeloid dendritic cells are relatively unaltered in human peripheral blood. *Human Immunology*. 1 de octubre de 2009;70(10):777-84.
91. Richardson S, Hirsch JS, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 26 de mayo de 2020;323(20):2052-9.
92. SOPEMI. Unidades de Cuidados Intensivos necesitan 700 médicos | Sociedad Peruana de Medicina Intensiva [Internet]. [citado 13 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://sopemi.org.pe/?q=content/unidades-de-cuidados-intensivos-necesitan-700-m%C3%A9dicos>
93. Mejía F, Medina C, et al. Oxygen saturation as a predictor of mortality in hospitalized adult patients with COVID-19 in a public hospital in Lima, Peru. *PLoS One* [Internet]. 28 de diciembre de 2020 [citado 7 de mayo de 2021];15(12). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7769479/>
94. Tian S, Hu W, et al. Pulmonary Pathology of Early-Phase 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia in Two Patients With Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. mayo de 2020;15(5):700-4.