**Universidad Nacional Mayor de San Marcos**
**Universidad del Perú. Decana de América**
Facultad de Medicina
Escuela Profesional de Medicina Humana

# Evolución de los factores de riesgo para mortalidad por COVID-19 durante las dos olas pandémicas en adultos hospitalizados en Clínica Internacional - Lima, Perú

**TESIS**

Para optar el Título Profesional de Médico Cirujano

**AUTOR**

Victor Guillermo AYALA PAZOS

**ASESOR**

Dr. José Percy AMADO TINEO

Lima, Perú

2022




Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

**Referencia bibliográfica**

Ayala V. Evolución de los factores de riesgo para mortalidad por COVID-19 durante las dos olas pandémicas en adultos hospitalizados en Clínica Internacional - Lima, Perú [Tesis de pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Escuela Profesional de Medicina Humana; 2022.

## Metadatos complementarios

| | |
|---|---|
| **Datos de autor** | |
| Nombres y apellidos | Victor Guillermo Ayala Pazos |
| Tipo de documento de identidad | DNI |
| Número de documento de identidad | 71142552 |
| URL de ORCID | https://orcid.org/0000-0002-4892-2157 |
| **Datos de asesor** | |
| Nombres y apellidos | José Percy Amado Tineo |
| Tipo de documento de identidad | DNI |
| Número de documento de identidad | 16782907 |
| URL de ORCID | https://orcid.org/0000-0002-3286-4650 |
| **Datos del jurado** | |
| **Presidente del jurado** | |
| Nombres y apellidos | Pedro Gustavo ValenciaVásquez |
| Tipo de documento | DNI |
| Número de documento de identidad | 08003003 |
| **Miembro del jurado 1** | |
| Nombres y apellidos | Juan Octavio VillenaVizcarra |
| Tipo de documento | DNI |
| Número de documento de identidad | 07850676 |
| **Miembro del jurado 2** | |
| Nombres y apellidos | Sofía Del Carmen Gonzáles Collantes |
| Tipo de documento | DNI |
| Número de documento de identidad | 07205112 |
| **Datos de investigación** | |

| | |
|---|---|
| Línea de investigación | B.1.4.4. Enfermedades prevalentes (Tuberculosis, IRAs, Cólera, etc.) |
| Grupo de investigación | No aplica |
| Agencia de financiamiento | Sin financiamiento |
| Ubicación geográfica de la investigación | Edificio: Clínica Internacional - Lima<br>País: Perú<br>Departamento: Lima<br>Provincia: Lima<br>Distrito: Lima<br>Avenida: Inca Garcilaso de la Vega 1420<br>Latitud: -12.058586318948798<br>Longitud: -77.03825804593215 |
| Año o rango de años en que se realizó la investigación | Septiembre 2021 – Marzo 2022 |
| URL de disciplinas OCDE | Sistema respiratorio<br>https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.02.07<br>Enfermedades infecciosas<br>https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.03.08 |

**UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS FACULTAD DE MEDICINA**
**ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA**

# ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS EN MODALIDAD VIRTUAL PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

**Autorizado por R.D. Nº0608-D-FM-2020**

**1. FECHA DE LA SUSTENTACIÓN** : 26/04/2022

HORA INICIO : 21:40 hr.

HORA TÉRMINO : 22:48 hr.

UNMSM Firmado digitalmente por FERNANDEZ GIUSTI VDA DE PELLA Alicia Jesus FAU 20148092282 soft Motivo: Soy el autor del documento Fecha: 07.05.2022 18:29:52 -05:00

**2. MIEMBROS DEL JURADO**

| | | |
|---|---|---|
| PRESIDENTE | : | Dr. Pedro Gustavo Valencia Vásquez |
| MIEMBRO | : | Dr. Juan Octavio Villena Vizcarra |
| MIEMBRO | : | Dra. Sofía De Carmen González Collantes |
| ASESOR | : | Dr. José Percy Amado Tineo |

**3. DATOS DEL TESISTA**

| | | |
|---|---|---|
| APELLIDOS Y NOMBRES | : | Ayala Pazos Victor Guillermo |
| CÓDIGO | : | 14010005 |

TÍTULO DE LA TESIS:

**"EVOLUCIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO PARA MORTALIDAD POR COVID-19 DURANTE LAS DOS OLAS PANDÉMICAS EN ADULTOS HOSPITALIZADOS EN CLÍNICA INTERNACIONAL – LIMA, PERÚ"**

---

**Datos de la plataforma virtual institucional del acto de sustentación:**
https://us02web.zoom.us/j/86010558073?pwd=OUxrQVBpOWFxMnhXdEk5enlZdlREUT09
**Grabación archivada en: Escuela Profesional de Medicina Humana**
https://us02web.zoom.us/rec/share/GfpSdUjGVn-tPgVmN0cepekAv77OMe1J2fnb5kmCeAPoj2Nf1iB0Dx6qXBHAf18Z.HJoIepjthmfzGvgq?startTime=1651026875000

## 4. RECOMENDACIONES

## 5. NOTA OBTENIDA : DIECIOCHO (18)

Escala de Calificación (R.R.N°01827-R-17) : **APROBADO CON MENCIÓN HONROSA**

## 6. PÚBLICO ASISTENTE :

| APELLIDOS Y NOMBRES | DNI |
|---|---|
| Anton Cortez Richard Alonso | 71414555 |
| Ayala Pazos Rita Florencia | 71142551 |
| Portal Ojeda Julinho Jair | 77074560 |
| Reto Ayala Vania Diana Noelia | 72247379 |
| Velasquez Sack Romina Valeria | 72867048 |

## 7. FIRMAS DE LOS MIEMBROS DEL JURADO

| |
|---|
|  **Firma** |
| Dr. Pedro Gustavo Valencia Vásquez<br>DNI 08003003 |
| **PRESIDENTE** |

| | |
|---|---|
|  **Firma** |  **Firma** |
| Dr. Juan Octavio Villena Vizcarra<br>DNI 07850676 | Dra. Sofía Del Carmen González Collantes<br>DNI 07205112 |
| **MIEMBRO** | **MIEMBRO** |

| |
|---|
|  **Firma** |
| Dr. José Percy Amado Tineo<br>DNI 16782907 |
| **ASESOR** |

UNMSM

Firmado digitalmente por DELGADO VASQUEZ Ana Estela FAU 20148092282 soft
Motivo: Soy el autor del documento
Fecha: 05.05.2022 22:47:24 -05:00

## DEDICATORIA

Este trabajo está dedicado en memoria de todos los pacientes que fallecieron por causa de la COVID-19, sobre todo al personal de salud que entregó su vida al servicio del prójimo, quienes junto con Daniel Alcides Carrión nos siguen iluminando en el ejercicio de la práctica profesional.

Así mismo a todos los docentes de la facultad de medicina, quienes nos estimulan a seguir la excelencia profesional.

## AGRADECIMIENTOS

A Dios por la gracia de la vida y las bendiciones recibidas a lo largo de ella.

A mis padres, padrinos y familiares por el apoyo a lo largo de la carrera y la guía moral, educativa y espiritual brindada con amor y entrega.

A mis hermanas por su comprensión apoyo emocional y cariño brindado toda la vida.

A mis abuelos por engreírme, quererme, darme autoestima y confiar en mis capacidades.

A mis profesores que formaron mi carácter, mi mente y espíritu tanto profesores de colegio como docentes universitarios que buscaron siempre incentivarme para realizar las actividades con calidad.

A mi asesor de tesis, por su tiempo, dedicación y consejos brindados para la elaboración de este trabajo.

A mis amigos y compañeros por brindarme su tiempo y la oportunidad de estar junto a ellos en el colegio, universidad, hospital, clínica u otro lugar.

A mi querida universidad, por ser la madre que alimenta nuestra mente y fortalece el alma.

A mi querida sede de internado: Clínica Internacional, por la oportunidad de formación y disposición brindada con todos sus internos.

# TABLA DE CONTENIDO

DEDICATORIA ..... 2
AGRADECIMIENTOS ..... 3
ÍNDICE DE TABLAS ..... 6
ÍNDICE DE GRÁFICOS ..... 7
RESUMEN ..... 8
ABSTRACT ..... 9
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN ..... 10
Descripción del problema ..... 10
Antecedentes ..... 11
Formulación de la pregunta de investigación ..... 12
Problema de investigación ..... 12
Importancia de la investigación ..... 12
Objetivos de investigación ..... 13
Objetivo general ..... 13
Objetivos específicos ..... 13
Finalidad ..... 13
Marco teórico ..... 13
Aspectos generales ..... 13
Factores de riesgo propuestos para mortalidad por COVID-19 ..... 14
Glosario de términos básicos ..... 18
Formulación de la hipótesis ..... 18
CAPÍTULO II: METODOS ..... 19
Diseño metodológico: Tipo de investigación ..... 19
Población, muestra ..... 19
Variables ..... 20
Definición operacional de variables ..... 22
Técnicas e instrumentos ..... 28
Procedimientos para recolección de información, métodos para el control y calidad de datos. ..... 28
Plan de análisis de datos ..... 28
Aspectos éticos ..... 28
CAPÍTULO III: RESULTADOS ..... 30
Descripción demográfica, clínica y laboratorial de la población ..... 30
Características demográficas ..... 30
Características clínicas ..... 31

Mortalidad y necesidad de UCI en pacientes hospitalizados por COVID-19 ..... 34
Descripción de factores de riesgo de mortalidad en adultos hospitalizados por COVID-19 ... 34
Descripción de factores de riesgo de necesidad de UCI en adultos hospitalizados por COVID-19 ..... 36
CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN ..... 40
Factores de riesgo de mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 ..... 40
Factores de riesgo de necesidad de UCI en pacientes hospitalizados por COVID-19 ..... 46
Mortalidad de pacientes hospitalizados por COVID-19 ..... 47
Limitaciones del estudio ..... 49
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENTACIONES ..... 51
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS ..... 52
ANEXOS ..... 58
ANEXO 1: PSI SCORE (ÍNDICE DE SEVERIDAD DE LA NEUMONÍA) (39) ..... 58
ANEXO 2: NEWS 2 SCORE (National early warning score 2) (41) ..... 59
ANEXO 3: APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN DE LA FACULTAD DE MEDICINA SAN FERNANDO ..... 60
ANEXO 4: RESOLUCIÓN DECANAL DE INSCRIPCIÓN DE PROYECTO DE TESIS ..... 61
ANEXO 5: APROBACIÓN DE LA CLÍNICA INTERNACIONAL ..... 62

# ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Características demográficas de los pacientes adultos con COVID-19 hospitalizados en una clínica privada durante las primeras dos olas pandémicas - Lima, Perú……..……30

Tabla 2: Características clínicas de los pacientes adultos con COVID-19 hospitalizados en una clínica privada durante las primeras dos olas pandémicas - Lima, Perú. ……..……32

Tabla 3: Características laboratoriales de los pacientes adultos con COVID-19 hospitalizados en una clínica privada durante las primeras dos olas pandémicas - Lima, Perú. ……..……33

Tabla 4: Scores predictores de mortalidad de los pacientes adultos con COVID-19 hospitalizados en una clínica privada durante las primeras dos olas pandémicas - Lima, Perú. ……..……34

Tabla 5: Descripción de los factores de riesgo para mortalidad en pacientes adultos con COVID-19 hospitalizados según ola pandémica en una clínica privada en Lima, Perú..35

Tabla 6: Descripción de los factores de riesgo para necesidad de UCI en pacientes adultos con COVID-19 hospitalizados según ola pandémica en una clínica privada en Lima, Perú. ……37

# ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Edad de fallecidos respecto de sobrevivientes en pacientes adultos con COVID-19 hospitalizados en una clínica privada durante la primera y segunda ola de contagios. Lima, Perú. ……..…30

Gráfico 2: Distribución de grupos etarios según sexo en pacientes adultos con COVID-19 hospitalizados en una clínica privada durante la primera y segunda ola de contagios. Lima, Perú……..…31

Gráfico 3: Estado nutricional según índice de masa corporal en pacientes adultos con COVID-19 hospitalizados en una clínica privada durante la primera y segunda ola de contagios. Lima, Perú. ……..…31

Gráfico 4: Puntaje de *Pulmonary Score Index* (PSI) al momento de la admisión de fallecidos respecto de sobrevivientes en pacientes adultos con COVID-19 hospitalizados en una clínica privada durante la primera y segunda ola de contagios. Lima, Perú…..36

Gráfico 5: Relación Neutrófilo-Linfocito a la admisión de pacientes que necesitaron UCI respecto de los que no necesitaron en pacientes adultos con COVID-19 hospitalizados en una clínica privada durante la primera y segunda ola de contagios. Lima, Perú…..38

Gráfico 6: Relación derivada- Neutrófilo-Linfocito a la admisión de pacientes que necesitaron UCI respecto de los que no necesitaron en pacientes adultos con COVID-19 hospitalizados en una clínica privada durante la primera y segunda ola de contagios. Lima, Perú. ……38

Gráfico 7: Puntaje de National early warning score 2 (NEWS2) a la admisión de pacientes que necesitaron UCI respecto de los que no necesitaron en pacientes adultos con COVID-19 hospitalizados en una clínica privada durante la primera y segunda ola de contagios. Lima, Perú. ……39

## RESUMEN

**Introducción:** La letalidad por COVID-19 en Perú fue 9.1%, la más alta en el mundo. El objetivo es describir la evolución de los factores de riesgo para mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 y necesidad de unidad de cuidados intensivos (UCI) durante las dos olas pandémicas en una clínica privada en Lima, Perú.

**Materiales y métodos:** Estudio descriptivo entre abril a septiembre de 2020 (primera ola) y enero a mayo de 2021 (segunda ola), de historias clínicas digitales. Se realizó muestreo aleatorio simple en cada ola. El estadístico Kolmogorov-Smirnov y el método gráfico fueron usados para determinar la distribución de la muestra. Se utilizó proporciones para las variables categóricas y mediana para variables continuas de distribución. Se utilizó las pruebas T de Student, U-Mann-Whitney, chi-cuadrada o exacta de Fisher, significancia estadística si $p<0.05$. Se usó los programas Microsoft Excel 2016 e IBM SPSS Statistics 27.0.

**Resultados:** Para la primera ola la muestra fue de 263 pacientes y para la segunda 235, la mediana de edad del total fue 51 y 49 años, mientras que de sexo masculino fueron 72.9% y 63.2% respectivamente. Las comorbilidades más frecuentes en general fueron obesidad, hipertensión y diabetes mellitus. La mortalidad fue de 7.7% y 6% en cada ola pandémica. La evolución de los factores de riesgo entre la primera y segunda ola fue la siguiente: mediana de edad de los fallecidos fue 64 y 62 años, $p<0.001$ y $p=0.034$ respectivamente. La mediana de SatO/fiO de los fallecidos fue 247 y 232, $p=0.001$ y $p<0.001$ respectivamente. La mediana de lactato deshidrogenasa (LDH) de los fallecidos fue 333U/L y 552U/L, $p=0.006$ y $p<0.001$ respectivamente. La mediana de puntaje Pneumonia Severity Index (PSI) de los fallecidos fue 84 y 75 puntos, $p<0.001$ y $p=0.005$ respectivamente.

**Conclusiones:** Los factores de riesgo con medianas estadísticamente significativas que fueron mayores entre los fallecidos respecto de los sobrevivientes tanto en primera como segunda ola fueron los valores de edad, SatO/fiO, LDH y PSI.



**Palabras clave:** COVID-19, Virus SRAS, factores de riesgo, mortalidad, cuidados críticos. (http://decs2020.bvsalud.org/)

## ABSTRACT

**Introduction**: The fatality from COVID-19 in Peru was 9.1%, the highest in the world. The objective is to describe the evolution of risk factors for mortality in patients hospitalized for COVID-19 and the need for an intensive care unit (ICU) during the two pandemic waves in a private clinic in Lima, Peru.

**Materials and methods**: Descriptive study between April to September 2020 (first wave) and January to May 2021 (second wave), of digital medical records. Simple random sampling was performed in each wave. The Kolmogorov-Smirnov statistic and the graphical method were used to determine the distribution of the sample. Proportions were used for categorical variables and median for continuous distribution variables. Student's t, Mann-Whitney U, chi-square or Fisher's exact tests were used, statistical significance if $p<0.05$. Microsoft Excel 2016 and IBM SPSS Statistics 27.0 programs were used.

**Results:** For the first wave the sample was 263 patients and for the second 235, the median age of the total was 51 and 49 years, while males were 72.9% and 63.2% respectively. The most frequent comorbidities in general were obesity, hypertension, and diabetes mellitus. Mortality was 7.7% and 6% in each pandemic wave. The evolution of the risk factors between the first and second waves was as follows: median age of the dead was 64 and 62 years, $p<0.001$ and $p=0.034$, respectively. The median SatO/fiO of the dead was 247 and 232, $p=0.001$ and $p<0.001$, respectively. The median lactate dehydrogenase (LDH) of the dead was 333U/L and 552U/L, $p=0.006$ and $p<0.001$, respectively. The median Pneumonia Severity Index (PSI) score of the deceased was 84 and 75 points, $p<0.001$ and $p=0.005$, respectively.

**Conclusions:** The risk factors with statistically significant medians that were higher among the dead compared to the survivors in both the first and second waves were the values of age, SatO/fiO, LDH and PSI.



**Key words:** COVID-19, SRAS Virus, Risk factors, Mortality, critical care (MeSH - Medical Subject Headings)

# CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

## Descripción del problema

Durante los dos primeros años de la pandemia por el virus Sars-CoV-2, causante de la Enfermedad de coronavirus 19 (Coronavirus Disease 2019: "COVID-19"), se ha acumulado más de 220 millones de infectados y más de 4.5 millones de muertos según el boletín epidemiológico de la Organización mundial de la Salud, siendo el continente americano el que presentó la mayor incidencia y mortalidad semanal: 172.4 casos nuevos por 100 000 habitantes y 2.5 muertes por 100 000 habitantes (1). Según el Centro de investigaciones de coronavirus de la Universidad Johns Hopkins para fines de 2021, el Perú era el país con mayor letalidad en COVID-19 en el mundo con 9.2%. La letalidad en Bolivia era 3.8%; en Chile, 2.3%; en Ecuador, 6.4%, Brasil 2.8%, México 7.6% y Estados Unidos de América 1.6% (2).

En América Latina se ha reportado, hasta febrero de 2022, las variantes alfa, gamma, delta, beta y ómicron del SARS-CoV-2. (1). Para agosto de 2021, fecha en la que iba acabando la segunda ola, el Centro Nacional de Epidemiología, prevención y control de enfermedades del Perú reportaba más de 2 millones de casos y cerca de 200 mil fallecidos por esta infección, con una letalidad de 9.2% (3). La infección por la COVID-19 ha afectado a todas las regiones del país y a todos los grupos etarios, distinguiéndose claramente dos olas de contagio a nivel nacional, en Lima Metropolitana la primera ola de contagios se produjo de abril a septiembre de 2020 y la segunda de enero a mayo de 2021 (3).

Diversas publicaciones abordan el tema de etiología, factores de riesgo, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y pronóstico. Las publicaciones sobre factores de riesgo para mortalidad por la COVID-19 han servido para el desarrollo de modelos predictores de ingreso a unidades de cuidados intensivos (UCI) y mortalidad tomando de base variables demográficas, enfermedades preexistentes, valores de laboratorio y signos vitales medidos en la admisión hospitalaria (4). Los factores de riesgo asociados durante la primera ola de contagios en Perú fueron adulto mayor, hipertensión arterial y obesidad (5).

Dado la repercusión en salud pública, es necesario investigaciones con datos propios sobre la pandemia. Este estudio es necesario y ético porque permite comprenderla, afrontarla y superarla. Sin embargo, hay pocos estudios que describan la evolución de los factores de riesgo de ingreso a UCI y mortalidad por la Covid-19 con población latinoamericana y peruana sobre todo en la segunda ola de contagios. Durante la primera ola de contagios la variante predominante en Perú fue Lambda y durante la segunda ola en Perú fue Delta (6). La variación de Sars-CoV-2 durante la primera y segunda ola de contagios pudo generar cambios en los factores de riesgo de mortalidad por COVID-19 en pacientes hospitalizados; de manera que nos interesa describir su evolución.

# Antecedentes

## Antecedentes internacionales

Se reportó el inició del brote de infección por Sars-CoV-2 en diciembre de 2019 en Wuhan, China. Posteriormente, en enero de 2020 se aisló este nuevo coronavirus, que inicialmente se llamó 2019-nCoV. En febrero de 2020 la Organización Mundial de la Salud denominó a la enfermedad causada por este virus como COVID-19 (7). Si bien Sars-CoV-2 es un nuevo coronavirus, otros coronavirus humanos como HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43 y HCoV-HKU1 ya eran conocidos y podían causar resfrío común; por su parte, Sars-CoV y MERS-Cov ya se conocía como más patogénicos por su compromiso sistémico (8). Se postula que la COVID-19 es una infección que emergió a partir de un hospedero animal, puesto que, Sars-CoV-2 comparte 96% de similitud con otro betacoronavirus presente en murciélagos (RaTG13). Además la secuencia de unión a receptor también comparte similitud con el coronavirus del pangolín de Malaya en 98.7% y con RaTG13 en 77.6% (9).

En los dos primeros años de pandemia, según el boletín epidemiológico de la Organización mundial de la Salud, América fue el continente con mayor incidencia y mortalidad semanal: 172.4 casos nuevos por 100 000 habitantes y 2.5 muertes por 100 000 habitantes (1).

Corrao et al describieron la mortalidad durante la primera ola de contagios (del 02 de marzo al 14 de junio de 2020) en países de Europa y América del norte. La mortalidad cruda por millón de personas-año fue 833 en Bélgica, 581 en Reino Unido, 580 en España, 568 en Italia, 358 en los Estados Unidos de América y 105 en Alemania. Cuando se ajustó por edad la mortalidad por millón de personas año fue 321 en Bélgica, 272 en Reino Unido, 246 en España, 195 en Italia, 209 en los Estados Unidos de América y 40 en Alemania. Así mismo el exceso de muertes para este período fue 1.27 en Bélgica, 1.37 en Reino Unido, 1.41 en España, 1.28 en Italia, 1.23 en los Estados Unidos de América y 1.04 en Alemania. Debemos considerar que el análisis de la mortalidad es complejo, por ello, los investigadores proponen que la mayor mortalidad bruta y ajustada en Bélgica se puede deber a que la definición operacional de esta variable fue más amplia en este país, a su vez, Bélgica no presenta demasiado exceso de muertes. Por su parte Reino Unido, España e Italia presentan menor mortalidad bruta y ajustada por edad, pero mayor exceso de muertes en el mismo período (10).

Kung et al describió la subestimación de la mortalidad por COVID-19 durante el 2020 y los comparó con el promedio de cinco años. Dentro de los 22 países analizados se incluyó a Sudamérica. Del total de exceso de muertes el porcentaje de decesos atribuido a COVID-19 fue el siguiente: Chile 80.4%, Brasil 88.2%, Ecuador 29.8%, Perú 37.5% y USA 62.4%. De los 22 países incluidos los que tuvieron más de doble de muertes semanas que su promedio histórico fueron Ecuador (497%) y Perú(304%) (11).

## Antecedentes nacionales

En el Perú el Centro Nacional de Epidemiología, prevención y control de enfermedades reportó más de 2 millones de casos y cerca de 200 mil fallecidos con esta infección, con una letalidad de 9.2% (3). La infección ha afectado a todas las regiones del país y a todos los grupos etarios. Se distingue claramente dos olas de contagio a

nivel nacional. En Lima Metropolitana la primera ola de contagios va de abril a septiembre de 2020 y la segunda de enero a mayo de 2021 (3).

Como lo describe Acosta et al., el 6 de marzo de 2020 se confirmó la primera infección por SARS-CoV-2 en el país. El 11 de marzo el presidente de la República del Perú declara el estado de emergencia sanitaria a nivel nacional el cual se ha ido prorrogando sucesivamente. El 19 de marzo de 2020 se reporta la primera muerte por COVID-19 (5).

En el Perú, el Instituto Nacional de Salud encargado de realizar el secuenciamiento genómico ha identificado variantes del virus SARS-CoV-2. En la 36 semana epidemiológica de 2021 de 119 muestras secuenciadas se identificó la variante delta en 54.64%, la gamma en 21.02%, la lambda en 19.33% y otros linajes. Desde la semana 25 se evidencia aumento en la proporción de variante delta y disminución progresiva de la proporción de la variante lambda. (12). Actualmente en la 6ta semana epidemiológica de 2022 se reporta 100% se secuenciamiento genómico correspondiente con la variante ómicron proporción que hasta diciembre de 2021 anteriormente la variable delta (13).

## Formulación de la pregunta de investigación

### Problema de investigación

¿Cuál ha sido la evolución de los factores de riesgo para mortalidad por COVID-19 durante las dos olas pandémicas en adultos hospitalizados en Clínica Internacional - Lima, Perú?

## Importancia de la investigación

Este trabajo es una prioridad en investigación en el país por la coyuntura de pandemia en la que nos encontramos. El conocimiento obtenido describe los factores de riesgo para ingreso a UCI y mortalidad por Covid-19 en primera y segunda ola de contagios. Dicha información se tomó de datos primarios de pacientes peruanos hospitalizados en un centro que cuenta con UCI, de manera que se contribuye con la investigación nacional. Los resultados serán de utilidad para la comunidad científica nacional que dispondrá de datos propios sobre los que se pueden construir hipótesis, además de disminuir la brecha respecto de países con mayor investigación.

# Objetivos de investigación

## Objetivo general

Describir la evolución de los factores de riesgo para mortalidad por la COVID-19 durante las dos olas pandémicas en adultos hospitalizados en Clínica Internacional - Lima, Perú entre abril a septiembre de 2020 y enero a mayo de 2021.

## Objetivos específicos

Describir las características demográficas, clínicas y laboratoriales de los pacientes adultos con COVID-19 hospitalizados en Clínica Internacional - Lima, Perú entre abril a septiembre de 2020 y enero a mayo de 2021, durante la primera y segunda ola de contagios.

Describir los factores de riesgo de mortalidad de Covid-19 en pacientes adultos con COVID-19 hospitalizados en Clínica Internacional - Lima, Perú entre abril a septiembre de 2020 y enero a mayo de 2021, durante la primera y segunda ola de contagios.

Describir los factores de riesgo de necesidad de UCI en pacientes adultos con COVID-19 hospitalizados en Clínica Internacional - Lima, Perú entre abril a septiembre de 2020 y enero a mayo de 2021, durante la primera y segunda ola de contagios.

# Finalidad

Esta tesis busca explorar y caracterizar los factores de riesgo en pacientes hospitalizados por COVID-19: valores de laboratorio, *clinical score*, antecedente patológico o variable sociodemográfica en pacientes peruanos; todo ello con una justificada evidencia científica. Otra finalidad es contribuir con la producción científica nacional.

# Marco teórico

## Aspectos generales

Los coronavirus son una familia de virus RNA monocatenarios positivos con patogenicidad en mamíferos y aves. Sars-CoV-2 pertenece a los betacoronavirus, los cuales a su vez, pertenecen al orden *Nidoviridae,* suborden *Coronavirineae,* familia *Coronoviridae* que a su vez tiene cuatro géneros: *deltacoronavirus, alphacoronavirus, gammacoronavirus y betacoronavirus* (8).

Para la infección son necesario dos pasos fundamentales la unión a receptor y la fusión de membranas. Los cuales están a cargo de la proteína S del virus. La diana del Sars-CoV-2 es la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA 2), que está distribuida en el cuerpo; por ejemplo, en neumocitos y enterocitos. Para ingresar a la célula la proteína S es escindida por una enzima proteolítica furina generando dos subunidades S1 y S2. S1 contiene el dominio de unión a receptor (RBD) que se une al dominio complementario en ECA 2. Por su parte S2 facilitará la fusión de membranas. (14).

El contagio principalmente es persona a persona con contacto cercano (menos de 20 metros) a partir de gotas respiratorias producidos al hablar, toser o estornudar. Los fómites son una vía probable pero no la principal. La transmisión vía aerosol tiene significancia incierta. Los infectados asintomáticos pueden contagiar la enfermedad. Se ha reportado también transmisión vertical (15).

El material genético puede ser detectable en secreción faríngea hasta 6 semanas luego del inicio de los síntomas, pero los cultivos pueden ser típicamente negativos 8 días después del inicio de síntomas y se postula que no ocurre transmisión luego de los 5 días de iniciado los síntomas (15).

Existe una abundante diversidad genómica; debido a mutaciones de la secuencia de codificación de la proteína S. La OMS ha detectado y categorizado las variantes con letras de alfabeto griego de alfa a ómicron y las clasifica en variantes de interés y variantes de preocupación (16).

La guía de tratamiento de COVID-19 del National Institutes of Health de los Estados Unidos de América recomienda como método diagnóstico la prueba molecular tomada del tracto respiratorio superior (nasofaríngeo, nasal u orofaríngeo). Desaconseja el uso de pruebas serológicas para diagnóstico o para evaluar inmunidad frente a SARS-CoV-2. Así mismo, establece el espectro clínico de la infección por SARS-CoV-2: asintomático, leve, moderado, severo y crítico. Asintomático es aquel que resulta positivo a la prueba molecular, pero no presenta síntomas. Enfermedad leve tiene alguno de los síntomas (fiebre, tos, dolor de garganta, malestar, cefalea, dolor muscular, nausea, vómito, diarrea o pérdida de gusto u olfato) pero no tiene falta de aire, disnea, o imágenes radiológicas de tórax patológicas. La enfermedad moderada tiene evidencia clínica o imagenológica de infección en tracto respiratorio bajo y saturación (Sat) de O2 ≥ 94% al aire libre y a nivel del mar; la enfermedad severa tiene Sat O2 < 94% al aire libre y a nivel del mar, PaO2/fiO2 < 300mmHg, frecuencia respiratoria > 30 ventilaciones por minuto o infiltrado pulmonar > 50%; y la enfermedad crítica presenta falla respiratoria, shock séptico o disfunción multiorgánica (17).

## Factores de riesgo propuestos para mortalidad por COVID-19

Diversos estudios han buscado los factores de riesgo para mortalidad en adultos con la COVID-19, el método más utilizado ha sido cohortes retrospectivas. Zhou et al reportaron que en Wuhan en enero del 2020 la comorbilidad más frecuente fue hipertensión, seguida de diabetes y enfermedad coronaria. El análisis multivariado de su estudio de cohortes retrospectivo arrojó como resultado los siguientes factores de riesgo para mortalidad: adulto mayor, alto puntaje SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) y dímero-D mayor de 1 µg/mL al momento de la admisión (7). En dicho estudio se recolectaron las siguientes variables: edad, sexo, antecedente de exposición,

fumador, comorbilidades (hipertensión, diabetes, enfermedad coronaria, EPOC, enfermedad renal, carcinoma y otros), frecuencia respiratoria ≥24 por minuto al ingreso, frecuencia de pulso ≥ 125 por minuto, presión sistólica <90mmHg, fiebre, tos, expectoración, mialgia, fatiga, diarrea, nauseas o vómitos, score SOFA, score qSOFA, score CURB-65 (0-1, 2, 3-5 puntos), estado de severidad de la enfermedad (general, severo y crítico), días previos con síntomas, recuento de glóbulos blancos x $10^9$ por L (<4, 4-10 y >10), recuento de linfocitos <0.8 x $10^9$ por L, hemoglobina, anemia, recuento de plaquetas <100 x $10^9$ por L, albúmina, ALT >40U/L, creatinina > 133 µmol/L, lactato deshidrogenasa > 245 U/L, creatina kinasa > 185U/L, tiempo de protrombina ≥ 16 s, dímero-D µg/mL (≤0.5, >0.5 - ≤ 1 y > 1), ferritina sérica > 300 µg/L, IL-6 pg/mL, procalcitonina ng/mL (<0.1, ≥0.1 - <0.5, ≥ 0.25 - <0.5 y ≥0.5), consolidación en imágenes, opacidad en vidrio deslustrado e infiltración pulmonar bilateral. Además se consideró el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el alta o muerte, antibioticoterapia, tratamiento antiviral, corticoesteroides, inmunoglobulinas, oxigenoterapia, ventilación mecánica no invasiva, ingreso a UCI, uso de oxigenación con membrana extracorpórea y complicaciones como sepsis, falla respiratoria, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), falla cardiaca, shock séptico, reinfección y neumonía asociada al ventilador (7).

Wang et al, mediante un estudio retrospectivo, caracterizaron al personal de salud de Wuhan China hospitalizados del 10 de enero al 24 de febrero de 2020 por COVID-19, ya sea con diagnóstico por RT-PCR o sospecha clínica. La comorbilidad más frecuente fue la hipertensión y los valores de laboratorio más frecuentemente alterados fueron leucopenia, linfopenia elevación de creatinina, LDH, ALT y AST. El recuento de plaquetas y dímero-D estuvieron en rango normal. Cabe destacar que de los 80 pacientes estudiados solo 1 murió (18).

Liu et al realizaron un estudio de cohortes en la universidad de Wuhan, se analizó 152 pacientes COVID-19 hospitalizados. Los factores de riesgo de mortalidad hallados por el análisis multivariado fueron PSI score (Pneumonia Severity Index) Odds ratio 1.068 (IC 95%: 1.007–1.134), neutrofilia Odds ratio 1.452 (IC 95%: 1.043–2.022) y expectoración Odds ratio 18.036 (IC 95%: 1.680–193.592). Así mismo este estudio determinó como escala con mayor área bajo la curva al test SMART-CORN (AUC = 96.1%; IC 95%: 91.5-100) con un punto de corte de 6 la sensibilidad es de 93.3% y la especificidad de 91.1% para predecir mortalidad hospitalaria (19).

Tang et al asociaron parámetros anormales en el perfil de coagulación con peor pronóstico en pacientes con COVID-19. Comparando fallecidos con sobrevivientes fue significativamente mayor el valor de dímero- D, productos de degradación de fibrina y tiempo de protombina que tuvieron al momento de admisión. Durante la evolución los valores de fibrinógeno y actividad de antitrombina fueron significativamente menores en fallecidos. Basados en los criterios de la Sociedad internacional de trombosis y hemostasia diagnosticaron coagulación intravascular diseminada (CID). 15 de los 21 fallecidos cumplieron criterios de CID (20).

Mahendra et al mediante el análisis multivariado de regresión COX identificaron factores independientes entre sí asociados a mortalidad, se identificó: SatO2/FiO2 < 400 (HR: 3.35; IC 95%: 2.631 – 4.264), edad > 50años (HR: 1.01; IC 95%: 1.00 – 1.02), duración de síntomas > 4 días (HR: 1.23; IC 95%: 1.18 – 1.28), ferritina sérica > 450 µg/L (HR: 1.01; IC 95%: 1.01 – 1.01), frecuencia respiratoria > 23 por minuto (HR: 1.08; IC 95%: 1.06 – 1.10), presencia de comorbilidades (diabetes, hipertensión y enfermedad renal crónica), no uso de remdesivir y relación neutrófilo linfocito > 7 (HR: 1.02; IC 95%: 1.01 – 1.03) (21).

Yang et al estudiaron biomarcadores de respuesta inflamatoria y estado inmune como la relación neutrófilo linfocito (RNL), la relación derivada neutrófilo linfocito (d-RNL que es la división del conteo de neutrófilos con la diferencia de leucocitos con neutrófilos), relación plaquetas linfocitos (RPL) y relación linfocitos monocitos (RLM). Demostrando el rol de RNL como biomarcador independiente para discernir entre COVID-19 severo de no severo en pacientes con COVID-19, con área bajo la curva de 0.841, especificidad 63.6% y sensibilidad de 88%. Para ser considerado severo se debía cumplir al menos una de las siguientes condiciones: disnea, frecuencia respiratoria ≥ 30 por minuto, saturación de oxígeno ≤ 93%, PaO2/FiO2 ≤ 300 mmHg. Con evolución clínica desfavorable se entiende para los no severos como ingreso a UCI o ventilación mecánica y para los severos, como muerte. Los biomarcadores RLM, RPL, d-RNL fueron significativamente mayores en pacientes severos que en no severos, pero su área bajo la curva en el análisis ROC fue menor que RNL (0.265, 0.784, 0.815 respectivamente). Los puntos de corte para RNL, d-NLR, y RPL fueron 3.3, 2.8 y 180 respectivamente. La edad y el PCR también tuvieron un área bajo la curva de 0.743 y 0.743 respectivamente y un punto de corte de 49.5 años y 20.3 mg/L respectivamente. De manera que el 46.1% de los pacientes con COVID-19 leve ≥ 49.5 años y RNL ≥ 3.3 tendrán una evolución desfavorable a COVID-19 severo en un promedio de 6.3 días. Dentro de las limitaciones de este estudio se menciona que se incluyeron 69 pacientes no severos y 24 severos y que la información se obtuvo de un solo centro de investigación (22).

Shimi et al realizaron un estudio de cohorte observacional ambispectivo en 64 pacientes hospitalizados con COVID-19 de julio a noviembre de 2020. Buscando proponer marcadores inflamatorios como factores de riesgo para mortalidad por COVID-19. En base a que los pacientes con COVID-19 severo manifiestan neutrofilia con linfopenia, es decir, elevada relación neutrófilos – linfocitos (RNL) y que la alfa-1-antipripsina (AAT), codificada por el gen SERPINA-1, es una antiproteasa liberada por el hígado encargada de inhibir a las proteasas provenientes de los neutrófilos activados; se decidió proponer como marcadores el aumento de la RNL y la elevada actividad de AAT. La mortalidad en el grupo donde aumentaba la RNL fue 51% y donde disminuía 21%, teniendo una mortalidad global de 41%, de manera que hubo diferencia significativa en la mortalidad, pero no se halló diferencia significativa en el nivel de proteína C reactiva (PCR), índice de sedimentación eritrocitaria en ambos grupos. Por su parte los niveles de AAT fueron en su mayoría bajos o normales, pese al evidente aumento de PCR (23) .

Rahim et al en un estudio observacional retrospectivo de 204 pacientes admitidos en UCI asociaron mortalidad de pacientes con COVID-19 severo en UCI con edad (>60años) y ventilación mecánica invasiva, mediante análisis multivariado determinaron odds ratio ajustado de 2.607 (95%IC:1.063 – 6.394) y 7.3 (95%IC: 2.667 – 20.143) respectivamente. No encontraron efecto de las comorbilidades (diabetes, hipertensión o EPOC) en la mortalidad de pacientes COVID-19 (24).

Pozzobon et al estudiaron prospectivamente el perfil hepático como predictor de mortalidad en COVID-19 hospitalizados en 26 centros en Brasil. La elevación de transaminasas al ingreso incrementa el riesgo de mortalidad en pacientes con COVID-19 severo (alto flujo de oxígeno o ventilación mecánica), ajustado por edad y género. Pacientes con ALT > 2 veces es valor normal (VN) al ingreso presentaron una mayor mortalidad mayor respecto de los pacientes con ALT < 2 veces el valor normal al ingreso (27.7 muertes en comparación con 11.3 muertes por 1 000 personas-año); resultado en el análisis COX HR = 2.92 (95%: 1.65-5.16). De igual forma la mortalidad de AST > 2

VN al ingreso fue mayor que AST < 2 VN (30.7 muertes comparado con 10.6 muertes por persona-año) con HR = 2.79 (95%: 1.63 – 4.79). Elevado INR tuvo un HR = 1.27 (95%: 1.01 – 1.61). El nivel de bilirrubinas no estuvo asociado estadísticamente con la mortalidad. (25).

El estudio de bases de datos secundario del Sistema de vigilancia del síndrome de distrés respiratorio agudo (ARDS-SS) del ministerio de salud de Brasil realizado por Takemoto et al sugiere factores asociados a mortalidad en pacientes gestantes y puérperas con COVID-19 severo. La regresión logística multivariada muestra que los principales factores de riesgo para muerte materna por COVID-19 fueron SDRA iniciado en el puerperio, obesidad, diabetes y enfermedad cardiovascular (26).

Olivas-Martínez et al en un estudio de cohortes prospectivo asociaron factores de riesgo de mortalidad en COVID-19 severo. En general se evidenciaron aumento de marcadores inflamatorios: leucocitosis, neutrofilia, relación neutrófilo-linfocito, PCR, dímero-D, ferritina, fibrinógeno, LDH. Mientras que PaO2/fiO2 estaba disminuido. Los factores de riesgo asociados a mortalidad fueron los siguientes: obesidad (≥ 30Kg/$m^2$) (RR: 1.62; IC 95%:1.14 – 2.32), diabetes (RR: 1.47; IC 95%:1.01 – 2.15) y NEWS score ≥ 7 puntos (RR: 2.44; IC 95%:1.18 – 5.03) (27).

Además de las variables demográficas, clínicas o laboratoriales de rutina existen otras variables independientes que pueden influir en sobrevivir o no a la COVID-19. Wôllmy et al analizaron, en base a otro estudio de cohortes prospectivo, el perfil de proteínas séricas de 33 pacientes con COVID-19 severo admitidos a UCI. Dicho perfil es un estudio de proteómica que usó espectrometría de masas. Las proteínas relacionadas a sobrevivencia fueron cistatina tipo 3 AHSG, fetuina b (FETUB), glicoproteína rica en histidina, cininógeno 1 (KNG1), inhibidores de inter-alfa-tripsina (ITIH)1 y 2. Las proteínas más abundantes dentro de los que no sobrevivieron fueron inhibidores de inter-alfa-tripsina 3 (ITIH 3), inhibidores de inter-alfa-tripsina 4 (ITIH 4), inhibidor de serina-proteasa 3 (SERPINA 3), IgA1, IgA2, fibronectina 1 (28).

La producción de citoquinas inflamatorias, como factor de necrosis tumoral (TNF), es importante en la patogénesis de COVID-19. Palacios et al estudiaron a ADAM17, TNF y sus receptores: TNFR1 y TNFR2. TNF se sintetiza como una proteína transmembrana (tmTNF) que es escindida por A desintegrina metaloproteasa 17 (ADAM17 también llamada TACE) en una proteína soluble (solTNF). Altos niveles de TNFR1 correlacionan con bajo nivel de PCR. TNFR1 y ADAM17 está asociados con mortalidad en COVID-19 severo (requirieron de UCI) (29).

Gadotti et al en un estudio de cohortes prospectivo evaluaron interleuquinas como factores de riesgo para mortalidad por COVID-19: Interferón gamma (IFN-γ), TNF-α, IL-4, IL-6 e IL-10. Entre los pacientes fallecidos se encontró un valor de IFN-γ = 323pg/mL (IQR: 166 – 570), entre los sobrevivientes se encontró un valor de IFN-γ = 208pg/mL (IQR: 155 – 392), con diferencia estadísticamente significativa. De manera que se concluyó que IFN-γ es un factor de riesgo independiente asociado a mortalidad por COVID-19 (30).

El estudio de Acosta et al realizado en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins caracterizó las manifestaciones clínicas de los pacientes con COVID-19 grave atendidos en dicho hospital durante la primera ola de contagios. Se detectó como factores de riesgo adulto mayor, hipertensión arterial y obesidad. Además, dentro de los hallazgos de laboratorio se encontró proteína C reactiva elevada y linfopenia y dentro de la presentación radiológica predominante se encontró el infiltrado pulmonar

intersticial bilateral (5). Por su parte Amado et al, en un estudio realizado en el hospital antes mencionado, mediante análisis multivariado determinó como factores de riesgo a la edad > 60 años, diabetes mellitus tipo 2, compromiso tomográfico > 75%, leucocitosis > 14mil, hipoalbuminemia < 4g/dL y lactato > 1.5 mmol/L (31).

Con todo lo antes mencionado los factores de riesgo para mortalidad por COVID-19 establecidos en la literatura y descritos en este trabajo fueron los siguientes: edad, comorbilidades (diabetes mellitus, hipertensión arterial y obesidad), SatO/fiO, hipoxemia, taquipnea, leucocitosis, neutrofilia, relación neutrófilo linfocito, hipoalbuminemia, transaminasas hepáticas, índice internacional normalizado (INR), lactato deshidrogenasa, ferritina, dímero – D, score PSI y score NEWS 2.

## Glosario de términos básicos

COVID-19: Coronavirus disease, es una enfermedad sistémica causada por el virus SARS-CoV-2 e identificada por primera vez en 2019 (32) .

Dímero D: Producto de degradación de la fibrina que se forma por la acción de la plasmina sobre la fibrina estabilizada por FXIII. En el laboratorio, se puede detectar en el plasma o en el suero de forma cuantitativa (ELISA) o semicuantitativa (floculación) (32).

Factores de riesgo: condición demográfica, clínica, laboratorial, tratamiento entre otras que aumenta la probabilidad de sufrir una enfermedad (33).

Fibrinógeno: Glucoproteína de elevado peso molecular, presente en el plasma y esencial para la coagulación sanguínea. Se convierte, por la acción de la trombina, en fibrina, en presencia de iones de calcio. Es de síntesis predominantemente hepática (32).

Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR): Procedimiento para producir millones de copias de un segmento corto de ADN mediante la repetición de ciclos con los siguientes pasos: 1) desnaturalización, 2) hibridación o apareamiento y 3) elongación. La RT-PCR es un procedimiento muy frecuente en los análisis genéticos moleculares y se usa para generar suficiente cantidad de ADN a fin de efectuar una prueba determinada (por ejemplo, amplificación de un alelo específico o cuantificación de repeticiones de trinucleótidos). También se llama RCP y reacción en cadena de la polimerasa (33).

Ola de contagio: periodo de acumulación de casos en el tiempo en un lugar determinado que al inicio aumenta de manera exponencial, llegan a un pico y luego descienden (32).

## Formulación de la hipótesis

Este estudio es descriptivo por lo que no es pertinente la formulación de una hipótesis. Se describió los factores de riesgo relacionados a variables sociodemográficas, funciones vitales, antecedentes patológicos y valores de laboratorio para mortalidad por Covid-19 por COVID-19 entre las dos olas pandémicas en adultos hospitalizados en Clínica Internacional - Lima, Perú de abril a septiembre de 2020 y enero a mayo de 2021.

# CAPÍTULO II: METODOS

## Diseño metodológico: Tipo de investigación

**Tipo y diseño de estudio**:

Es un estudio descriptivo cuantitativo.

Es descriptivo ya que, como sostiene Veiga et al, solo medimos la distribución, presencia o caracterizamos a una población sin establecer relaciones causales. Es cuantitativo, las variables cuantitativas obtienen valores numéricos (mediana y rango intercuartil) y las variables categóricas se representan en porcentajes. Es observacional, porque no se ha manipulado las variables. (34)

## Población, muestra

**Espacio y tiempo**: una clínica privada (Clínica internacional) en Lima Metropolitana. Pacientes hospitalizados de abril a septiembre de 2020 (primera ola) y de enero a mayo de 2021 (segunda ola).

**Área de estudio**: durante la pandemia por COVID-19 se designó la sede Lima de Clínica Internacional para la atención de pacientes con COVID-19. Esta sede se ubica en la Avenida Inca Garcilaso de la Vega 1420 Cercado de Lima, para marzo de 2020, inicio de la pandemia, se contaba con 8 camas UCI adultos y 70 camas de hospitalización adultos, a partir de mayo de 2020 se contó con 18 camas UCI adulto, 6 camas de cuidados intermedios (UCIN) adultos y 50 camas de hospitalización adultos. Para ello, el cuarto piso de hospitalización adulto fue transformado en UCI adulto y UCIN adulto. El registro de la historia clínica de los pacientes hospitalizados es manual, al alta se escanea la historia clínica. Desde 2018 se cuenta con un repositorio electrónico de historias clínicas, datos de laboratorio e imágenes de ayuda al diagnóstico de acceso electrónico.

**Unidad de análisis**: paciente COVID-19 hospitalizado.

**Población**: pacientes hospitalizados en una clínica privada por COVID-19 durante el periodo de estudio. En la primera ola se tuvo 1160 pacientes hospitalizados por COVID-19, la segunda ola la población fue de 718.

**Muestra y selección de datos**

Se realizó un muestreo aleatorio simple para cada ola pandémica en base a la relación de pacientes admitidos al área de estudio. El tamaño de muestra se calculó utilizando el aplicativo Epi Info™, de acceso público otorgado por el Centro para el control y la prevención de enfermedades (CDC) de los Estados Unidos de América (35).

Para el cálculo del tamaño de muestra se consideró una prevalencia de mortalidad del 35% en base a trabajos que han estimado la letalidad por COVID-19 en

pacientes hospitalizados, en Perú dicha prevalencia estuvo alrededor de 32 y 36% (36) (37) (38) .

Para la primera ola: a partir de la población de 1060 la muestra fue 263 (alfa= 0.05 y nivel de confianza de 95% y una prevalencia de mortalidad de 35%). Se seleccionaron aleatoriamente 263 pacientes en el programa SPSS 27.0.

Para la segunda ola: a partir de la población de 718 la muestra fue 235 (alfa= 0.05 y nivel de confianza de 95% y una prevalencia de mortalidad de 35%). Seleccionando aleatoriamente 235 pacientes en el programa SPSS 27.0.

**Criterios de inclusión:**

Mayor o igual a 18 años.

Hospitalizados entre de abril a septiembre de 2020 y de enero a mayo de 2021.

Infección de SARS-CoV-2 comprobada mediante análisis de reacción de cadena de polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) de hisopado faríngeo o nasal, procesados en el Instituto Nacional de Salud.

Clínica de COVID-19 acompañada de prueba antigénica o serológica positiva para COVID-19.

Clínica de COVID-19 acompañada de hallazgos tomográficos compatibles con COVID-19).

**Criterios de exclusión:**

Desenlace incierto, es decir, se desconoce si el paciente murió o fue dado de alta.

Historias clínicas con datos incompletos.

Retiro voluntario o traslado del paciente a otro nosocomio.

## Variables

Las variables dependientes fueron necesidad de UCI (necesitó cama UCI y no necesitó cama UCI) y desenlace (vivo o muerto).

Las variables independientes fueron las siguientes:

- Demográficas: edad, sexo.
- Clínicas: comorbilidades (especialmente DM2, HTA y obesidad), medicación previa para COVID-19 (corticoides, anticoagulantes, ivermectina, otros), IMC.
- Funciones vitales al ingreso: frecuencia respiratoria, frecuencia de pulso, saturación de oxígeno (SatO2), presión arterial, temperatura corporal.
- Laboratoriales: recuento de glóbulos blancos, linfocitos, la relación neutrófilo linfocito (RNL), la relación derivada neutrófilo linfocito (d-RNL), relación plaquetas linfocitos (RPL) y relación linfocitos monocitos (RLM), proteína C reactiva (PCR), hemoglobina, anemia, recuento de plaquetas, albúmina, TGO, TGP, creatinina, glucosa, lactato deshidrogenasa, creatina kinasa , , tiempo de protrombina, INR, fibrinógeno, dímero-D, ferritina sérica, procalcitonina, SatO2/FiO2 y PaO2/fiO2.
- Scores predictivos: PSI score, NEWS score.

**Score PSI (Pneumonia Severity Index)**

El Score PSI ha sido validado por Fine et al para evaluar el grado de severidad y riesgo de mortalidad de las neumonías adquiridas en la comunidad. Se utilizó una data de 38 039 pacientes adultos de 193 hospitales generales en Pennsylvania, de los cuales 2287 fueron enrolados porque cumplieron criterios de inclusión y exclusión (39). Según Yamazaki et al el Score PSI ≥ 4 está asociado a mortalidad en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática hospitalizados por neumonía con un odds ratio de 4.0 IC95: 1.48 – 10.7; cuando la data se ajustó por edad, género y comorbilidades el odd ratio fue 5.15 IC95: 1.48 – 17.8. El PSI ≥ 4 asociado a mortalidad tiene una sensibilidad 70.1 %, especificidad 33.3%, valor predictivo positivo 92.1, valor predictivo negativo 28.5 y área bajo la curva 0.736 IC95: 0.66 – 0.811 (40).

**Score NEWS 2 (National Early Warning Score)**

El score NEWS 2 desarrollado por The Royal College of Pshysicians inicialmente el 2012 y actualizado el 2017 buscó estandarizar la respuesta del sistema de salud frente a las enfermedades de curso abrupto por lo que ha sido ampliamente utilizado en emergencias (41). Myrstad et al validaron este score para predecir enfermedad severa por COVID-19. El score NEWS2 ≥ 6 a la admisión predijo enfermedad severa con una sensibilidad del 80%, especificidad de 84.3%, valor predictivo positivo de 60.0 IC95: 43.1–74.8, valor predictivo negativo 93.5 IC95: 83.8–97.5 y área bajo la curva 0.82 IC 95: 0.690 – 0.953 (42).

## Definición operacional de variables

| Variable | Definición operacional | Dimensión | Tipo de variable | Escala de variable | Valor final |
|---|---|---|---|---|---|
| Necesidad de cama UCI | Paciente requiere pase a UCI, según evaluación médica escrita en historia clínica, independientemente si logró o no conseguir la admisión a esta unidad | Unidimensional | Cualitativa dicotómica | Nominal | Necesita UCI o no |
| Desenlace | Condición del paciente al final de la atención médica o durante su evolución. | Condición al final de la atención médica | Cualitativa dicotómica | Nominal | Vivo o muerto |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Edad | Edad en años completos | Unidimensional | Cualitativa discreta | Razón | En años |
| Sexo | Condición orgánica biológica. | Unidimensional | Cualitativa dicotómica | Nominal | Masculino o femenino. |
| Comorbilidades | Enfermedad crónica preexistente autorreferida. | Unidimensional | Cualitativa dicotómica | Nominal | Sí o no |
| Hipertensión arterial | Enfermedad crónica preexistente autorreferida. | Unidimensional | Cualitativa dicotómica | Nominal | Sí o no |
| Diabetes mellitus | Enfermedad crónica preexistente autorreferida. | Unidimensional | Cualitativa dicotómica | Nominal | Sí o no |
| Insuficiencia cardíaca | Enfermedad crónica preexistente autorreferida. | Unidimensional | Cualitativa dicotómica | Nominal | Sí o no |
| Asma | Enfermedad crónica preexistente autorreferida. | Unidimensional | Cualitativa dicotómica | Nominal | Sí o no |
| Enfermedad renal crónica | Enfermedad crónica preexistente autorreferida. | Unidimensional | Cualitativa dicotómica | Nominal | Sí o no |
| Enfermedad hepática | Enfermedad crónica preexistente autorreferida. | Unidimensional | Cualitativa dicotómica | Nominal | Sí o no |
| Enfermedad cerebrovascular | Enfermedad crónica preexistente autorreferida. | Unidimensional | Cualitativa dicotómica | Nominal | Sí o no |
| Alteración de conciencia | Escala de Glasgow < 15 | Unidimensional | Cualitativa dicotómica | Nominal | Sí o no |
| Efusión pleural | Reportada en la primera tomografía | Unidimensional | Cualitativa dicotómica | Nominal | Sí o no |
| Índice de masa corporal (IMC) | División entre el peso y la talla al cuadrado obtenidos en la talla y peso de la historia clínica. | Unidimensional | Cuantitativa continua | Razón | Números decimales en $Kg/m^2$. |
| Saturación de O2 (SatO2) | Saturación de oxígeno en capilares periféricos registrada al ingreso. | Unidimensional | Cualitativa discreta | Razón | En porcentaje |
| SatO2/FiO2 | Relación entre saturación de oxígeno en capilares periféricos | Unidimensional | Cualitativa discreta | Razón | En números naturales |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | registrada y la fracción inspirada de O2 al ingreso. | | | | |
| PaO2/fiO2 | Relación entre presión arterial de oxígeno registrada y la fracción inspirada de O2 al ingreso, obtenida del análisis de gases arteriales del ingreso | Unidimensional | Cualitativa discreta | Razón | En números naturales |
| Frecuencia ventilatoria al ingreso | Número de ventilaciones por minuto que fue registrado al ingreso. | Unidimensional | Cualitativa discreta | Razón | En números naturales |
| Frecuencia de pulso al ingreso | Número de pulsaciones por minuto que fue registrado al ingreso. | Unidimensional | Cualitativa discreta | Razón | En números naturales |
| Presión arterial al ingreso | Fuerza impulsora del flujo de la sangre, registrada al ingreso. | Unidimensional | Cuantitativa discreta | Razón | Presión sistólica y diastólica en mmHg. |
| Temperatura | Temperatura registrada al ingreso, medida con termómetro digital | Unidimensional | Cuantitativa continua | Intervalo | En grados centígrados |
| Tratamiento de dudosa eficacia contra Covid-19 previo a adminisión | Fármacos administrados antes de la admisión hospitalaria autorreferido por el paciente y registrado en la historia en la reconciliación de medicamentos. | Unidimensional | Cualitativa dicotómica | Nominal | Sí: azitromicina, hidroxicloroquina, ivermectina, corticoides.<br>No: ningún medicamento o medicamentos indicados para otras patologías como HTA, DM. |
| Azitromicina | | Unidimensional | Cualitativa dicotómica | Nominal | Sí o no |
| Hidroxicloroquina | | Unidimensional | Cualitativa dicotómica | Nominal | Sí o no |
| Ivermectina | | Unidimensional | Cualitativa dicotómica | Nominal | Sí o no |
| Corticoides | | Unidimensional | Cualitativa dicotómica | Nominal | Sí o no |
| Recuento de glóbulos blancos x $10^9$ por L | Estado de laboratorial de leucocitos en sangre registrado en el hemograma de admisión. | Unidimensional | Cuantitativa continua | Razón | En cel/L |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Recuento de linfocitos x $10^9$ por L | Estado de laboratorial de linfocitos en sangre registrado en el hemograma de admisión. | Unidimensional | Cuantitativa continua | Razón | En cel/L |
| Recuento de plaquetas x $10^9$ por L | Estado de laboratorial de linfocitos en sangre registrado en el hemograma de admisión. | Unidimensional | Cuantitativa continua | Razón | En cel/L |
| Relación neutrófilo linfocito (RNL)>=3.3 | División entre conteo de neutrófilo y linfocitos registrados en el hemograma de admisión. | Unidimensional | Cuantitativa continua | Razón | En números decimales |
| Relación derivada neutrófilo linfocito (d-RNL)>=2.8 | División del conteo de neutrófilos con la diferencia entre leucocitos y neutrófilos registrados en el hemograma de admisión. | Unidimensional | Cuantitativa continua | Razón | En números decimales |
| Relación plaquetas linfocitos (RPL)>=180 | División entre conteo de plaquetas y linfocitos registrado en el hemograma de admisión. | Unidimensional | Cuantitativa continua | Razón | En números decimales |
| Relación linfocitos monocitos (RLM)>=2 | División entre conteo de linfocitos y monocitos | Unidimensional | Cuantitativa continua | Razón | En números decimales |
| Hemoglobina | Recuento de hemoglobina en sangre periférica | Unidimensional | Cuantitativa continua | Razón | Números decimales en mg/dL |
| Anemia | Déficit de hemoglobina. Hemoglobina < 13mg/dL en varones y <12mg/dL en mujeres | Unidimensional | Cualitativa dicotómica | Nominal | Sí o no. |
| Glucosa | Recuento de glucosa en sangre periférica | Unidimensional | Cuantitativa continua | Razón | En mg/dL |
| Albúmina | Recuento de albúmina en sangre periférica menor al punto de corte del laboratorio | Unidimensional | Cuantitativa continua | Razón | En mg/dL |
| ALT (TGP) | Estado de laboratorial de ALT en sangre, se toma de referencia valor de laboratorio. | Unidimensional | Cuantitativa continua | Razón | En U/L |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| AST (TGO) | Estado de laboratorial de AST en sangre, se toma de referencia valor de laboratorio. | Unidimensional | Cuantitativa continua | Razón | En U/L |
| Creatinina | Estado de laboratorial de creatinina en sangre, se toma de referencia valor de laboratorio. | Unidimensional | Cuantitativa continua | Razón | En mg/dL |
| Lactato deshidrogenasa (LDH) | Estado de laboratorial de LDH en sangre al ingreso. | Unidimensional | Cuantitativa continua | Razón | En U/L |
| Creatina kinasa (CPK) | Estado de laboratorial de CPK en sangre | Unidimensional | Cuantitativa continua | Razón | En U/L |
| Sodio serico | Sodio al ingreso mmol/L | Unidimensional | Cuantitativa continua | Razón | En mmol/L |
| Tiempo de protrombina | Estado de laboratorial de TP en sangre | Unidimensional | Cuantitativa discreta | Razón | En segundos |
| INR (ratio internacional normalizado) | Valor de estandarización de tiempo de protombina | Unidimensional | Cuantitativa continua | Razón | En números decimales |
| Bilirrubinas totales | Nivel de bilirrubina total | Unidimensional | Cuantitativa continua | Razón | En mg/dL |
| Fibrinógeno (mg/dL) | Recuento de fibrinógeno en sangre periférica | Unidimensional | Cuantitativa continua | Razón | En mg/dL |
| Proteína C reactiva (PCR)>20 mg/dL | Estado de laboratorial de PCR en sangre | Unidimensional | Cualitativa continua | Razón | En mg/L |
| Dímero-D> 1.5mg/L | Estado de laboratorial de D-D en sangre | Unidimensional | Cualitativa continua | Razón | En mg/L |
| Ferritina sérica elevada | Estado de laboratorial de ferritina en sangre | Unidimensional | Cualitativa continua | Razón | En ng/mL |
| Procalcitonina | Estado de laboratorial de procalcitonina en sangre | Unidimensional | Cualitativa continua | Razón | En ng/mL |

| Variable | Definición conceptual | Dimensión | Tipo de variable | Escala de variable | Valor final | Instrumento de medición |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Score PSI (Pneumonia Severity Index) | Escala creada para evaluar severidad de neumonía y recomendación de admisión. | Unidimensional | Cuantitativa discreta | ordinal | ≤ 50 Muy bajo riesgo → ambulatorio<br>50 - 70 Bajo riesgo → ambulatorio<br>71 – 90 Bajo riesgo → ambulatorio vs observación<br>91-130 Riesgo moderado → hospitalización<br>≥ 130 Riesgo alto → hospitalización. | Escala validada para establecer la severidad de pacientes con neumonía adquirida en la comunidad y para sugerir su destino ya sea ambulatorio, observación u hospitalización. Publicada en 1997 por Fine et al a partir de los datos de 38 mil pacientes de un estudio de cohortes de Medis Group (39).<br>En anexo 1 se puede observar la escala PSI. |
| | | | Cualitativa dicotómica | Nominal | No elevado ≤90<br>Elevado >90 | |
| Score NEWS 2 (National Early Warning Score) | Escala creada para detección temprana de deterioro clínico y potencialmente mayor nivel de cuidado | Unidimensional | Cuantitativa discreta | Ordinal | No elevado <7<br>Elevado >=7 | Escala validada para discriminar el riesgo de eventos adversos como paro cardiaco, ingreso urgente a terapia intensiva o muerte en 24 horas. Publicada en 2012 por Smith et al y actualizada el 2017 con el fin de tener una respuesta estandarizada a enfermedades agudas (41).<br>En anexo 2 se puede observar la escala NEWS 2. |

## Técnicas e instrumentos

Este trabajo de tesis ha utilizado la técnica de revisión de historias clínicas, disponibles en el repositorio electrónico de Clínica Internacional. Las variables que necesitaban medida fueron las siguientes: Score PSI (Pneumonia Severity Index) y Score NEWS 2 (National Early Warning Score) y los datos para estas mediciones se tomaron a partir de la historia clínica. Además, dichos *scores* se añaden dentro de los anexos.

# Procedimientos para recolección de información, métodos para el control y calidad de datos.

- Se solicitó los permisos correspondientes: aprobación del proyecto de tesis al Comité de Ética en Investigación de la facultad de Medicina San Fernando de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (Anexo 3), inscripción del proyecto de tesis a la Facultad de Medicina (Anexo 4), permiso a la Clínica Internacional para la aplicación del proyecto de la tesis (Anexo 5).
- Se obtuvo la lista de pacientes hospitalizados por la COVID-19 en la Clínica Internacional entre abril a septiembre de 2020 y enero a mayo de 2021
- Se realizó una selección aleatoria de la muestra utilizando SPSS.
- Los datos y variables fueron registrados y codificados en el programa Microsoft Excel 2016. (Anexo 6: Formato de recolección de datos)
- Se exportó la base de datos al programa IBM SPSS Statistics 27.0 para el análisis.

## Plan de análisis de datos

El estadístico Kolmogorov-Smirnov y el método gráfico fueron usados para determinar el tipo de distribución de la muestra. Las proporciones fueron utilizadas para las variables categóricas. La mediana con su respectivo rango intercuartil fueron utilizados para variables continuas de distribución no normal. La media con su respectiva desviación estándar para variables con distribución normal.

Las pruebas T de Student o U-Mann-Whitney (según distribución normal o no), chi-cuadrada y exacta de Fisher fueron usados para describir distribución de las variables independientes entre las categorías de las variables dependientes. Se determinó significancia estadística si $p<0.05$ Se utilizó el programa Microsoft Excel 2016 para digitar y codificar los datos y el programa IBM SPSS Statistics 27.0 versión de prueba para el análisis estadístico.

# Aspectos éticos

El presente trabajo de tesis siguió los principios de la bioética y de buenas prácticas de investigación. El protocolo concuerda con la Declaración de Helsinki: “El

propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos)" (43).

Se obtuvo las siguientes aprobaciones: Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Medicina San Fernando de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (Anexo 3), inscripción del proyecto de tesis a la Facultad de Medicina (Anexo 4) y permiso a la Clínica Internacional para la aplicación del proyecto de la tesis (Anexo 5).

Los principios en bioética que se consideraron fueron el de justicia y autonomía. La justicia, como principio bioético, indica tratar al paciente como corresponde y de igual forma, sin importar condiciones socioeconómicas; para ello fue necesario conocer a fondo las características de esta enfermedad. De manera que este estudio se torna relevante. La autonomía incluye respetar la autodeterminación y privacidad de los pacientes. Este es un estudio a partir de las historias clínicas, por lo que, las decisiones ya fueron tomadas y los efectos ya sucedieron; la institución donde se aplicó el estudio cuenta con un consentimiento informado para hospitalización y otro para actividades de docencia, dichos documentos figuran en las historias clínicas.

No se obtuvo consentimiento informado de los pacientes porque no se tuvo contacto directo con ello y sólo se revisó historias clínicas institucionales. Se respetó la privacidad de los pacientes porque los datos personales fueron codificados de forma en que no se pueda identificar al paciente y manejados únicamente por los investigadores.

# CAPÍTULO III: RESULTADOS

## Descripción demográfica, clínica y laboratorial de la población

### Características demográficas

**Edad**

Se consideró 273 pacientes en la primera ola y 250 pacientes en la segunda ola. El resumen las variables demográficas (edad y sexo) (Tabla1).

Tabla 1: Características demográficas de los pacientes adultos con COVID-19 hospitalizados en una clínica privada durante las primeras dos olas pandémicas - Lima, Perú

| | Primera ola (273) | Segunda ola (250) | p |
|---|---|---|---|
| Edad (RIQ*) | 51 (41- 63) | 49 (38 - 62) | 0.077[&] |
| Sexo | | | 0.017[#] |
| femenino | 74 (27.1%) | 92 (36.8%) | |
| masculino | 199(72.9%) | 158 (63.2%) | |
| IMC* | 28.3 (25.7 - 31.7) | 27.8 (25.5 - 31.2) | 0.459[&] |

* RIQ: rango intercuartílico Q3-Q1; # Prueba Chi cuadrado; & Prueba U de Mann Whitney; IMC: índice de masa corporal.

La mediana de edad en fallecidos fue superior al grupo que sobrevivió en ambas olas pandémicas (p<0.001 y p=0.034 respectivamente) (Gráfico 1), no hubo diferencia de edad entre las olas (p=0.077); la distribución de grupos etarios fue similar durante ambas olas (p=0.764) (Gráfico 2).

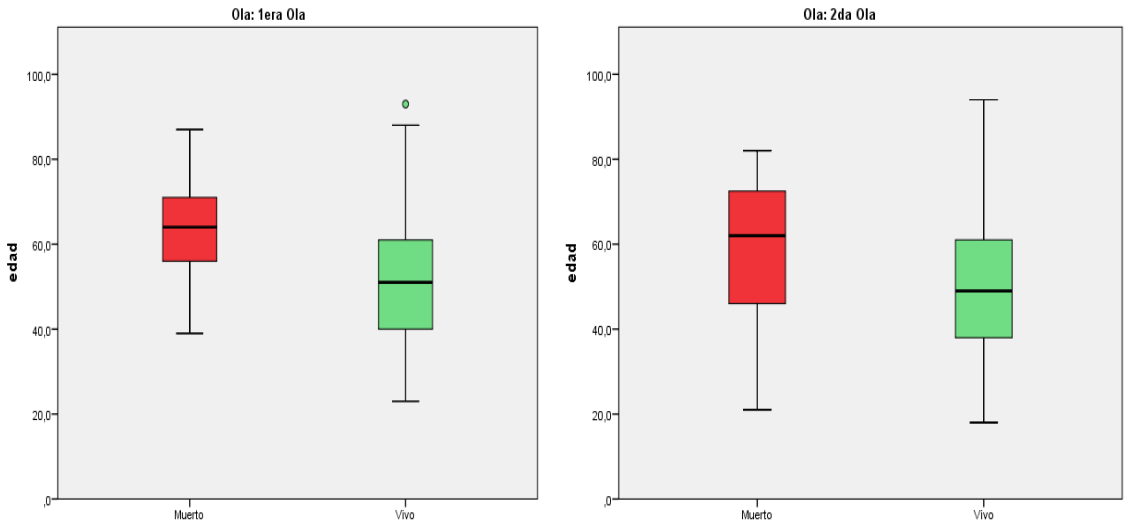



Gráfico 1: Edad de fallecidos respecto de sobrevivientes en pacientes adultos con COVID-19 hospitalizados en una clínica privada durante la primera y segunda ola de contagios. Lima, Perú.

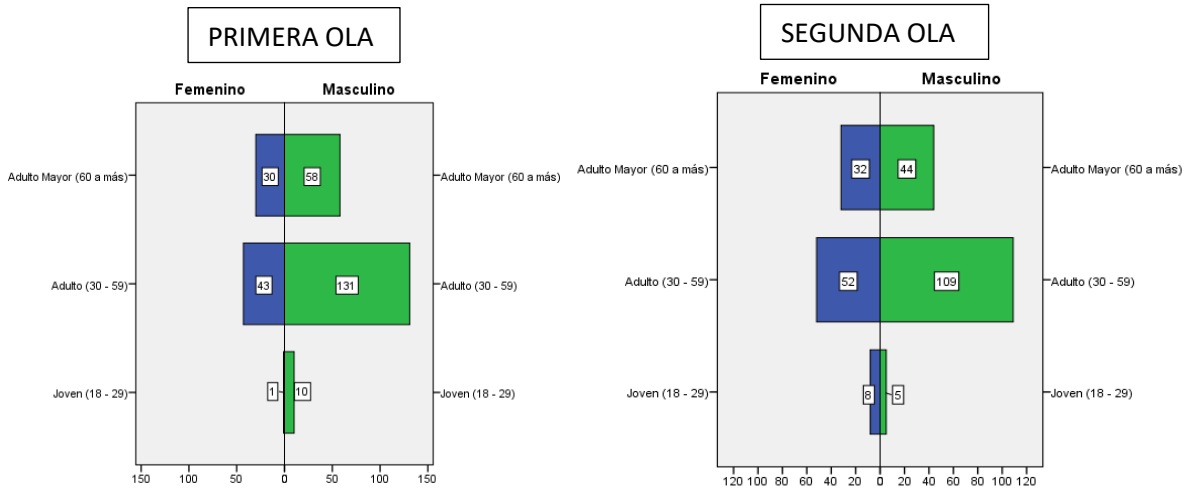



Gráfico 2: Distribución de grupos etarios según sexo en pacientes adultos con COVID-19 hospitalizados en una clínica privada durante la primera y segunda ola de contagios. Lima, Perú

**Sexo**

Durante la primera y segunda ola los hospitalizados de sexo masculino fueron 72.9% y 63.2% (p=0.017).

## Características clínicas

Tuvieron comorbilidades el 66.3% y 62% para la primera y segunda ola. En ambos casos la comorbilidad más frecuente fue obesidad en un 32% y 30%. Así mismo otras comorbilidades fueron hipertensión arterial con 22% y 23.2%, seguida de diabetes mellitus con 15% y 17.6% respectivamente. La proporción de sobrepeso y obesidad fue similar en ambas olas (p=0.331) (Gráfico 3).

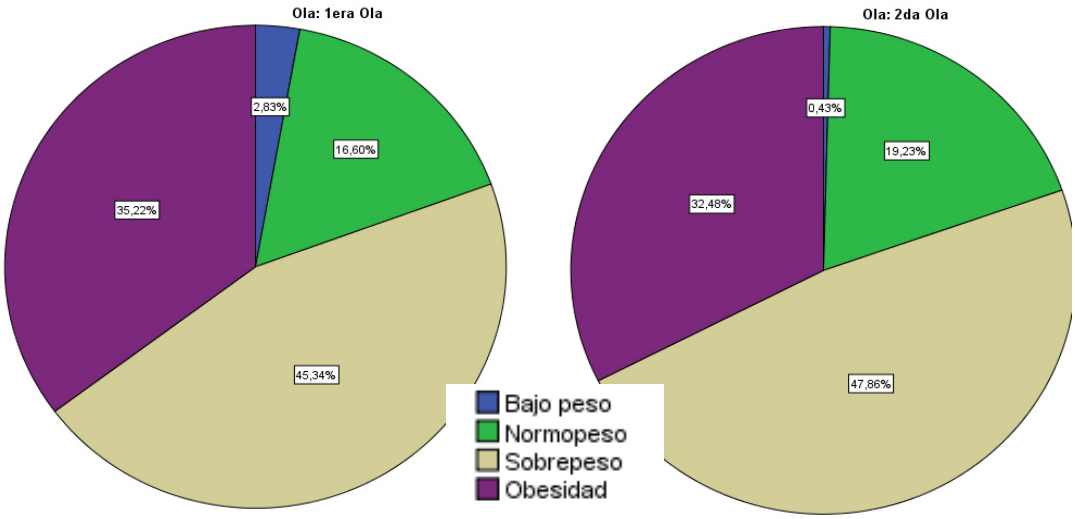



Gráfico 3: Estado nutricional según índice de masa corporal en pacientes adultos con COVID-19 hospitalizados en una clínica privada durante la primera y segunda ola de contagios. Lima, Perú.

La distribución de las funciones vitales registradas al ingreso fue similar en ambas olas. La mediana de SatO fue 95% en ambas olas; de frecuencia cardíaca, 91 y 92 latidos por minuto en primera y segunda ola respectivamente; de frecuencia ventilatoria 22 por minuto en ambas olas; de presión arterial sistólica de 120 mmHg en ambas olas y de temperatura, 36.8 y 36.7 ºC en primera y segunda ola respectivamente. Se registró que 61.5% de pacientes durante la primera ola consumieron medicamentos para COVID-19 previo a la hospitalización siendo mayor que el 37.3% de pacientes que consumió durante de la segunda ola (p<0.001). En la primera ola las medicinas más consumidas antes de previa hospitalización fueron azitromicina 40.7%, ivermectina 33.3%. En la segunda ola, fueron corticoides 12.4% y azitromicina 10% (Tabla 2).

Tabla 2: Características demográficas de los pacientes adultos con COVID-19 hospitalizados en una clínica privada durante las primeras dos olas pandémicas - Lima, Perú

| | Primera ola (273) | Segunda ola (250) | p |
|---|---|---|---|
| Días de hospitalización | 7 (5 - 12) | 8 (5 - 12) | 0.674[&] |
| Comorbilidades | 181 (66.3%) | 155 (62%) | 0.305[#] |
| Obesidad | 88 (32.2%) | 77 (30.9%) | 0.748[#] |
| Hipertensión arterial | 60 (22%) | 58 (23.2%) | 0.738[#] |
| Diabetes Mellitus | 41 (15%) | 44 (17.6%) | 0.424[#] |
| Insuficiencia Cardíaca | 3 (1.1%) | 1 (0.4%) | 0.625[∞] |
| Asma | 21 (7.7%) | 20 (8%) | 0.896[#] |
| ACV | 2 (0.7%) | 1 (0.4%) | 0.999[∞] |
| Enfermedad hepática | 0 (0%) | 3 (1.2%) | 0.109[∞] |
| Enfermedad renal crónica | 0 (0%) | 2 (0.8%) | 0.228[∞] |
| Otras | 66 (24.2%) | 43 (17.2%) | 0.50[#] |
| Funciones vitales | | | |
| SatO* | 95 (93 - 97) | 95 (93 - 97) | 0.276[&] |
| Frecuencia cardíaca* | 91 (80 - 103) | 92 (81 - 105) | 0.414[&] |
| Frecuencia ventilatoria* | 22 (20 - 24) | 22 (20 - 24) | **0.012**[&] |
| Presión arterial sistólica* | 120 (110 - 130) | 120 (110 - 130) | 0.201[&] |
| Temperatura* | 36.8 (36.5 - 37.2) | 36.7 (36.5 - 37.0) | 0.550[&] |
| Alteración de la conciencia | 0 (0%) | 2 (0.8%) | 0.228[∞] |
| Tratamiento previo para COVID-19 | 168 (61.5%) | 93 (37.3%) | **<0.001**[#] |
| Azitromicina | 111 (40.7%) | 25 (10%) | **<0.001**[#] |
| Ivermectina | 91 (33.3%) | 18 (7.2%) | **<0.001**[#] |
| Corticoides | 44 (16.1%) | 31 (12.4%) | 0.233[#] |
| Hidroxicloroquina | 9 (3.3%) | 0 (0%) | **0.004**[∞] |

* RIQ: rango intercuartílico Q3-Q1; # Prueba Chi cuadrado; & Prueba U de Mann Whitney; ∞ Prueba exacta de Fisher IMC: índice de masa corporal, ACV: accidente cerebro vascular, SatO2: saturación periférica de oxígeno.

Así mismo, el porcentaje de efusión pleural (según tomografía de ingreso), anemia e infección sobreagregada al ingreso fue similar en ambas olas. Los valores de laboratorio con distribución semejante entre ambas olas fueron PaO, SatO/fiO, PaO/fiO, eritrocitos, glucosa, creatinina, albúmina, PCR, urea y tiempo de protombina. Los valores de laboratorio diferentes entre ambas olas fueron pH, leucocitos, plaquetas, hemoglobina, polimorfonucleares, monocitos, linfocitos, TGO, TGP, LDH, creatinakinasa, sodio, troponina, INR, tiempo parcial de tromboplastina activada, bilirrubina total, fibrinógeno, dímero-D, ferritina y procalcitonina (Tabla 3).

Tabla 3: Características laboratoriales de los pacientes adultos con COVID-19 hospitalizados en una clínica privada durante las primeras dos olas pandémicas - Lima, Perú.

| | 1ºera Ola (273) | 2ºda Ola (250) | p |
|---|---|---|---|
| Efusión pleural | 4 (1.5%) | 4 (1.6%) | 0.999∞ |
| Anemia | 42 (15.4%) | 48 (19.2%) | 0.248# |
| Infección sobreagregada al ingreso | 9 (3.4%) | 15 (6.2%) | 0.149∞ |
| SatO/fiO* | 440 (263 - 457) | 411 (282 - 455) | 0.846& |
| PaO mmHg* | 80 (70 - 96) | 77.4 (69.1 - 90.4) | 0.063& |
| PaO/fiO* | 328 (250 - 380) | 312 (253 - 356) | 0.112& |
| pH* | 7.435 (7.414 - 7.456) | 7.430 (7.410 - 7.450) | **0.040**& |
| Eritrocitos (x 10*8 cel/µL)* | 4.76 (4.36 - 5.14) | 4.70 (4.33 – 5.04) | 0.300& |
| Leucocitos (x 10*3 cel/µL)* | 8.72 (6.05 -12.30) | 7.41 (5.52 - 9.82) | **<0.001**& |
| Plaquetas (x 10*3 cel/µL)* | 248 (199 - 312) | 204 (166 - 272) | **<0.001**& |
| Hemoglobina (g/dL)* | 14.1 (13.1 - 15.3) | 13.9 (12.60 – 14.82) | **<0.001**& |
| Polimorfonucleares (x 10*3 cel/µL)* | 6.91 (4.46 - 10.32) | 5.97 (4.07 - 8.20) | **<0.001**& |
| Linfocitos (x 10*3 cel/µL)* | 1.09 (0.77 - 1.51) | 0.99 (0.69 - 1.31) | **<0.001**& |
| Glucosa mg/dL* | 114 (102 - 139) | 119 (106 - 136) | 0.144& |
| Creatinina mg/dL* | 0.75 (0.65 - 0.88) | 0.77 (0.63 - 0.94) | 0.597& |
| Albúmina g/dL* | 3.76 (3.50 - 4.04) | 3.76 (3.50 - 4.02) | 0.648& |
| Proteína C reactiva mg/L* | 108 (48 - 182) | 91 (52 - 147) | 0.202& |
| Úrea mg/dL* | 27 (21 - 35) | 26 (19 - 33) | 0.109& |
| TGP U/L* | 51 (32 - 81) | 60 (35 - 101) | **0.020**& |
| TGO U/L* | 41 (29 - 60) | 55 (35 - 90) | **<0.001**& |
| LDH U/L* | 284 (232 - 347) | 338 (272 - 425) | **<0.001**& |
| Creatina Kinasa U/L* | 74 (43 - 129) | 103 (54 - 186) | **<0.001**& |
| Sodio (Na+) mmol/L* | 135 (DS: 3.61) | 138 (135 - 140) | **<0.001**& |
| TP seg* | 11.8 (11.2 - 12.5) | 11.9 (11.3 - 12.7) | 0.389& |
| INR* | 1.0 (0.94 - 1.07) | 1.06 (1.0 - 1.14) | **<0.001**& |
| Bilirrubina total mg/dL* | 0.46 (0.33 - 0.64) | 0.4 (0.30 - 0.55) | **<0.001**& |
| Fibrinógeno mg/dL* | 518 (439 - 581) | 439 (365 - 544) | **<0.001**& |
| Dímero D mg/L* | 0.43 (0.28 - 0.69) | 0.54 (0.34 - 0.85) | **0.002**& |
| Ferritina ng/mL * | 839 (482 - 1191) | 1048 (533 - 1770) | **0.001**& |
| Procalcitonina ng/mL* | 0.1 (0.06 - 0.19) | 0.13 (0.08 - 0.25) | **0.003**& |

* RIQ: rango intercuartílico Q3-Q1; & Prueba U de Mann Whitney, ∞Prueba exacta de Fisher. SatO/FiO: saturación periférica de oxígeno entre fracción inspirada de oxígeno, PaO: presión arterial de oxígeno, PaO/fiO: presión arteral de oxígeno entre fracción inspirada de oxígeno, TGO: transaminasa glutámico-oxalacética, TGP: transaminasa glutámico pirúvica, LDH: Lactato deshidrogenasa, TP: Tiempo de protombina, INR: índice internacional normalizado.

Tanto los scores pronósticos como PSI y NEWS2 como las relaciones RNL, d-RNL y RPL fueron similares entre la primera y segunda ola. El porcentaje de pacientes hospitalizados de severidad moderada o grave según PSI fue 10.6 % y 6.1% para la primera y segunda ola. Según score NEWS 2 el porcentaje de pacientes de alto riesgo fue 23.8 % y 29.6% respectivamente. Así mismo más de la mitad de los pacientes presentó alteración en las relaciones hematológicas: RNL, d-RNL y RPL en ambas olas pandémicas (Tabla 4).

Tabla 4: Scores predictores de mortalidad de los pacientes adultos con COVID-19 hospitalizados en una clínica privada durante las primeras dos olas pandémicas - Lima, Perú.

| | 1ºera Ola (273) | 2ºda Ola (250) | p |
|---|---|---|---|
| Score | | | |
| PSI >90 (moderado -grave) | 29 (10.6%) | 15 (6.1%) | 0.067# |
| NEWS2>=7 (alto riesgo) | 65 (23.8%) | 74 (29.6%) | 0.134# |
| Relación Neutrófilo-Linfocito>=3.3 | 210 (76.9%) | 198 (80.5%) | 0.323# |
| Relación Derivada Neutrófilo-Linfocito>=2.8 | 191 (76.4%) | 192 (77.4%) | 0.851# |
| Relación Plaqueta-Linfocito >=180 | 192 (70.3%) | 162 (64.8%) | 0.177# |

* RIQ: rango intercuartílico Q3-Q1; # Prueba Chi cuadrado. PSI: *Pneumonia severity Index,* NEWS2: *National early warning score*.

## Mortalidad y necesidad de UCI en pacientes hospitalizados por COVID-19

De los 523 pacientes incluidos fallecieron 21 y 15 para la primera y segunda ola, resultando una letalidad de 7.7% y 6% respectivamente, sin hallarse diferencia significativa en ambos porcentajes (p=0.445). El número de pacientes que necesitó UCI fue de 43 (15.7%) y 49 (19%) para la primera y segunda ola de contagios, tampoco hubo diferencia significativa entre las olas (p=0.248), de los cuales no consiguieron ingresar a dicha unidad 2 (4.6) y 9 (18.4%) de los pacientes que requerían UCI.

## Descripción de factores de riesgo de mortalidad en adultos hospitalizados por COVID-19

Este trabajo describe a los siguientes factores de riesgo: edad, comorbilidades (diabetes mellitus, hipertensión arterial y obesidad), SatO/fiO, hipoxemia, taquipnea, leucocitosis, neutrofilia, relación neutrófilo linfocito (RNL), hipoalbuminemia, transaminasas hepáticas, índice internacional normalizado (INR), lactato deshidrogenasa, ferritina, dímero – D, score PSI y score NEWS 2.

**Edad**

La mediana de edad entre los fallecidos fue 64 y 62 para primera y segunda ola (p<0.001 y p=0.034 respectivamente).

**Comorbilidades**

El porcentaje de comorbilidades entre los fallecidos fue 76% y 86% para primera y segunda ola (p=0.318 y p=0.042 respectivamente). El porcentaje de obesidad, hipertensión arterial y diabetes se entre los fallecidos se describe a detalle en la tabla 5.

**Hipoxemia**

La mediana de SatO entre los fallecidos fue 92% y 94% para primera y segunda ola (p<0.001 y p=0.367 respectivamente). La mediana de SatO/fiO entre los fallecidos fue 247 y 232 para primera y segunda ola (p=0.001 y p<0.001 respectivamente).

**Variables de laboratorio**

La mediana de LDH entre los fallecidos fue 333 y 552 para primera y segunda ola (p=0.006 y p<0.001 respectivamente). La distribución de TGP, INR, dímero -D y ferritina fue similar entre fallecidos y sobrevivientes en ambas olas. Las medianas de leucocitos, polimorfonucleares y RNL fueron mayores en los fallecidos que en los sobrevivientes solo en primera ola. Por otra parte, las medianas de TGO y NEWS 2 score solo fueron mayores en los fallecidos respecto de los sobrevivientes en segunda ola (Tabla 5).

Tabla 5: Descripción de los factores de riesgo para mortalidad en pacientes adultos con COVID-19 hospitalizados según ola pandémica en una clínica privada en Lima, Perú

| | 1era ola | | | 2da ola | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Fallecido | Vivo | p | Fallecido | Vivo | p |
| Edad* | 64 (52.5 – 61) | 51 (40 - 61) | **<0.001**& | 62 (45 – 77) | 49 (38 - 61) | **0.034**& |
| Sexo (masculino) | 20 (95.2%) | 179 (71%) | **0.019**∞ | 10 (66.7%) | 148 (63%) | 1.000∞ |
| Comorbilidades | 16 (76.2%) | 165 (65%) | 0.318# | 13 (86.7%) | 142 (60.4%) | **0.042**# |
| Obesidad | 5 (23.8%) | 83 (32.9%) | 0.141∞ | 6 (40.0%) | 71 (30.3%) | 0.565∞ |
| Hipertensión arterial | 9 (42.9%) | 51 (20.2%) | **0.016**∞ | 3 (20%) | 55 (23.4%) | 1.000∞ |
| Diabetes Mellitus | 5 (23.8%) | 36 (14.3%) | 0.334∞ | 5 (33.3%) | 39 (16.6%) | 0.151∞ |
| SatO* | 92 (86 - 94) | 95 (93 - 97) | **0.001**& | 94 (92 - 96) | 95 (93 - 97) | 0.367& |
| SatO/fiO* | 247 (119 - 441) | 442 (287 - 457) | **0.001**& | 232 (122 - 429) | 433 (287 - 456) | **<0.001**& |
| Frecuencia ventilatoria | 22 (20 - 26) | 22 (20 - 24) | 0.457& | 24 (22 - 25) | 22 (20 - 24) | 0.068& |
| Leucocitos (x 10*3 cel/µL) | 13.05 (10.1 – 17.59) | 8.37 (5.88 – 11.68) | **<0.001**& | 7.44 (6.1 - 11.17) | 7.39 (5.46 – 9.78) | 0.378& |
| PMN (x 10*3 cel/µL) * | 11.2 (8.6 – 16.2) | 6.59 (4.34 – 9.48) | **<0.001**& | 6.03 (4.9 – 9.9) | 5.95 (4.04 – 8.11) | 0.210& |
| Albúmina g/dL* | 3.5 (3.2 – 3.7) | 3.78 (3.55 – 4.07) | **0.010**& | 3.6 (3.3 – 3.9) | 3.77 (3.51 – 4.03) | 0.218& |
| TGP U/L * | 50 (34 - 81) | 51 (32 - 81) | 0.908& | 61 (36 - 88) | 60 (35 - 103) | 0.972& |
| TGO U/L * | 42 (27 - 62) | 41 (29 -60) | 0.955& | 85 (63 - 92) | 54 (34 - 88) | **0.047**& |
| LDH U/L * | 333 (289 - 401) | 282 (230 - 337) | **0.006**& | 552 (391 - 763) | 333 (270 - 413) | **<0.001**& |
| INR * | 0.99 (0.94 - 1.05) | 1.0 (0.94 – 1.07) | 0.551& | 1.10 (1.01 - 1.21) | 1.06 (1.0 – 1.13) | 0.462& |
| Dímero-D mg/L * | 0.43 (0.24 - 0.71) | 0.43 (0.28 – 0.68) | 0.956& | 1.02 (0.40 - 4.20) | 0.52 (0.33 – 0.80) | 0.212& |
| Ferritina ng/mL * | 981 (749 - 1185) | 823 (469 - 1195) | 0.197& | 1269 (461 - 2242) | 1048 (541 - 1726) | 0.354& |
| RNL* | 14.4 (8.31 – 23.4) | 5.61 (3.38 – 9.85) | **<0.001**& | 8.2 (5.38 – 12.09) | 5.74 (3.46 – 9.68) | 0.053& |
| PSI score* | 84 (67 - 92) | 61 (49-73) | **<0.001**& | 75 (62 -117) | 57 (46 - 70) | **0.005**& |
| NEWS2 score* | 5 (3 – 8.5) | 4(3 - 6) | 0.163& | 7 (4 - 7) | 5 (3 - 7) | **0.028**& |

* RIQ: rango intercuartílico Q3-Q1; # Prueba Chi cuadrado; & Prueba U de Mann Whitney; ∞Prueba exacta de Fisher. SatO: saturación periférica de oxígeno, SatO/FiO: saturación periférica de oxígeno entre fracción inspirada de oxígeno, PMN: polimorfonucleares, TGO: transaminasa glutámico-oxalacética, TGP: transaminasa glutámico-pirúvica, LDH: lactato deshidrogenasa, INR: índice internacional normalizado, RNL: Relación Neutrófilo-Linfocito, PSI: *Pneumonia severity Index,* NEWS2: *National early warning score*.

**Score pronóstico: PSI**

La mediana de puntaje PSI en fallecidos fue superior al grupo que sobrevivió en ambas olas pandémicas (p<0.001 y p=0.005 para primera y segunda ola respectivamente) (Gráfico 4).

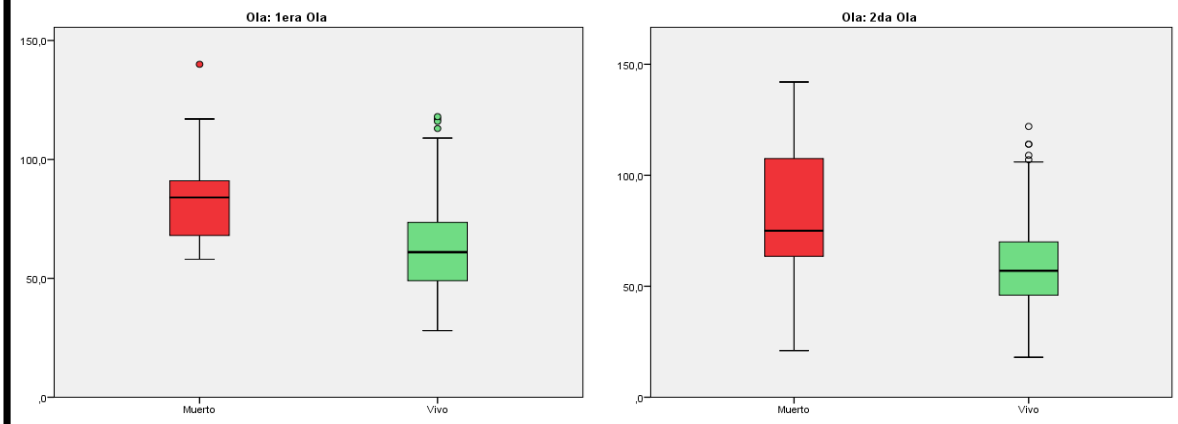



Gráfico 4: Puntaje de *Pulmonary Score Index* (PSI) al momento de la admisión de fallecidos respecto de sobrevivientes en pacientes adultos con COVID-19 hospitalizados en una clínica privada durante la primera y segunda ola de contagios. Lima, Perú.

## Descripción de factores de riesgo de necesidad de UCI en adultos hospitalizados por COVID-19

Se describe los factores de riesgo de necesidad de UCI en pacientes adultos hospitalizados por COVID-19 según ola pandémica.

**Edad y sexo**

La mediana de edad de los hospitalizados que necesitaron UCI en la primera ola fue 59 años y 55 en la segunda. El porcentaje de varones hospitalizados que necesitaron UCI fue 84% y 71% según ola.

**Comorbilidades**

El 65% y 69% de los pacientes que necesitaron UCI presentaban comorbilidades en primera y segunda ola.

**Hipoxemia**

La mediana de SatO entre los que necesitaron UCI fue 93% para ambas olas (p=0.002 y p=0.001 respectivamente). La mediana de SatO/fiO entre los que necesitaron UCI fue 241 y 284 para primera y segunda ola (p<0.001 y p<0.001 respectivamente).

**Leucocitosis y neutrofilia**

La mediana de leucocitos entre los que necesitaron UCI fue 11.44 $x10^3$ cel/µL y 7.67 $x10^3$ cel/µL para primera y segunda ola (p<0.001 y p=0.378 respectivamente). La

mediana de polimorfonucleares entre los que necesitaron UCI fue 9.7 x$10^3$ cel/µL y 6.4 x$10^3$ cel/µL para primera y segunda ola (p<0.001 y p=0.019 respectivamente).

**Variables de laboratorio**

La mediana de LDH entre quienes necesitaron UCI fue 331 y 337 para primera y segunda ola (p=0.006 y p<0.001 respectivamente). La distribución de albúmina, TGP, INR y dímero -D fue similar entre quienes necesitaron UCI y quienes no tanto en primera como en segunda ola. La mediana de leucocitos fue mayor entre quienes necesitaron UCI respecto de quienes no la necesitaron solo en primera ola. Por otra parte, las medianas de TGO y ferritina solo fueron mayores en quienes necesitaron UCI respecto de quienes no la necesitaron solo en segunda ola (Tabla 6).

Tabla 6: Descripción de los factores de riesgo para necesidad de UCI en pacientes adultos con COVID-19 hospitalizados según ola pandémica en una clínica privada en Lima, Perú

| | 1era ola | | | 2da ola | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Necesidad UCI | No necesidad UCI | p | Necesidad UCI | No necesidad UCI | p |
| Edad* | 59 (48-69) | 50 (39 -61) | **0.001**& | 55 (40- 64) | 44 (37 -61) | 0.085& |
| Sexo(masculino) | 36(83.7%) | 163(70.9%) | 0.094∞ | 35 (71.4%) | 123(61.2%) | 0.183 |
| Comorbilidades | 28(65.1%) | 15 (66.5%) | 0.858 | 34 (69.4%) | 12 (60.2%) | 0.235 |
| Obesidad | 13(30.2%) | 75 (32.6%) | 0.760 | 21 (42.9%) | 56 (28%) | **0.044** |
| HTA | 14(32.6%) | 46 (20%) | 0.068 | 9 (18.4%) | 49 (24.4%) | 0.452∞ |
| DM | 11(25.6%) | 30 (13%) | **0.035** | 11 (22.4%) | 33 (16.4%) | 0.320 |
| SatO* | 93 (89 - 97) | 95 (93 - 97) | **0.002**& | 93 (92 - 96) | 95 (94 - 97) | **0.001**& |
| Frecuencia ventilatoria* | 23 (20 - 26) | 22 (20 - 24) | **0.041**& | 23 (21 - 24) | 22 (20 - 24) | 0.201& |
| SatO/fiO* | 241 (141 - 440) | 442 (293 - 457) | **<0.001**& | 284 (172 - 438) | 445 (293 - 457) | **<0.001**& |
| Leucocitos (x $10^3$ cel/µL) * | 11.44 (9.20 - 15.84) | 8.10(5.86 – 11.40) | **<0.001**& | 7.67 (5.89 - 11.25) | 7.31 (5.46 – 9.54) | 0.378& |
| PMN (x 10*3 cel/µL) * | 9.7 (7.6 - 14.66) | 6.51 (4.26 – 9.16) | **<0.001**& | 6.4 (4.6 - 10.0) | 5.76 (3.91 – 7.93) | **0.019**& |
| Albúmina g/dL* | 3.62 (3.31 – 3.98) | 3.78 (3.55 – 4.05) | 0.050& | 3.74 (3.39 – 4.00) | 3.77 (3.52 – 4.02) | 0.398& |
| TGP U/L* | 54.5(32-86) | 50 (33 - 81) | 0.665& | 61.5(39-81.7) | 60 (35 -107) | 0.972& |
| TGO U/L* | 45 (34 - 65) | 41 (28 - 60) | 0.258& | 70 (39 - 97) | 54 (34 - 86) | **0.047**& |
| LDH U/L* | 331 (266 - 415) | 281 (229 - 332) | **0.003**& | 377 (318 - 505) | 325 (266 - 393) | **0.002**& |
| INR* | 0.99 (0.94 - 1.05) | 1.0 (0.94 – 1.07) | 0.502& | 1.09 (1.01 - 1.19) | 1.06 (1.0 – 1.12) | 0.412& |
| Dímero D mg/L* | 0.47 (0.47 - 0.71) | 0.43 (0.28 – 0.67) | 0.499& | 0.55 (0.36 - 0.92) | 0.53 (0.33 – 0.83) | 0.586& |
| Ferritina ng/mL* | 934 (687 - 1166) | 814 (453 - 1210) | 0.095& | 1386 (750 - 2097) | 932 (493 - 1720) | **0.008**& |
| RNL* | 10.8 (6.8- 23.1) | 5.39 (3.18 – 9.38) | **<0.001**& | 9.3 (5.5 – 17.8) | 5.5 (3.32 – 8.61) | **<0.001**& |
| PSI score* | 78 (62 - 91) | 60 (49 - 72) | **<0.001**& | 66 (49 - 74) | 57 (45 - 68) | **0.041**& |
| NEWS2 score* | 6 (4 - 9) | 4 (2 - 6) | **<0.001**& | 6 (4 - 8) | 5 (3 – 6.5) | **0.001**& |

* RIQ: rango intercuartílico Q3-Q1; # Prueba Chi cuadrado; & Prueba U de Mann Whitney; ∞Prueba exacta de Fisher. HTA: Hipertensión arterial, DM: Diabetes mellitus, SatO: saturación periférica de oxígeno, SatO/FiO: saturación periférica de oxígeno entre fracción inspirada de oxígeno, PMN: polimorfonucleares, TGO: transaminasa glutámico-oxalacética, TGP: transaminasa glutámico-pirúvica, LDH: lactato deshidrogenasa, INR: índice internacional normalizado, RNL: Relación Neutrófilo-Linfocito PSI: *Pneumonia severity Index,* NEWS2: *National early warning score*.

**Relaciones: RNL, d-RNL**

La mediana de RNL en pacientes que necesitaron UCI fue superior al grupo que no necesitó UCI en ambas olas pandémicas (p<0.001 y p<0.001 para primera y segunda ola) (Gráfico 5).

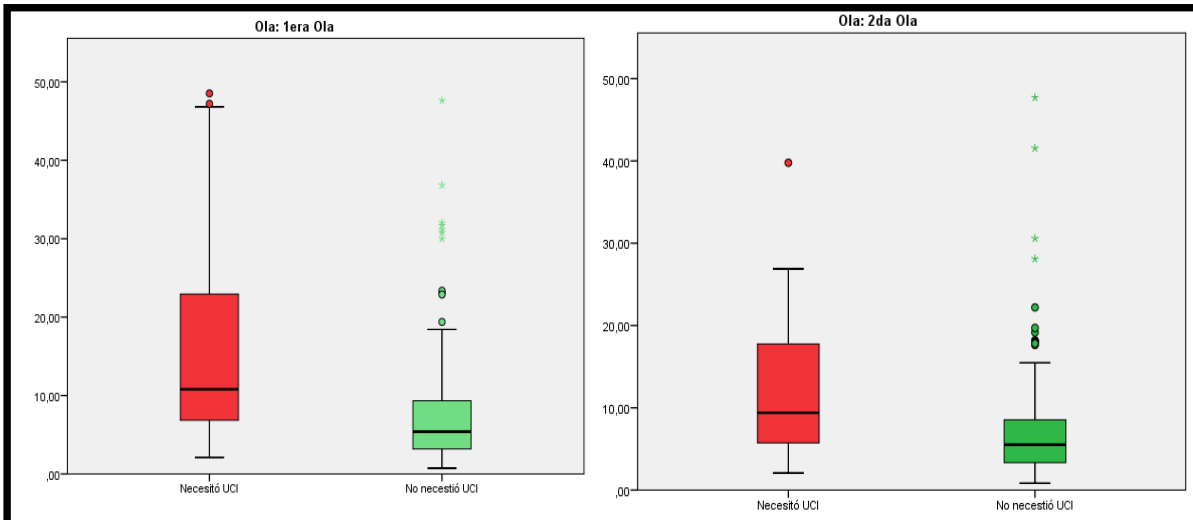



Gráfico 5: Relación Neutrófilo-Linfocito a la admisión de pacientes que necesitaron UCI respecto de los que no necesitaron en pacientes adultos con COVID-19 hospitalizados en una clínica privada durante la primera y segunda ola de contagios. Lima, Perú.

La mediana de d-RNL en pacientes que necesitaron UCI fue superior al grupo que no necesitó UCI en ambas olas pandémicas (p<0.001 y p<0.001 para primera y segunda ola) (Gráfico 6).

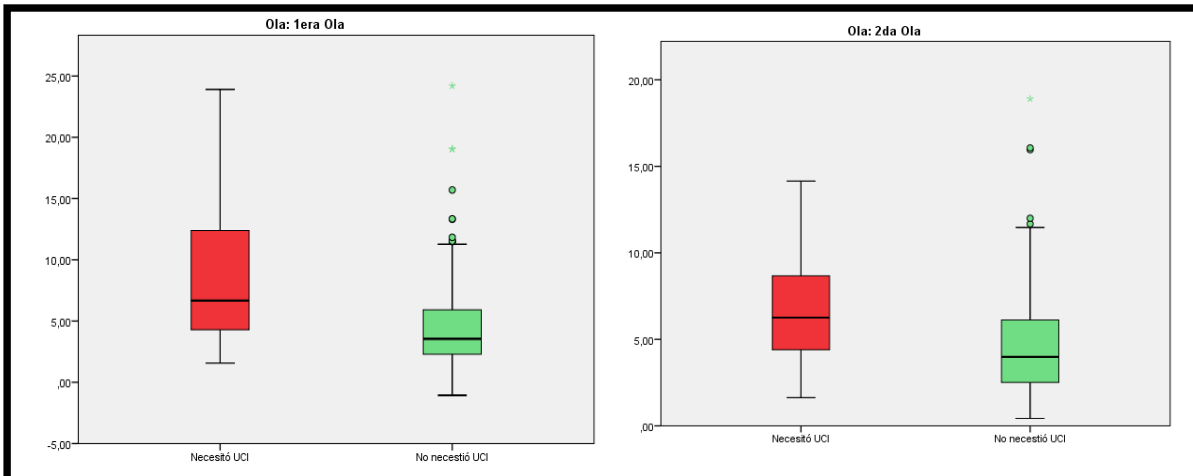



Gráfico 6: Relación derivada-Neutrófilo-Linfocito a la admisión de pacientes que necesitaron UCI respecto de los que no necesitaron en pacientes adultos con COVID-19 hospitalizados en una clínica privada durante la primera y segunda ola de contagios. Lima, Perú.

La mediana de puntaje NEWS2 en pacientes que necesitaron UCI fue superior al grupo que no necesitó UCI en ambas olas pandémicas (p=0.001 y p=0.001 para primera y segunda ola respectivamente) (Gráfico 7). No hubo diferencia entre ambas olas en la distribución de los puntajes PSI (p=0.067), RNL (p=0.690), d-RNL (p=0.375) ni NEWS2 (p=0.176).

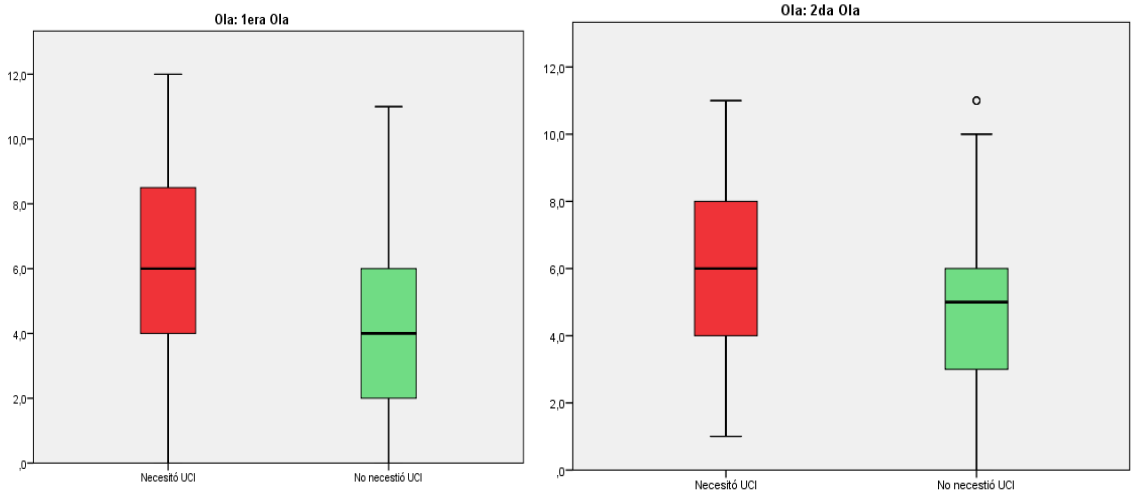



Gráfico 7: Puntaje de *National early warning score 2* (NEWS2) a la admisión de pacientes que necesitaron UCI respecto de los que no necesitaron en pacientes adultos con COVID-19 hospitalizados en una clínica privada durante la primera y segunda ola de contagios. Lima, Perú.

# CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN

La presente investigación describe los factores de riesgo para mortalidad y necesidad de UCI por COVID-19 en pacientes hospitalizados determinados en la literatura. Además, contribuye a conocer mejor la realidad del sector privado de nuestro sistema de salud en la capital del Perú que también tuvo una participación importante en la lucha contra el SARS-COV-2 causante de la pandemia que paralizó el mundo entero en los últimos dos años.

## Factores de riesgo de mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19

Para poder discutir los hallazgos de este trabajo es necesario mencionar que no todos los estudios coinciden en los factores de riesgo, ni puntos de corte. Además, se recalca que este es un estudio descriptivo, por lo que se nombran los hallazgos en ambas olas pandémicas sin explicarlos. No es objetivo de este trabajo interpretar la evolución de los factores de riesgo, puesto que no forma parte de los objetivos de investigación ni el diseño metodológico lo permite.

Este trabajo describe a los siguientes factores de riesgo: edad, comorbilidades (diabetes mellitus, hipertensión arterial y obesidad), SatO/fiO, hipoxemia, taquipnea, leucocitosis, neutrofilia, relación neutrófilo linfocito, hipoalbuminemia, transaminasas hepáticas, índice internacional normalizado (INR), lactato deshidrogenasa, ferritina, dímero – D, score PSI y score NEWS 2.

Las medianas estadísticamente significativas que fueron mayores entre los fallecidos respecto de los sobrevivientes tanto en primera como segunda ola fueron los valores de edad, SatO/fiO, LDH y PSI.

**Edad**

La mediana de edad entre los fallecidos fue similar en ambas olas (64 y 62 años respectivamente) y mayor que la mediana de edad de los sobrevivientes (51 y 49 años respectivamente). Esto concuerda con el metaanálisis de Li et al, en el que la edad de los fallecidos fue 68.9 años en promedio y de los sobrevivientes 50.7 años en promedio (44). Así mismo, Rahin et al que sostienen que la edad mayor de 60 años es un factor de riesgo (odds ratio 2.60, IC95%: 1.06 – 6.39) (24), también concuerda con Zhou et al (odds ratio 1.10, IC95%: 1.03 – 1.17) (7), si bien Mahendra et al también señalan a la edad como factor de riesgo, establecen otro punto de corte: mayor de 50 años (aHR 1.58, IC95%: 1.13 – 2.22) (21); para Hueda et al el corte es mayor o igual de 65 años (HR 3.50, IC95%: 1.70 – 7.40) (37). La edad como factor de riesgo para mortalidad por COVID-19 es aceptada, pero no hay consenso en el punto de corte.

Según Chen et al, la inmunidad es una piedra angular en la interacción hospedero-huésped. Esta inmunidad se ve afectada por diversos factores volviendo vulnerable a todo aquel que no tiene antecedente de contacto con el agente infeccioso, que presenta inmunosenescencia y que además tiene aumentada la respuesta proinflamatoria de Th-17. Otra hipótesis de la vulnerabilidad de los adultos mayores es la disminución fisiológica de volúmenes y capacidades ventilatorias (45).

**Sexo**

Se ha descrito también diferencias en la hospitalización y mortalidad por COVID-19 influenciadas por el sexo. En este estudio durante la primera ola el 95% de los fallecidos fueron varones y en la segunda lo fueron el 66%. Esto también es descrito en el metaanálisis de Li et al que sostienen que existe una asociación ambigua entre el sexo masculino y cada estadio del COVID-19; 9 de los 14 estudios no determinaron al sexo masculino como factor de riesgo de mortalidad, pero el RR general fue 1.5 (IC95%: 1.18 – 1.91).

Gómez et al en un estudio multicéntrico de cohortes retrospectivo compararon las diferencias de acuerdo con sexo en infectados por SARS-CoV-2 del 1 de marzo al 21 de junio de 2020. De los 8108 infectados 53% fueron mujeres y 47 % varones. Sin embargo, la tasa de hospitalización, ingreso a UCI y uso de vasopresores fue mayor en varones. El análisis multivariado asoció sexo masculino con mortalidad dando un odds ratio 1.96 (IC 95%: 1.34 – 2.90, p=0.001) (46). Alwani et al en un artículo de revisión mencionaron que tanto la epidemia por SARS-CoV como MERS afectaron de manera más severa a los varones. Según esta revisión el porcentaje de varones muertos respecto de los casos confirmados muertos por COVID-19 fue el siguiente: Perú 69.6%, Argentina 57%, Colombia 64.2%, España 57%, México 64%, Chile 60%, Reino Unido 56.6%, Alemania 55.5%, USA 54.1%, India 64%, Iran 59%, Morocco 66.3%Sur Korea 53.5%, China 64%. Así mismo en la mayoría de los países el mayor porcentaje de hospitalizados y admitidos a UCI eran varones. Dentro de las posibles explicaciones está que el gen ECA2 escapa de la inactivación del cromosoma X donde se encuentra, originando una heterogeneidad de expresión de ECA2 en las mujeres (47).

Pradhan et al también buscaron explicar esta diferencia que pone en desventaja al sexo masculino. Su artículo de revisión propone los siguiente: en principio en los hombres se podría detectar más tiempo el virus. En segundo lugar, la inmunidad innata y actividad proinflamatoria aumenta con la edad en los varones mientras que disminuye su inmunidad adaptativa. En tercer lugar, se ha descrito variaciones en la proteína ECA2 (proteína a la que se une la subunidad S del virus), la cual se codifica en el cromosoma X, que es el cromosoma duplicado en las mujeres. Este cromosoma contiene gran cantidad de genes relacionados con la respuesta inmune como receptores de reconocimiento de patrones: *toll-like receptor (TLR) 7, TLR 8* y el receptor de interlukina1. En particular TLR 3, TLR7 y TLR9 reconocen el material genético viral (DNA o RNA) ofreciendo protección frente a los virus. Se recalca que, si bien un cromosoma X se inactiva, TLR7 escapa de esta inactivación por acción de los estrógenos. Esto fortalece la idea acerca de que las mujeres tendrían un sistema inmune más fuerte, ya sea en la respuesta innata, celular o humoral que las defendería mejor de las infecciones y brindaría mayor respuesta frente a las vacunas; aunque podría aumentar su riesgo para enfermedades autoinmunes como artritis, lupus eritematoso sistémico, miastenia, esclerosis múltiple entre otros. En cuarto lugar, se ha descrito expresión de receptores de estrógenos (receptores alfa y beta) en células inmunológicas, aunque esto último podría ser igual en varones que en mujeres. Finalmente se ha descrito el efecto inmunosupresor de la testosterona (48).

**Comorbilidades**

En este trabajo el 76% y 86% de los fallecidos presentaron comorbilidades según ola, siendo las comorbilidades más frecuentes fueron obesidad, hipertensión arterial y diabetes mellitus. Estas dos últimas comorbilidades concuerdan con la literatura. Zhou et al describieron en Wuhan como más frecuentes a hipertensión arterial (30%), diabetes

mellitus (19%) y enfermedad coronaria (8%) (7). Liu et al describieron como más frecuentes a la hipertensión arterial (34%), diabetes mellitus (18%) y accidente cerebrovascular (15%) (19).

Es necesario mencionar que no existe consenso sobre que comorbilidades son factores de riesgo para mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19. Por ejemplo para Rahim et al, en su anáisis multivariado, las comorbilidades no representaban un factor de riesgo de mortalidad (24); mientras que, para Mahendra et al las comorbilidades en general si son un factor asociado a mortalidad (21).

**Obesidad**

En este estudio el 23% y 40% de los fallecidos fueron obesos en cada ola y la obesidad fue la comorbilidad más frecuente en general, esto no concuerda con la literatura internacional antes descrita que coloca a la hipertensión arterial y diabetes mellitus como las comorbilidades más frecuentes. Pero si concuerda con datos nacionales que indican la alta prevalencia de obesidad en nuestro país y , según el estudio ecológico de Ramírez et al, la asocian con mayor mortalidad en Perú con un $r=0.74$ y $p<0.001$ (49). Otros estudios peruanos concuerdan con nuestros hallazgos y describen a la obesidad como la comorbilidad con mayor prevalencia entre los hospitalizados; por ejemplo, Rodríguez describe a la obesidad (25.4%), diabetes mellitus (17.2%) e hipertensión arterial (13.1%) como comorbilidades más frecuentes (38). La prevalencia de obesidad incluso puede ser 42.5% como en el estudio de Mejía et al (50).

Yang et al explican las posibles razones por las que la obesidad sería un factor de riesgo. En principio, la obesidad es una enfermedad en si misma capaz de dañar órganos; en segundo lugar, la obesidad se relaciona a un aumento en la expresión de receptores ECA 2; en tercer lugar, la obesidad se acompaña de una respuesta inflamatoria exacerbada y finalmente altera las capacidades pulmonares, aumenta la presión abdominal y limita la amplexación del tórax. Además se comenta que la obesidad, diabetes e hipertensión arterial son parte del síndrome metabólico y pueden ocurrir en simultaneo (51).

**Hipertensión arterial**

De los fallecidos, el 42% y 20% fueron hipertensos según ola. Esto concuerda con el metaanálisis de Li et al que señalan que el porcentaje de fallecidos con hipertensión fue de 45% y de sobrevivientes con hipertensión 23%. Además la meta-regresión asocia a la hipertensión con incremento de mortalidad (44). Tal como se menciona en párrafos anteriores, no existe consenso sobre comorbilidades. Para Hueda et al se desestima, mediante análisis multivariado de estudio de cohortes retrospectiva, a la hipertensión arterial, diabetes mellitus y enfermedad renal crónica como factores de riesgo de mortalidad (37).

Según Ribeiro et al los hipertensos sin medicación fueron asociados con mayor riesgo de mortalidad por COVID-19. Se podría atribuir este riesgo a que en la hipertensión existe un estado proinflamatorio, activación de la cascada de coagulación y producción de radicales libres (52).

**Diabetes Mellitus**

De los fallecidos, el 24% y 33% fueron diabéticos según ola pandémica. Como ya se mencionó Hueda et al desestiman a la diabetes como factor de riesgo (37), por otra parte para Amado et al la diabetes mellitus si constituye un factor de riesgo (31).

Según Lim et al los niveles elevados de glucosa incrementan directamente la replicación de SARS-CoV-2, mediante producción de especies reactivas de oxígeno mitocondrial y factor inducible por hipoxia 1 α. Además la diabetes mellitus altera la respuesta inmune y por su parte algunos pacientes con COVID-19 pueden desarrollar tormenta de citoquinas (53).

Esta aparente discordancia sobre si las comorbilidades son factores de riesgo se puede explicar, según nuestra hipótesis, a que los estudios de cohorte retrospectivos en su mayoría incluyen variables dicotómicas como padecer o no de comorbilidades registradas durante la admisión, pero no se analiza si dicha comorbilidad está descompensada o no lo está. Por ejemplo, un paciente hospitalizado por COVID-19 puede padecer de diabetes mellitus o no padecerla, en la admisión se registrar esta comorbilidad, pero puede ingresar compensado o descompensado (glicemia controlada o no), de manera que variará el resultado respecto a si es o no factor de riesgo para mortalidad, lo mismo podría ocurrir con hipertensión arterial que significará diferente riesgo ingresar con una presión controlada que con valores fuera de lo normal. Es decir, no brindaría el mismo resultado de factor de riesgo el padecer una enfermedad, recibir tratamiento para la misma y tenerla controlada que padecer dicha enfermedad y no recibir tratamiento adecuado. Para Ribeiro et al en el análisis de las enfermedades crónicas se debe considerar edad, otras comorbilidades, adherencia al tratamiento y estilos de vida (52).

**Hipoxemia**

Si bien las manifestaciones de la COVID-19 no se presentan exclusivamente en el sistema respiratorio, este si es uno de los más frecuentemente afectado. La hipoxemia y la relación SatO2/fiO2 baja son factores de riesgo de mortalidad por COVID-19 en donde hay mayor consenso, en nuestro estudio se describe una mediana de saturación periférica de oxígeno de 92% y 94% entre los fallecidos en primera y segunda ola respectivamente. La mediana de SatO/fiO es mayor entre los sobrevivientes respecto de los fallecidos en ambas olas pandémicas. Esto está en consonancia con diversos estudios Mahendra et al analizaron 560 pacientes con COVID-19 en UCI y mediante regresión de COX determinaron como factor de riesgo para pacientes COVID-19 en UCI: SatO/fiO<400 (aHR 2.42, IC95%: 1.86 – 3.14) entre otros factores (21). Hueda et al en un estudio peruano determinó como factor de riesgo aSatO2<90% (HR 4.07, IC95%: 2.10 – 7.88) (37). Mejía et al, en otro estudio peruano, mediante análisis de regresión Cox indicó que una SatO2 menor de 90%, SatO2 entre 85-89% y SatO2 80-84% al ingreso presentaron 1.86 (95%, IC: 1.02 – 3.39), 4.44 (95%, IC: 2.46 - 8.02) y 7.74 (95%, CI: 4.54 - 13.19) riesgo de morir respectivamente en comparación con una SatO2 mayor 90 % al ingreso (50).

Camporota et al explican la fisiopatología de la injuria pulmonar aguda en esta enfermedad. En principio habrá una perfusión pulmonar patológicamente aumentada en algunas zonas del pulmón, de manera que la relación ventilación-perfusión disminuye. El aumento del gasto cardíaco y el shunt venoso se ve amplificado en los pacientes con COVID-19. La alteración en la perfusión pulmonar sería consecuencia de una pérdida de la vasoconstricción hipóxica e hiperemia inflamatoria y explicaría la severidad del cuadro a pesar de volúmenes pulmonares relativamente normales. A lo antes descrito se añade zonas del pulmón con perfusión baja por oclusión por microtrombos generando aumento en el espacio muerto principalmente visto en pacientes con síndrome de distrés respiratorio por COVID-19. La evaluación indirecta de la ventilación-perfusión pulmonar es la relación PaO2/fiO2; si bien, la relación baja es un factor de riesgo para mortalidad

la respuesta al oxígeno suplementario depende principalmente del tiempo entre de inicio de requerimiento de oxígeno y la administración de este (54).

**Marcadores de laboratorio**

El rol de los marcadores de laboratorio como factores de riesgo es también variado. En algunos estudios puede establecer su función como factores de riesgo y en otros no. Además, los estudios no suelen estudiar solo un marcador, sino que se estudian varios y se reportan los que sean estadísticamente significativos.

**Leucocitosis y neutrofilia**

Durante la primera ola se observó en este trabajo una mediana de leucocitos y neutrófilos mayor entre los fallecidos respecto de los no fallecidos, pero esto no se observó en segunda ola. Esto es diferente a la literatura que sostiene como factores de riesgo de mortalidad a la leucocitosis y neutrofilia. Amado et al establece el punto de corte de leucocitosis >14 000 cel/µL (HR 1.59, IC95%: 1.15 – 2.20) (31), Liu et al determina al factor de riesgo de aumento de recuento de neutrófilos (odds ratio 1.45, IC95%: 1.04 – 2.02) (19). La posible fisiopatología de leucocitosis y neutrofilia se comentará en la discusión de factores de riesgo de necesidad de UCI.

**Transaminasas e INR**

En nuestro estudio las prevalencias de transaminasas elevadas a más del doble de su valor normal fueron de 18% y 22% para TGO y TGP respectivamente, siendo una cifra similar al estudio de Pozzobon et al, que reporta una prevalencia de 14%. Este estudio determina que la elevación por el doble del valor normal de TGO (HR 2.92, IC95%: 1.65 – 5.16) y TGP (HR 2.92, IC95%: 1.65 – 5.16) son factores de riesgo de mortalidad por COVID-19 (25). Sin embargo, en nuestro estudio la distribución de transaminasas e INR entre fallecidos y sobrevivientes en ambas olas fue semejante, por lo que no podrían ser factores de riesgo, esto sería diferente a lo reportado en la literatura. Se recalca que este es un trabajo descriptivo de como evolucionaron los factores de riesgo mas no es parte de los objetivos interpretar los resultados: planteando o desestimando factores de riesgo.

Wang et al sostienen a la función hepática como predictor de mortalidad. Se describe daño directo de SARS-CoV-2 a los colangiocitos aunque también se puede encontrar en consumo de fármacos o síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (55).

**Albúmina**

La distribución de albumina fue menor en fallecidos que en sobrevivientes solo en la primera ola. Amado et al reporta como factores de riesgo albúmina < 4g/dL (HR 2.49, IC95%: 1.30 – 4.75) y lactato > 1.5 (HR 1.77, IC95%: 1.25 – 2.49) (31). Como se ha mencionado anteriormente este es un trabajo descriptivo en cuyos objetivos no está desestimar o hallar factores de riesgo.

Ramadori et al describen al incremento de dímero-D como resultado de activación en la cascada de coagulación con formación de membranas hialinas en los capilares alveolares, esto estaría relacionado a hipoalbuminemia. Así mismo, la administración de albúmina disminuye los niveles de dímero-D (56).

**LDH**

La elevación de LDH es también uno de los factores de riesgo de mortalidad con mayor consistencia en diversos artículos, describimos una mediana de LDH de 333U/L

y 552U/L entre los fallecidos en primera y segunda ola respectivamente. Dicha mediana está por encima de los sobrevivientes de ambas olas. Hueda et al establece el punto de corte de LDH > 720U/L (HR 2.08, IC95%: 1.34 – 3.22) (37)

Para Henry et al, esta enzima intracelular, tradicionalmente usada como marcador de daño cardíaco, se eleva también en otras injurias o fallas orgánicas múltiples en donde se propicia su liberación al espacio extracelular para acidificar el medio infectado y de esta manera activar metaloproteasas y macrófagos. El aumento marcado de LDH responde al daño tisular mediado por citocinas producto de la neumonía intersticial por COVID-19. Se menciona además que se debe ampliar el estudio de las diferentes isoenzimas de LDH y su rol en COVID-19 (57).

**Dímero-D y ferritina**

La distribución de dímero -D y ferritina fue similar entre fallecidos y sobrevivientes en ambas olas, por lo que no podrían ser factores de riesgo. Esto no correspondería a lo hallado en la literatura. Por ejemplo, Mahendra et al determinó como factor de riesgo a ferritina>450µg/L (aHR 2.13, IC95%: 1.67 – 2.72) (21). Zhou et al determinó como factores de riesgo para mortalidad por COVID-19 el D-D mayor de 1µg/mL (odds ratio 18.42, IC95%:2.64 – 128.55) el análisis estadístico descartó como factor de riesgo recuento leucocitario y enfermedad cardíaca (7).

**Relación neutrófilo-linfocito**

En primera ola la distribución de RNL fue mayor en fallecidos que en sobrevivientes, pero en segunda ola la distribución fue similar. No hay consenso en este punto. Mahendra et al se desestimó como factor de riesgo de mortalidad a la relación neutrófilo-linfocito, comorbilidades como diabetes, hipertensión arterial, accidente cerebrovascular, enfermedad renal crónica y creatinina > 1.5mg/dL (21). Sin embargo si podría tener importancia como factor de riesgo de necesidad de UCI, por ello la fisiopatología se comenta en la discusión de factores de riesgo de necesidad de UCI.

**Score PSI y NEWS 2**

Los puntajes de PSI fueron mayores entre los fallecidos respecto de los sobrevivientes en ambas olas y los puntajes de NEWS 2 solo lo fueron durante la segunda ola. Esto se correlaciona con la literatura, para Liu et al el PSI score (odds ratio 1.06, IC95%: 1.01 – 1.13) es un factor de riesgo de mortalidad en hospitalizados por COVID-19; en este caso el análisis multivariado descartó a los scores CURB65 y SMART-COP (19). Así mismo, para Olivas et al el NEWS SOCRE>=7(aRR 2.44, IC95%: 1.18 – 5.03) también es un factor de riesgo.

El score PSI fue inicialmente publicado en 1997 como predictor de riesgo en pacientes con neumonía adquirida con el objetivo de ayudar a los médicos a tomar decisiones racionales sobre la hospitalización o tratamiento ambulatorio (39). Este score ha demostrado también ser un útil en pacientes con COVID-19. Para Liu et al el puntaje elevado en PSI es un factor asociado a mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 (19). Bradley et al en un estudio de cohortes prospectivo determinó el rol predictor de mortalidad de PSI con AUC de 0.82 (IC95%0.78 – 0.86) (58). Por su parte García et al también en un estudio de cohortes prospectivo evaluaron varios scores, resultando PSI como score predictor de mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 con AUC de 0.87 (IC95%: 0.80 – 0.93), pero PSI no puede ser utilizado como predictor de necesidad de UCI en pacientes COVID-19 (59).

## Factores de riesgo de necesidad de UCI en pacientes hospitalizados por COVID-19

Las medianas estadísticamente significativas que fueron mayores entre los que necesitaron UCI respecto de los que no la necesitaron tanto en primera como segunda ola fueron los valores de SatO, SatO/fiO, polimorfonucleares, LDH, RNL, PSI y NEWS2.

El comentario de edad, sexo, comorbilidades y variables de laboratorio como factores de riesgo de empeoramiento clínico: necesidad de UCI es similar al discutido en el apartado anterior pues la fisiopatología es la misma para factores de riesgo de mortalidad y tal como en el apartado anterior no hay consenso en los factores de riesgo de necesidad de UCI. Discutiremos en este apartado aquellos factores de riesgo que se tocaron de manera sucinta.

**Leucocitosis y neutrofilia**

El recuento de polimorfonucleares fue mayor entre quienes necesitaron UCI respecto de los que no la necesitaron en ambas olas; mientras que el recuento de leucocitos solo fue mayor entre los que necesitaron UCI respecto de los que no la necesitaron en primera ola. Estas alteraciones hematológicas en pacientes COVID-19 aún no están explicadas del todo, pero se si utilizan para seguimiento de pacientes COVID-19. En la revisión de Al-Saadi et al describen como característica de COVID-19 severo a la linfopenia y neutrofilia. Mientras que los COVID-19 no severo; si bien presentaban linfopenia en un 80%, el promedio de recuento de linfocitos era mayor de $1 \times 10^9$ cel/L (60).

Para Jamal et al además de la linfopenia se presenta una drástica reducción de células T y se sugiere una asociación entre la disminución de linfocitos influenciada por la carga viral y la progresión de la enfermedad. Esto último reforzaría los hallazgos de utilizar a RNL y d-RNL como factores de riesgo de necesidad de UCI en pacientes hospitalizados por COVID-19 (61), como se comenta en el siguiente párrafo. Cabe resaltar que la disregulación inmunológica es mucho más amplia y motivo de otro estudio.

**Relación neutrófilo-linfocito**

La mediana de la RNL entre los que necesitaron UCI y los que no fue 10.8 y 5.3 en primera ola y fue de 9.3 y 5.5 en segunda ola. Esto está en consonancia con la literatura que indica que si la RNL ha sido considerada como factore de riesgo para evolución desfavorable en pacientes COVID-19, entendiendo a tal como la necesidad de ingreso a UCI o a ventilación mecánica.

Yang et al concluyeron que RNL elevado se relaciona con enfermedad severa (HR 2.45, IC95%: 1.98 – 4.57 y área bajo la curva de 0.841 con una sensibilidad de 88% y especificidad de 63.6% para un valor mayor o igual de 3.3), también la edad es un factor para formas severas de COVID-19 (HR 2.52, IC95%: 1.65 – 4.83). Si bien d-RNL, RPL, RLM y PCR presentaron valores de área bajo la curva con intervalos de confianza por encima de 0.5, estas variables fueron desestimadas como factores de riesgo de evolución desfavorable en el análisis multivariado (22). Por su parte, Shimi et al reportaron diferencia significativa en la mortalidad en el grupo de pacientes que aumentaba su RNL respecto del grupo en el que disminuía esta razón (23).

**Score NEWS 2**

Los puntajes de PSI y NEWS 2 fueron mayores en quienes necesitaron UCI respecto de quienes no lo necesitaron en ambas olas. El score PSI fue discutido en el apartado anterior.

El Colegio Real de Medicina de Gran Bretaña desarrollo un score para objetivar la respuesta clínica a patologías que se presentaban en emergencia y determinar su manejo hospitalario o ambulatorio (41), este score NEWS 2 también ha tenido utilidad en la COVID-19.

Zhan et al en una revisión sistemática y metaanálisis describen el uso de NEWS2 mayormente como predictor de deterioro clínico de pacientes con COVID-19, con sensibilidad, especificidad y AUC de 0.82, 0.67 y 0.82 respectivamente. Evidentemente NEWS 2 score no reemplaza el criterio clínico y puntajes bajos tampoco deben subestimarse puesto que puede haber una rápida progresión a falla respiratoria (62)

## Mortalidad de pacientes hospitalizados por COVID-19

Ante todo, es necesario comentar que el análisis de la mortalidad es complejo e influenciado por múltiples factores; en los sucesivos párrafos se buscará explicarla y contrastarla con nuestros hallazgos.

La mortalidad por COVID-19 en pacientes hospitalizados reportada en este trabajo fue de 7.7% y 6% para primera y segunda ola respectivamente y difiere de la hallada en estudios peruanos. Si bien la mortalidad en hospitalizados por COVID-19 fue menor en la segunda ola, no hallamos diferencia significativa; esto puede ser explicado en base a la disponibilidad de recursos y UCI que había en las clínicas privadas, pero podría también estar sesgados porque en este estudio no se incluyó a los pacientes trasladados a otras instituciones o que se retiraron voluntariamente. Es incorrecto comparar simplemente las tasas de mortalidad disponibles en repositorios electrónicos entre países (por diferente respuesta del sistema de salud entre países, diferente calidad de reporte de datos, diferente evolución de pandémica en Perú hubo tres olas en otros países difiere el número de olas, entre otros factores), esto será comentado en esta sección.

Estudios descriptivos establecen una mortalidad intrahospitalaria por COVID-19 entre 40.28% (63) y 46.2% (64) en hospitales de Trujillo. Por su parte, estudios de cohorte retrospectivos peruanos también hallaron la mortalidad intrahospitalaria; por ejemplo, según Mejía et al en un hospital público centro de referencia del norte de Lima Metropolitana del 29 de marzo al 11 de junio de 2020 la letalidad por COVID-19 en 369 pacientes hospitalizados fue de 49%, de los 183 decesos 120 eran varones, 226 (61.25% del total) pacientes requirieron UCI, pero solo 23 (10.18% de los que requería UCI) lograron ingresar a UCI, además 64.5% de los pacientes tuvo una saturación menor de 90% al ingreso. Dicho centro contó con 23 camas UCI para COVID-19 y atiende a población de bajos ingresos económicos (50).

Así mismo, Rodríguez et al reporta una letalidad en pacientes hospitalizados entre 1 de abril al 1 de mayo de 2020 de 38.9% en un hospital de referencia del sur Lima Metropolitana, de los 45 fallecidos 71% eran varones, 56 (45.9% del total) pacientes requirieron atención UCI, pero solo 9 (16.1% de los que requerían UCI) accedieron a dicha unidad, el promedio de la PaO/fiO fue de 169.7 ± 99 de los 122 pacientes incluidos. Dicho centro contó con 40 camas UCI (38). Por su parte Hueda et al, en un estudio de

cohortes retrospectivo, analizó 450 pacientes hospitalizados por COVID-19 entre el 1 de marzo y 22 de agosto de 2020 en un nosocomio de referencia en Tacna y halló una letalidad de 32.9%, 64 (18% del total) requirió ICU, de los cuales 47 (73%) logró ingresar a dicha unidad, 70% de los pacientes ingresó con una SatO < 90%. Este centro disponía de 18 camas UCI (37). Finalmente, el estudio de cohortes retrospectivo de Amado et al entre marzo y mayo de 2020 en un hospital de referencia nacional en Lima estudió a pacientes hospitalizados con COVID-19 grave y determinó una letalidad de 63.8%, 75.4% del total ingreso con Sat<90%. Siento el estudio con la letalidad intrahospitalaria más alta en el país (31) .

Esta diferencia en la mortalidad por COVID-19 en pacientes hospitalizados se puede atribuir al diferente acceso al sistema de salud que tiene los peruanos que hace que algunos puedan acudir a las clínicas privadas con menos complicaciones, sean admitidos y en caso sea necesario accedan a UCI. Si bien en nuestro estudio la mortalidad por COVID-19 en hospitalizados fue de 6.9%, el porcentaje que requirió UCI también fue bajo 17.5% y de ellos el 88.7% consiguió ser admitido en dicha unidad. Esta realidad difiere de la descrita en el párrafo anterior en donde se reporta mortalidades intrahospitalarias de 49%, 38.9% o 32.9% mientras que el porcentaje de los pudieron ser admitidos a UCI fue el 10.18%, 16.1% y 73% de los que necesitaban esta unidad. Pero también difiere el estado en que acudieron a emergencia mientras en este estudio el 7.9% acudieron con una SatO<90% en los otros estudios comentados el porcentaje fue de 64.5% o 70% (37,38,50).

Por otra parte la mortalidad intrahospitalaria hallada en nuestro trabajo es similar a la hallada por Olivares et al, el cual mediante un estudio retrospectivo en un centro de referencia en Chile halla una mortalidad de 8.5% en pacientes hospitalizados por COVID-19 en este caso el 23.4% de los hospitalizados acudió con una SatO<90% y el 36.2% requirió UCI a lo largo de su hospitalización (65). Es necesario también mencionar uno de los primeros trabajos realizados sobre factores de riesgo y mortalidad intrahospitalaria por COVID-19, Zhou et al describió a 191 pacientes de la provincia de Wuhan hospitalizados en diciembre de 2019, fecha de inicio del brote, y que se conocía el desenlace (alta o muerte); de los cuales murieron 54 (28%), 32 (17%) de los 191 requirió ventilación mecánica muriendo 31. Las características de esta cohorte fueron edad 56 años (IQR: 46 – 67), sexo masculino (62%) y comorbilidades (48%) en este caso los pacientes con score CURB-65 mayor o igual a 2 puntos fueron el 25%(7).

La hipótesis acerca de que la mortalidad se ve afectada por el acceso a los servicios de salud y por la falta de acceso a UCI es descrita por Almeida et al quien describe el impacto de esta pandemia sobre las UCI de Sudamérica, países como Chile, Boliva, Perú y Brazil no contaban con el número de camas necesarias para hospitalización y UCI. Siendo particularmente crítica esta situación en Perú y Bolivia (66) La letalidad por COVID-19 también estaría asociada al estrato socioeconómico, Mena et al describieron este fenómeno en Santiago de Chile en donde la letalidad en el municipio con menor estrato socioeconómico fue mayor que en el que tenía mayor estrado socioeconómico y fue estadísticamente significativo en menores de 80 años (67).

Así mismo, para analizar la mortalidad en pacientes hospitalizados es necesario saber que no puede ser comparada directamente, para ello se necesita ajustar por variables demográficas. Kelly et al estudiaron la mortalidad en 35 países por COVID-19 y la compararon con el promedio de mortalidad entre 2015 y 2020, tomando como datos los registros oficiales de cada país de dominio público y acceso libre en internet. Determinando que la tasa de exceso de mortalidad para la mitad de los países

estudiados era positiva y para la otra mitad era negativa, lo cual refuerza la idea de que la simple comparación de mortalidad por COVID-19 entre países es inconsistente y poco confiable. Esta variación en la mortalidad puede deberse, según las investigadoras, a diferencias en los reportes por COVID-19 entre los países y diferentes medidas de salud pública adoptadas por los diferente países (68). Similares conclusiones presentan Corrao et al que sostienen que la mortalidad por COVID-19 en distintos países, obtenida a partir de registros oficiales y de libre disposición, no permite una comparación directa de la misma. La razón es el numerador y denominador utilizado para hallar la mortalidad. El numerador varía porque hay diferentes criterios para definir muerte por COVID-19 entre los países y del denominador también varía porque la diversidad de definiciones de caso positivo a COVID-19 y de contacto cercano, además de la diferente capacidad de identificarlos. En caso se desee comparar a los países se debe considerar también el exceso de muertes y sus causas (10).

Con lo expuesto anteriormente entendemos que la mortalidad varía de manera multifactorial, pudiéndose explicar también por razones políticas. Mazzucchelli et al en un estudio ecológico plantea como estas razones políticas repercuten en la mortalidad por COVID-19. Encuentran que el índice de democracia plena, sistema político e índice de corrupción se asocian estadísticamente con la mortalidad (69).

## Limitaciones del estudio

Por ser un estudio descriptivo no se puede realizar asociaciones causales, ni hallar nuevos factores de riesgo, se describieron los hallazgos sin buscar asociaciones. Sin embargo, permitió conocer la realidad peruana ya que se obtuvo datos de pacientes en los momentos críticos del sistema de salud. Al ser un estudio en base a revisión de historias clínicas no se solicitó a todos los pacientes los mismos análisis, esta limitación se superó con la metodología en donde se utilizó como variables independientes a los análisis más frecuentes solicitados en emergencia y que de acuerdo con el marco teórico fueron relevantes, además el número de pacientes fue grande y se tomó muestreo probabilístico para ambas olas por lo que se pueden extrapolar los resultados.

Respecto de las limitaciones referidas a la selección de pacientes, hubo diferente capacidad de respuesta del sistema de salud del país contra la pandemia, durante la primera ola muchas muertes se produjeron en casa por falta de infraestructura, durante la segunda ola esto disminuyó ligeramente, difícil acceso a pruebas moleculares durante la primera ola de contagios, dificultad de acceso a la clínica privada ya sea por no contar con seguro de salud, por ser trasferido de forma tardía o temor de la población de acudir a los hospitales o clínicas. Esta limitación se controla tomando en cuenta que las clínicas privadas también presentaron gran demanda de pacientes, por lo que nos permite hacer el estudio y extrapolarlo a una población que tenga características clínico-laboratoriales similares. Además, la clínica donde se aplicó el estudio atiende gran demanda de pacientes con seguro EPS (Entidades prestadoras de salud) el cual está dirigido a los trabajadores y empleados de distintas empresas como parte de la seguridad social y laboral.

Respecto de las limitaciones de medición de variables, nosotros no hemos medido directamente las variables estas fueron recopiladas de la historia clínica. El laboratorio que procesó las muestras es certificado y fue el mismo durante las dos olas pandémicas además la Clínica cuenta con la acreditación de la certificación de calidad

en salud y seguridad del paciente por parte de *The Joint Commission International,* la cual entre otras cosas asegura una historia clínica de calidad y laboratorio confiable. Respecto de los scores PSI y NEWS2 si fueron hallados en este trabajo y para ello se utilizó fórmulas en Excel para minimizar los errores en el cálculo de estos.

# CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENTACIONES

Recalcamos que este es un estudio descriptivo, no es parte de los objetivos buscar asociaciones ni establecer o desestimar factores de riesgo descritos en la literatura. La data recolectada no permite evaluar si hubo cambio de factores según variante de COVID-19, nos interesó describir los factores de riesgo en pacientes hospitalizados en las dos olas pandémicas.

La evolución de los factores de riesgo de mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 en una clínica privada en Lima, Perú fue la siguiente:

Las medianas estadísticamente significativas que fueron mayores entre los fallecidos respecto de los sobrevivientes tanto en primera como segunda ola fueron los valores de edad, SatO/fiO, LDH y PSI.

Las medianas estadísticamente significativas que fueron mayores entre los fallecidos respecto de los sobrevivientes en primera ola fueron los valores de edad, SatO, SatO/fiO, leucocitosis, polimorfonucleares, LDH, RNL y PSI.

Las medianas estadísticamente significativas que fueron mayores entre los fallecidos respecto de los sobrevivientes en segunda ola fueron los valores de edad, SatO/fiO, TGO, LDH, PSI y NEWS 2.

Las medianas estadísticamente significativas que fueron mayores entre los que necesitaron UCI respecto de los que no la necesitaron tanto en primera como segunda ola fueron los valores de SatO, SatO/fiO, polimorfonucleares, LDH, RNL, PSI y NEWS2.

La mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 en una clínica privada en Lima fue 7.7% y 6% en la primera y segunda ola respectivamente.

Finalmente, se pueden formular las siguientes recomendaciones:

- ✓ A partir de este estudio descriptivo formular hipótesis de factores de riesgo de mortalidad y realizar mayores estudios para identificarlos incluyendo otros establecimientos de salud privados, así como incluir otras variables como imágenes (tomografía).
- ✓ Analizar el comportamiento de la enfermedad en la tercera ola pandémica y en la era posterior a la vacuna.
- ✓ Implementar sistema de seguimiento y registro de datos ante la posibilidad de nuevas olas pandémicas por la misma u otra enfermedad
- ✓ Valorar el uso de *Pneumonia severity Index* (PSI) como predictor de mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19.
- ✓ Ampliar estudios sobre la RNL, d-RNL y el *National early warning score* (NEWS2) como predictores de empeoramiento clínico y necesidad de UCI.

# REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Weekly epidemiological update on COVID-19 - 7 September 2021 [Internet]. WHO. 2021 [citado 10 de septiembre de 2021]. Disponible en: https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---7-september-2021

2. COVID-19 Map [Internet]. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. 2021 [citado 14 de septiembre de 2021]. Disponible en: https://coronavirus.jhu.edu/map.html

3. Sala de Situacion de Covid [Internet]. Perú: MINSA. 2021 [citado 10 de septiembre de 2021]. Disponible en: https://www.dge.gob.pe/covid19.html

4. Vaid A, Somani S, Russak AJ, De Freitas JK, Chaudhry FF, Paranjpe I, et al. Machine Learning to Predict Mortality and Critical Events in a Cohort of Patients With COVID-19 in New York City: Model Development and Validation. J Med Internet Res. 2020;22(11):e24018.

5. Acosta G, Escobar G, Bernaola G, Alfaro J, Taype W, Marcos C, et al. Description of patients with severe COVID-19 treated in a national referral hospital in Peru. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2020;37(2):253-8.

6. Bedoya-Sommerkamp M, Medina-Ranilla J, Chau-Rodríguez V, Li-Soldevilla R, Vera-Albújar Á, García PJ. Variantes del SARS-CoV-2: epidemiología, fisiopatología y la importancia de las vacunas. Rev Peru Med Exp Salud Pública. 2021;38:442-51.

7. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. The Lancet. 2020;395(10229):1054-62.

8. V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. Nat Rev Microbiol. 2020;1-16.

9. Salian VS, Wright JA, Vedell PT, Nair S, Li C, Kandimalla M, et al. COVID-19 Transmission, Current Treatment, and Future Therapeutic Strategies. Mol Pharm. 2021;18(3):754-71.

10. Corrao G, Rea F, Blangiardo GC. Lessons from COVID-19 mortality data across countries. J Hypertens. 2021;39(5):856-60.

11. Kung S, Doppen M, Black M, Braithwaite I, Kearns C, Weatherall M, et al. Underestimation of COVID-19 mortality during the pandemic. ERJ Open Res. 2021;7(1):00766-2020.

12. Secuenciación Genómica del virus SARS-CoV-2 en el Perú [Internet]. INSTITUTO NACIONAL DE SALUD. [citado 25 de septiembre de 2021]. Disponible en: http://web.ins.gob.pe/es/covid19/secuenciamiento-sars-cov2

13. Secuenciación Genómica del virus SARS-CoV-2 en el Perú [Internet]. INSTITUTO NACIONAL DE SALUD. [citado 23 de febrero de 2022]. Disponible en: https://web.ins.gob.pe/es/covid19/secuenciamiento-sars-cov2

14. Ismail AA. SARS-CoV-2 (Covid-19): A short update on molecular biochemistry, pathology, diagnosis and therapeutic strategies. Ann Clin Biochem. 2022;59(1):59-64.

15. COVID-19 (Novel Coronavirus) [Internet]. USA: Dynamed. [citado 10 de septiembre de 2021]. Disponible en: https://www.dynamed.com/condition/covid-19-novel-coronavirus

16. Papanikolaou V, Chrysovergis A, Ragos V, Tsiambas E, Katsinis S, Manoli A, et al. From delta to Omicron: S1-RBD/S2 mutation/deletion equilibrium in SARS-CoV-2 defined variants. Gene. 2022;814:146134.

17. Clinical Spectrum of SARS-CoV-2 Infection [Internet]. USA: NIH. COVID-19 Treatment Guidelines. 2021 [citado 14 de septiembre de 2021]. Disponible en: https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinical-spectrum/

18. Wang X, Liu W, Zhao J, Lu Y, Wang X, Yu C, et al. Clinical characteristics of 80 hospitalized frontline medical workers infected with COVID-19 in Wuhan, China. J Hosp Infect. 2020;S0195-6701(20)30194-8.

19. Liu Z, Liu J, Ye L, Yu K, Luo Z, Liang C, et al. Predictors of mortality for hospitalized young adults aged less than 60 years old with severe COVID-19: a retrospective study. J Thorac Dis. 2021;13(6):3628-42.

20. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost. 2020;18(4):844-7.

21. Mahendra M, Nuchin A, Kumar R, Shreedhar S, Mahesh PA. Predictors of mortality in patients with severe COVID-19 pneumonia - a retrospective study. Adv Respir Med. 2021;89(2):135-44.

22. Yang AP, Liu J ping, Tao W qiang, Li H ming. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. Int Immunopharmacol. 2020;84:106504.

23. Shimi G, Sohrab G, Pourvali K, Ghorbani A, Balam FH, Rostami K, et al. Correlation of Low Levels of α-1 Antitrypsin and Elevation of Neutrophil to Lymphocyte Ratio with Higher Mortality in Severe COVID-19 Patients. Mediators Inflamm. 2021;2021:5555619.

24. Rahim F, Amin S, Noor M, Bahadur S, Gul H, Mahmood A, et al. Mortality of Patients With Severe COVID-19 in the Intensive Care Unit: An Observational Study From a Major COVID-19 Receiving Hospital. Cureus. 2020;12(10):e10906.

25. Pozzobon FM, Perazzo H, Bozza FA, Rodrigues RS, de Mello Perez R, Chindamo MC. Liver injury predicts overall mortality in severe COVID-19: a prospective multicenter study in Brazil. Hepatol Int. 2021;15(2):493-501.

26. Takemoto MLS, Menezes MO, Andreucci CB, Knobel R, Sousa L, Katz L, et al. Clinical characteristics and risk factors for mortality in obstetric patients with severe COVID-19 in Brazil: a surveillance database analysis. BJOG Int J Obstet Gynaecol. 2020;127(13):1618-26.

27. Olivas-Martínez A, Cárdenas-Fragoso JL, Jiménez JV, Lozano-Cruz OA, Ortiz-Brizuela E, Tovar-Méndez VH, et al. In-hospital mortality from severe COVID-19 in a tertiary care center in Mexico City; causes of death, risk factors and the impact of hospital saturation. PloS One. 2021;16(2):e0245772.

28. Völlmy F, van den Toorn H, Zenezini Chiozzi R, Zucchetti O, Papi A, Volta CA, et al. A serum proteome signature to predict mortality in severe COVID-19 patients. Life Sci Alliance. 2021;4(9):e202101099.

29. Palacios Y, Ruiz A, Ramón-Luing LA, Ocaña-Guzman R, Barreto-Rodriguez O, Sánchez-Monciváis A, et al. Severe COVID-19 Patients Show an Increase in Soluble TNFR1 and ADAM17, with a Relationship to Mortality. Int J Mol Sci. 2021;22(16):8423.

30. Gadotti AC, de Castro-Deus M, Telles JP, Wind R, Goes M, Garcia-Charello Ossoski R, et al. IFN-γ is an independent risk factor associated with mortality in patients with moderate and severe COVID-19 infection. Virus Res. 2020;289:198171.

31. Amado-Tineo J, Ayala-García R, Apolaya-Segura M, Mamani-Quiroz R, Matta-Pérez J, Valenzuela-Rodríguez G, et al. Factores asociados a mortalidad en enfermedad SARS-CoV-2 grave de un hospital peruano. Rev Cuerpo Méd Hosp Nac Almanzor Aguinaga Asenjo. 2021;14(3):280-6.

32. Diccionario médico. Clínica Universidad de Navarra [Internet]. Navarra: Universidad de Navarra. 2021 [citado 16 de octubre de 2021]. Disponible en: https://www.cun.es/diccionario-medico

33. Diccionario de genética del NCI - Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. USA: NCI. 2012 [citado 16 de octubre de 2021]. Disponible en: https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-genetica/

34. Veiga de Cabo J, Fuente Díez E de la, Zimmermann Verdejo M. Modelos de estudios en investigación aplicada: conceptos y criterios para el diseño. Med Segur Trab. 2008;54(210):81-8.

35. Epi Info™ | CDC [Internet]. USA: CDC. 2021 [citado 3 de febrero de 2022]. Disponible en: https://www.cdc.gov/epiinfo/esp/es_index.html

36. Yupari-Azabache I, Bardales-Aguirre L, Rodriguez-Azabache J, Barros-Sevillano JS, Rodríguez-Diaz Á, Yupari-Azabache I, et al. Factores de riesgo de mortalidad por COVID-19 en pacientes hospitalizados: Un modelo de regresión logística. Rev Fac Med Humana. 2021;21(1):19-27.

37. Hueda-Zavaleta M, Copaja-Corzo C, Bardales-Silva F, Flores-Palacios R, Barreto-Rocchetti L, Benites-Zapata VA, et al. Factores asociados a la muerte por COVID-19 en pacientes admitidos en un hospital público en Tacna, Perú. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2021;38(2):214-23.

38. Rodríguez-Zúñiga MJM, Quintana-Aquehua A, Díaz-Lajo VH, Charaja-Coata KS, Becerra-Bonilla WS, Cueva-Tovar K, et al. Factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes adultos con neumonía por SARS- CoV-2 en un hospital público de Lima, Perú. Acta Médica Peru. 2020;37(4):437-46.

39. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. N Engl J Med. 1997;336(4):243-50.

40. Yamazaki R, Nishiyama O, Yoshikawa K, Saeki S, Sano H, Iwanaga T, et al. Comparison of CURB-65, PSI, and qSOFA for predicting pneumonia mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Sci Rep. 2021;11(1):3880.

41. Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS) 2: Standardising the assessment of acute-illness severity in the NHS. Updated report of a working party, London: RCP, 2017.

42. Myrstad M, Ihle-Hansen H, Tveita AA, Andersen EL, Nygård S, Tveit A, et al. National Early Warning Score 2 (NEWS2) on admission predicts severe disease and in-hospital mortality from Covid-19 - a prospective cohort study. Scand J Trauma Resusc Emerg Med. 2020;28(1):66.

43. The World Medical Association-Declaración de Helsinki de la AMM – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos [Internet]. 2021 [citado 16 de octubre de 2021]. Disponible en: https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/

44. Li J, Huang DQ, Zou B, Yang H, Hui WZ, Rui F, et al. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. J Med Virol. 2021;93(3):1449-58.

45. Chen Y, Klein SL, Garibaldi BT, Li H, Wu C, Osevala NM, et al. Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention. Ageing Res Rev. 2021;65:101205.

46. Gomez JMD, Du-Fay-de-Lavallaz JM, Fugar S, Sarau A, Simmons JA, Clark B, et al. Sex Differences in COVID-19 Hospitalization and Mortality. J Womens Health. 2021;30(5):646-53.

47. Alwani M, Yassin A, Al-Zoubi RM, Aboumarzouk OM, Nettleship J, Kelly D, et al. Sex-based differences in severity and mortality in COVID-19. Rev Med Virol. 2021;10.1002/rmv.2223.

48. Pradhan A, Olsson PE. Sex differences in severity and mortality from COVID-19: are males more vulnerable? Biol Sex Differ. 2020;11:53.

49. Ramírez-Soto MC, Alarcón-Arroyo M, Chilcon-Vitor Y, Chirinos-Pérez Y, Quispe-Vargas G, Solsol-Jacome K, et al. Association between Obesity and COVID-19 Mortality in Peru: An Ecological Study. Trop Med Infect Dis. 2021;6(4):182.

50. Mejía F, Medina C, Cornejo E, Morello E, Vásquez S, Alave J, 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. 2020;15(12):e0244171.

51. Yang J, Hu J, Zhu C. Obesity aggravates COVID-19: A systematic review and meta-analysis. J Med Virol. 2021;93(1):257-61.

52. Ribeiro AC, Uehara SC da SA. Systemic arterial hypertension as a risk factor for the severe form of covid-19: scoping review. Rev Saúde Pública. 2022;56:20.

53. Lim S, Bae JH, Kwon HS, Nauck MA. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. Nat Rev Endocrinol. 2020;1-20.

54. Camporota L, Cronin JN, Busana M, Gattinoni L, Formenti F. Pathophysiology of coronavirus-19 disease acute lung injury. Curr Opin Crit Care. 2022;28(1):9-16.

55. Wang K, Zuo P, Liu Y, Zhang M, Zhao X, Xie S, et al. Clinical and Laboratory Predictors of In-hospital Mortality in Patients With Coronavirus Disease-2019: A Cohort Study in Wuhan, China. Clin Infect Dis. 2020;71(16):2079-88.

56. Ramadori G. Albumin Infusion in Critically Ill COVID-19 Patients: Hemodilution and Anticoagulation. Int J Mol Sci. 2021;22(13):7126.

57. Henry BM, Aggarwal G, Wong J, Benoit S, Vikse J, Plebani M, et al. Lactate dehydrogenase levels predict coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity and mortality: A pooled analysis. Am J Emerg Med. 2020;38(9):1722-6.

58. Bradley J, Sbaih N, Chandler TR, Furmanek S, Ramirez JA, Cavallazzi R. Pneumonia Severity Index and CURB-65 Score Are Good Predictors of Mortality in Hospitalized Patients With SARS-CoV-2 Community-Acquired Pneumonia. Chest [Internet]. 2021 [citado 11 de marzo de 2022]; Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8562015/

59. García Clemente MM, Herrero Huertas J, Fernández Fernández A, De La Escosura Muñoz C, Enríquez Rodríguez AI, Pérez Martínez L, et al. Assessment of risk scores in Covid-19. Int J Clin Pract. 2021;75(12):e13705.

60. Al-Saadi EAKD, Abdulnabi MA. Hematological changes associated with COVID-19 infection. J Clin Lab Anal. 2021;36(1):e24064.

61. Jamal M, Bangash HI, Habiba M, Lei Y, Xie T, Sun J, et al. Immune dysregulation and system pathology in COVID-19. Virulence. 12(1):918-36.

62. Zhang K, Zhang X, Ding W, Xuan N, Tian B, Huang T, et al. The Prognostic Accuracy of National Early Warning Score 2 on Predicting Clinical Deterioration for Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Med. 2021;8:699880.

63. Alfaro Angulo MA, Rivero Villegas MR, Sánchez Reyna VA, Alfaro Angulo MA, Rivero Villegas MR, Sánchez Reyna VA. Características de pacientes hospitalizados con COVID-19 en la red asistencial La Libertad-EsSalud, 2020. Horiz Méd Lima [Internet]. 2021 [citado 24 de febrero de 2022];21(4). Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1727-558X2021000400003&lng=es&nrm=iso&tlng=es

64. Murrugarra-Suarez S, Lora-Loza M, Cabrejo-Paredes J, Mucha-Hospinal L, Fernandez-Cosavalente H, Murrugarra-Suarez S, et al. Factores asociados a mortalidad en pacientes Covid- 19 en un Hospital del norte de Perú. Rev Cuerpo Méd Hosp Nac Almanzor Aguinaga Asenjo. 2020;13(4):378-85.

65. Olivares F, Muñoz D, Fica A, Delama I, Alvarez I, Navarrete M, et al. Características clínicas de 47 pacientes con COVID-19 ingresados a un centro regional en Chile. Rev Médica Chile. 2020;148(11):1577-88.

66. Almeida F. Exploring the Impact of COVID-19 on the Sustainability of Health Critical Care Systems in South America. Int J Health Policy Manag. 2021;10(8):462-4.

67. Mena GE, Martinez PP, Mahmud AS, Marquet PA, Buckee CO, Santillana M. Socioeconomic status determines COVID-19 incidence and related mortality in Santiago, Chile. Science. 2021;372(6545):eabg5298.

68. Kelly G, Petti S, Noah N. Covid-19, non-Covid-19 and excess mortality rates not comparable across countries. Epidemiol Infect. 2021;149:e176.

69. Mazzucchelli R, Agudo Dieguez A, Dieguez Costa EM, Crespí Villarías N. [Democracy and Covid-19 mortality in Europe.]. Rev Esp Salud Publica. 2020;94:e202006073.

# ANEXOS

## ANEXO 1: PSI SCORE (ÍNDICE DE SEVERIDAD DE LA NEUMONÍA) (39)

| FACTOR DE RIESGO | PUNTOS | FACTOR DE RIESGO | PUNTOS |
|---|---|---|---|
| **Demografico** | | **Comorbilidad** | |
| Hombre | años | Neoplasia | 30+ |
| Mujer | Años -10 | Enfermedad Hepática | 20+ |
| Institucionalizado | 10+ | I cardíaca | 10+ |
| **Laboratorio y Rx** | | ACV | 10+ |
| Ph arterial <7,35 | 30+ | I Renal | 10+ |
| BUN>30 mg/dl | 20+ | **Examen físico** | |
| Na <130 | 20+ | Alteración de conciencia | 20+ |
| Glucosa >250 mg/dl | 10+ | FR>30 | 20+ |
| Hematocrito <30 | 10+ | PAS<90 mmhg | 20+ |
| P parcial de O2 <60 mm Hg | 10+ | T°<35 o >40°C | 10+ |
| Efusion pleural | 10+ | FC>125 x min | 10 |

| | | Mortalidad % | | |
|---|---|---|---|---|
| Puntaje total | Clasificación Riesgo | Adultos | Institucionalizados | Recomendación |
| < 51 | I | 0,2 | 0 | AMBULATORIO |
| 51 a 70 | II | 0,5 | 0 | AMBULATORIO |
| 71 a 90 | III | 2,6 | 4,8 | AMBULATORIO CONTROL ESTRECHO |
| 91 a 130 | IV | 9,3 | 12 | HOSPITALIZAR |
| >130 | V | 24,9 | 32,9 | HOSPITALIZAR |

Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. N Engl J Med. 23 de enero de 1997;336(4):243-50

## ANEXO 2: NEWS 2 SCORE (National early warning score 2) (41)

| Parámetro fisiológico | Escala | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 3 | 2 | 1 | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Frecuencia respiratoria | ≤ 8 | | 9-11 | 12-20 | | 21-24 | ≥ 25 |
| Saturación de oxígeno ($SpO_2$) | ≤ 91 | 92-93 | 94-95 | ≤ 96 | | | |
| $SpO_2$ en caso de EPOC | ≤ 83 | 84-85 | 86-87 | 88-92<br>≤ 93 sin $O_2$ | 93-94 con $O_2$ | 95-96 con $O_2$ | ≥ 97 con $O_2$ |
| ¿Oxígeno suplementario? | | Sí | | Aire ambiente | | | ≥ 220 |
| Tensión arterial sistólica | ≤ 90 | 91-100 | 101-110 | 111-219 | | | |
| Frecuencia cardiaca | ≤ 40 | | 41-50 | 51-90 | 91-110 | 111-130 | ≥ 131 |
| Nivel de consciencia | | | | Alerta | | | C, V, D, I |
| Temperatura | ≤ 35.0 | | 35.1-36.0 | 36.1-38.0 | 38.1-39.0 | ≥ 39.1 | |

| Clasificación NEWS 2 | Riesgo clínico | Respuesta clínica |
|---|---|---|
| 0 | Bajo | Continuar cuidados de enfermería. Signos vitales cada 12 horas |
| 1-4 | Bajo | Continuar cuidados de enfermería. Signos vitales cada 4-6 horas |
| 3 en cualquier parámetro | Bajo/medio | Respuesta urgente en piso o ala*. Signos vitales cada hora |
| 5-6 | Medio | Respuesta urgente en piso o ala*. Signos vitales cada hora |
| 7 o más | Alto | Respuesta emergente**. Monitoreo continuo de signos vitales |

* Respuesta por médico o equipo capacitado para atender pacientes con deterioro agudo.
** El equipo de respuesta rápida debe estar capacitado para el manejo crítico, incluyendo manejo de vía aérea.

Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS) 2: Standardising the assessment of acute-illness severity in the NHS. Updated report of a working party, London: RCP, 2017.

# ANEXO 3: APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN DE LA FACULTAD DE MEDICINA SAN FERNANDO

**Universidad Nacional Mayor de San Marcos**
**Universidad del Perú, Decana de América**
**Facultad de Medicina**
**Comité de Ética en Investigación**

***ACTA DE EVALUACIÓN ÉTICA DE ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN (AEE-CEI)***

**CÓDIGO DE ESTUDIO N°: 0173**

En Lima, a los veintitrés días del mes de noviembre de 2021, en Sesión del COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN, previa evaluación del Proyecto de Tesis de Pregrado titulado: "Evolución de los factores de riesgo para mortalidad por COVID-19 durante las dos olas pandémicas en adultos hospitalizados en una clínica privada - Lima, Perú" y presentado por Víctor Guillermo Ayala Pazos con Código de Matrícula N°: 14010005 de la Escuela Profesional de Medicina Humana de la Facultad de Medicina.

**ACUERDA:**

Dar por **APROBADO** dicho Proyecto, considerando que se ha cumplido satisfactoriamente con las recomendaciones Metodológicas y Éticas para la investigación en seres humanos y/o en animales de laboratorio.

Lima, 24 de noviembre de 2021

Dr. Henry Guija Guerra
PRESIDENTE DEL CEI

# ANEXO 4: RESOLUCIÓN DECANAL DE INSCRIPCIÓN DE PROYECTO DE TESIS

UNMSM

Firmado digitalmente por PODESTA GAVILANO Luis Enrique FAU 20148092282 soft
Motivo: Soy el autor del documento
Fecha: 15.11.2021 08:05:55 -05:00

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
Universidad del Perú. Decana de América
FACULTAD DE MEDICINA
DECANATO

Lima, 15 de Noviembre del 2021

**RESOLUCIÓN DECANAL N° 003754-2021-D-FM/UNMSM**

Visto el expediente digital Nº UNMSM-20210070334, de fecha 27 de setiembre de 2021 de la Facultad de Medicina, sobre aprobación de Proyecto de tesis

**CONSIDERANDO:**

Que, mediante Resolución de Decanato N° 1569-D-FM-2013 ratificada con Resolución Rectoral N° 01717-R-2016 de fecha 19 de abril de 2016, se aprueba el Reglamento para la Elaboración de Tesis para optar el Título Profesional en las Escuelas Académico Profesionales de la Facultad de Medicina, que en su **Capítulo I. Introducción, Art. 2:** establece que: *"La tesis debe ser un trabajo inédito de aporte original, por la cual se espera que los estudiantes adquieran destrezas y conocimientos que los habiliten para utilizar la investigación como un instrumento de cambio, cualquiera sea el campo del desempeño"* así mismo, en su **Capítulo VI: Del Asesoramiento de la tesis:** Art. 28 establece que: *"La Dirección de la EAP con la opinión favorable del Comité de Investigación, solicitará a la Dirección Académica la Resolución Decanal respectiva para proceder a su ejecución";*

Que, mediante Oficio N°000590-2021-EPMH-FM/UNMSM, la Directora de la Escuela Profesional de Medicina Humana; eleva el Informe de la Dra. Sofía del Carmen González Collantes referente al Proyecto de Tesis titulado "EVOLUCIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO PARA MORTALIDAD POR COVID-19 DURANTE LAS DOS OLAS PANDÉMICAS EN ADULTOS HOSPITALIZADOS EN CLÍNICA INTERNACIONAL - LIMA, PERÚ", presentado por el estudiante Victor Guillermo Ayala Pazos, con código de matrícula 14010005, para optar el Título Profesional de Médico Cirujano; informa que el Proyecto de Tesis mencionado se encuentra APTO para ser ejecutado; por lo que, solicita autorizar la emisión de la Resolución de Decanato respectiva incluyendo el nombre del asesor de la tesis Dr. José Percy Amado Tineo con código 0A2133, docente del Departamento Académico de Medicina Humana; y,

Estando a lo establecido por el Estatuto de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos y las atribuciones conferidas por la Ley Universitaria N°30220;

**SE RESUELVE:**

**1° Aprobar el Proyecto de Tesis, según detalle:**

| | |
|---|---|
| **Estudiante:**<br>**Victor Guillermo Ayala Pazos**<br>**Código de matrícula N° 14010005**<br>**E.P. de Medicina Humana** | **Título del Proyecto de Tesis:**<br><br>**"EVOLUCIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO PARA MORTALIDAD POR COVID-19 DURANTE LAS DOS OLAS PANDÉMICAS EN ADULTOS HOSPITALIZADOS EN CLÍNICA INTERNACIONAL - LIMA, PERÚ"** |
| **Asesor: Dr. José Percy Amado Tineo**<br>**Código docente: 0A2133** | |

2° Encargar a la Escuela Profesional de Medicina Humana el cumplimiento de la presente resolución.

Regístrese, comuníquese, archívese.

UNMSM

**DRA. ALICIA J. FERNÁNDEZ GIUSTI VDA. DE PELLA**
VICEDECANA ACADÉMICA

**DR. LUIS ENRIQUE PODESTA GAVILANO**
DECANO

Firmado digitalmente por FERNANDEZ GIUSTI VDA DE PELLA Alicia Jesus FAU 20148092282 soft
Motivo: Doy V° B°
Fecha: 15.11.2021 08:04:57 -05:00

LPG/mmb

Esta es una copia auténtica imprimible de un documento electrónico archivado por la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, aplicando lo dispuesto por el Art. 25 de D.S. 070-2013-PCM y la Tercera Disposición Complementaria Final del D.S. 026- 2016-PCM. Su autenticidad e integridad pueden ser contrastadas a través de la siguiente dirección web: **https://spsgd.unmsm.edu.pe/verifica/inicio.do** e ingresando el siguiente código de verificación: **TBVPXWE**

# ANEXO 5: APROBACIÓN DE LA CLÍNICA INTERNACIONAL

Clínica Internacional

Lima, 24 de noviembre de 2021

**N°029-TI-D-DID-CI-2021**

Investigador (a):
**Víctor Guillermo Ayala Pazos**

Cordial saludo:

Por la presente, informo que ha sido aprobada la solicitud de campo clínico para el desarrollo del proyecto de investigación titulado **Evolución de los factores de riesgo para mortalidad por COVID-19 durante las dos olas pandémicas en adultos hospitalizados en Clínica Internacional - Lima, Perú**. Con las siguientes características:

| | |
|---|---|
| Vigencia de aprobación | 6 meses |
| F. Inicio | 24/11/2021 |
| F. Fin | 24/05/2022 |
| Sede | Lima |

Cabe mencionar que usted ha firmado el **Compromiso de Confidencialidad para Investigadores de CI**. Por lo que, se encuentra en la obligación de cumplir con lo referido en dicho documento.

Para consultas, puede comunicarse al correo docencia@cinternacional.com.pe

Atentamente,

**Dr. Luis Guerra Díaz**
**Jefe de Docencia**
**Clínica Internacional**