



Universidad Nacional
Federico Villarreal

Vicerrectorado de
INVESTIGACIÓN

FACULTAD DE MEDICINA “HIPOLITO UNANUE”

**FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD EN PACIENTES HOSPITALIZADOS
CON COVID-19 EN EL HOSPITAL NACIONAL HIPÓLITO UNANUE DE ENERO
A MARZO DEL 2021**

Líneas de Investigación: En Salud Pública

Tesis Para Optar el Título Profesional de Médico Cirujano

AUTOR:

La Torre Olivares, Tatiana Milagros

ASESOR:

Claros Manotupa, José Luis

JURADO:

Cabrera Arroyo, Edwin Elard

Guevara Florian, Victor Angel

Sandoval Diaz, Wilder

Lima - Perú

2021

DEDICATORIA

El presente trabajo se lo dedico a Dios por permitirme estar con vida, así mismo por continuar en el camino de la medicina humana. A mis amados padres, Rosa Olivares y Orlando La Torre, por el apoyo incondicional que me han brindado de todas las formas posibles, por la paciencia y confianza depositada en mi persona.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mi familia por acompañarme con amor en cada paso que doy, por su motivación y respaldo. Quiero hacer un agradecimiento especial al Dr. José Luis Claros Manotupa, por el gran apoyo brindado como docente y como guía para la elaboración de la presente tesis.

Finalmente agradecer a todas las personas que apoyaron en mi formación, así como en este trabajo.

ÍNDICE

RESUMEN	1
ABSTRACT	2
I. INTRODUCCIÓN	3
1.1. DESCRIPCIÓN Y FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	4
<i>1.1.1. Descripción del problema</i>	<i>4</i>
<i>1.1.2. Formulación Del Problema.....</i>	<i>5</i>
1.2. ANTECEDENTES	7
<i>1.2.1. Internacionales</i>	<i>7</i>
<i>1.2.2. Nacionales</i>	<i>13</i>
1.3. OBJETIVOS.....	16
<i>1.3.1. Objetivo General.....</i>	<i>16</i>
<i>1.3.2. Objetivo Específico</i>	<i>16</i>
1.4. JUSTIFICACIÓN	17
1.5. HIPÓTESIS.....	18
II. MARCO TEÓRICO	21
2.1. BASES TEÓRICAS SOBRE EL TEMA DE INVESTIGACIÓN	21
<i>2.1.1. Concepto e historia de COVID-19 y SARS-CoV-2</i>	<i>21</i>
<i>2.1.2. Epidemiología de COVID-19</i>	<i>22</i>
<i>2.1.3. Fisiopatología de COVID-19</i>	<i>24</i>
<i>2.1.4. Definición de casos para la vigilancia COVID-19.....</i>	<i>26</i>
<i>2.1.5. Presentación clínica de COVID-19</i>	<i>28</i>

2.1.6. Descripción general de las pruebas para el SARS-CoV-2.....	30
2.1.7. Factores pronósticos de mortalidad y gravedad en pacientes con COVID-19..	34
2.1.8. Complicaciones de COVID-19	35
2.1.9. Tratamiento de COVID-19.....	37
III. MÉTODO	41
3.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN	41
3.2. ÁMBITO TEMPORAL Y ESPACIAL	41
3.2.1. Ámbito Temporal.....	41
3.2.2. Ámbito Espacial.....	41
3.3. VARIABLES.....	41
3.4. POBLACIÓN Y MUESTRA	42
3.4.1. Población.....	42
3.4.2. Muestra.....	43
3.5. INSTRUMENTOS	44
3.6. PROCEDIMIENTOS.....	44
3.7. ANÁLISIS DE DATOS	44
3.8. ASPECTOS ÉTICOS.....	45
IV. RESULTADOS	46
V. DISCUSIÓN	57
VI. CONCLUSIONES	63
VII. RECOMENDACIONES.....	64
VIII. REFERENCIAS	65

IX. ANEXOS..... 70

RESUMEN

OBJETIVO: Determinar los factores asociados a mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue de enero a marzo del 2021.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio observacional, analítico, de casos y controles, de corte transversal. Con una muestra de 198 pacientes, 99 casos y 99 controles, se extrajeron datos de las historias clínicas mediante una ficha de recolección de datos para su posterior análisis mediante el programa SPSS versión 25.

RESULTADOS: Los factores asociados significativamente a mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 fueron, como factores de riesgo, edad mayor o igual a sesenta años (OR:4,87 y un IC al 95%:2,66-8,92; $p<0,001$), obesidad (OR: 1,888 y un IC al 95%: 1,015-3,512; $p: 0,043$), diabetes mellitus (OR: 1,957; IC al 95%: 1,004-3,811; $p: 0,047$), hipertensión arterial (OR: 2,119 y un IC al 95%: 1,151-3,900; $p: 0,015$) y linfopenia al ingreso ($<1 \times 10^9/L$) (OR: 7,652; IC al 95%: 3,919-14,938; $p<0,001$). Como factor protector, resultó anosmia al ingreso de la hospitalización (OR: 0,165 y un IC al 95%: 0,036-0,765; $p: 0,010$). No obstante, no se encontró asociación estadísticamente significativa para las variables sexo, fiebre alta al ingreso ($\geq 39^\circ C$), sobreinfección bacteriana del tracto respiratorio inferior y embolia pulmonar.

CONCLUSIONES: Los factores asociados a mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue de enero a marzo del 2021 fueron: edad, obesidad, diabetes mellitus, hipertensión arterial, anosmia al ingreso y linfopenia al ingreso.

Palabras clave: COVID-19, mortalidad, factores de riesgo y SARS-CoV-2.

ABSTRACT

OBJECTIVE: Describe the factors associated with mortality in patients hospitalized for COVID-19 at the Hospital Nacional Hipólito Unanue from January to March 2021.

MATERIALS AND METHODS: observational, analytical, case-control study. With a sample of 198 patients, 99 cases and 99 controls. Data were extracted from the medical records using a data collection form, and subsequent analysis was performed with SPSS v25.

RESULTS: The risk factors significantly associated with mortality in patients hospitalized for COVID-19 were age greater than or equal to sixty years (OR: 4.87 and 95% CI: 2.66-8.92; $p < 0.001$), obesity (OR: 1.888 and 95% CI: 1.015-3.512; $p: 0.043$), diabetes mellitus (OR: 1.957; 95% CI: 1.004-3.811; $p: 0.047$), arterial hypertension (OR: 2.119 and 95% CI: 1.151-3.900; $p: 0.015$) and lymphopenia at admission ($< 1 \times 10^9 / L$) (OR: 7.652; 95% CI: 3.919-14.938; $p < 0.001$). As a protective factor, anosmia found on admission (OR: 0.165 and a 95% CI: 0.036-0.765; $p: 0.010$). However, no statistically significant association was found for the variables sex, high fever on admission ($\geq 39^\circ C$), bacterial superinfection of the lower respiratory tract and pulmonary embolism. **CONCLUSIONS:** The factors associated with mortality in patients hospitalized for COVID-19 at the Hipólito Unanue National Hospital from January to March 2021 were age, obesity, diabetes mellitus, arterial hypertension, anosmia on admission and lymphopenia on admission.

Key words: COVID-19, mortality, risk factors and SARS-CoV-2.

I. INTRODUCCIÓN

La COVID-19 o la enfermedad del coronavirus 2019, es una enfermedad infecciosa, causada por un nuevo coronavirus SARS-CoV-2, virus que se dio a conocer tras el brote reportado en la ciudad de Wuhan (China) en diciembre del 2019. Este virus tiene predilección por el árbol respiratorio, generando una respuesta inmune exagerada, causando daño multiorgánico y finalmente la muerte.

Actualmente la COVID-19 es causante de una pandemia, que ha generado una severa crisis económica, social y de salud, además de la morbimortalidad mundial y colapso del sistema sanitario en muchos países como el nuestro.

Por ello el siguiente trabajo de investigación busca determinar los factores asociados a mortalidad en los pacientes que requirieron hospitalización por COVID-19 durante el primer trimestre del 2021, fecha coincidente con la segunda ola que atravesó nuestro país. Los resultados hallados podrán contribuir a la investigación nacional, debido a que los datos obtenidos fueron de un hospital de tercer nivel con gran demanda de atención para pacientes COVID-19.

El primer capítulo de nuestra investigación, plantea el problema que se busca resolver, además describe el objetivo general y específico; la hipótesis que posteriormente será contrastada y los antecedentes internacionales y nacionales.

El segundo capítulo, describe el marco teórico que ha servido de base para nuestra investigación.

En el tercer capítulo, se describe el método de investigación, se explica la muestra utilizada y las variables dependiente e independientes, entre otros puntos.

El cuarto capítulo, describe mediante tablas, la frecuencia, el análisis de asociación y riesgo respectivo de nuestras variables.

El quinto capítulo, contrasta nuestros resultados, con los antecedentes descritos en la presente investigación.

Finalmente, en el sexto capítulo, se concluye con las respuestas a nuestras hipótesis.

1.1. DESCRIPCIÓN Y FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.1.1. Descripción del problema

En diciembre del año 2019, en Wuhan, la capital de la provincia de Hubei (República de China); se informó de un brote de neumonía de causa desconocida, la mayoría de los primeros casos estaban relacionados epidemiológicamente con el mercado de Huanan, donde se daba la venta de animales acuáticos y animales vivos. Descubriéndose a partir de muestras de células del tracto respiratorio inferior, un betacoronavirus, que se denominó Coronavirus nuevo de 2019 (2019-nCoV). (Alves, 2020)

En base a la filogenia y taxonomía hallada en este nuevo virus, el 11 de febrero del 2020, el grupo de estudio *Coronaviridae* del Comité Internacional de Taxonomía de Virus nombró al virus como “SARS – CoV2”; por otro lado, la Organización Mundial de la Salud (OMS) le puso de nombre a la enfermedad resultante “Enfermedad por Coronavirus” o “COVID-19”.

La infección se propagó rápidamente, resultando en una epidemia en todo el territorio chino, incrementando la cantidad de casos de enfermedad por coronavirus. Al 5 de marzo del 2020, alrededor de 86 países, incluidos seis de Latino América, habían notificado al menos un caso confirmado por laboratorio. El día 11 de marzo del mismo año, la OMS declaró el brote de COVID-19 como pandemia. (Mejía, 2020)

En Perú se confirmó el primer caso el 6 de marzo del 2020; el 15 de marzo el gobierno peruano, declaró al país en estado de emergencia, pese a las medidas de confinamiento y debido a las condiciones del sistema sanitario, social y económico del país, el SARS-CoV-2 generó un colapso del sistema de salud con una gran cantidad de fallecidos. A la semana epidemiológica 15 del presente año el Ministerio de Salud reportó 74574 fallecido entre confirmados y sospechosos mediante el sistema de vigilancia epidemiológica de COVID-19, sin embargo, cifra que no va acorde con el Sistema Nacional de Defunciones. (Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades , 2021)

Estudios internacionales han reportado características de los pacientes hospitalizados con COVID-19 que se asociaron a mortalidad; no obstante, la mayoría de esta información es de países de altos ingresos, lo cual difiere de la realidad peruana; además, en nuestro país, se disponen de muy pocos estudios representativos que evalúen los factores asociados a mortalidad por COVID-19.

Por ello, este estudio fue realizado en el hospital de tercer nivel, Hospital Nacional Hipólito Unanue, perteneciente al Ministerio de Salud; hospital que desde el mes de marzo del año pasado inició con las atenciones para pacientes con COVID-19, con gran demanda de atención por lo que tuvo que habilitar cuatro pabellones de hospitalización, un área de UCI, emergencia diferenciada, una sala de partos, otra adicional de operaciones, exclusiva para pacientes con COVID-19.

1.1.2. Formulación Del Problema

Problema general

¿Cuáles son los factores asociados a mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue de enero a marzo del 2021?

Problema específico

¿La edad es un factor asociado a mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue de enero a marzo del 2021?

¿El sexo es un factor asociado a mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue de enero a marzo del 2021?

¿La obesidad es un factor asociado a mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue de enero a marzo del 2021?

¿Diabetes mellitus es un factor asociado a mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue de enero a marzo del 2021?

¿Hipertensión arterial es un factor asociado a mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue de enero a marzo del 2021?

¿Fiebre alta al ingreso es un factor asociado a mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue de enero a marzo del 2021?

¿Anosmia al ingreso es un factor asociado a mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue de enero a marzo del 2021?

¿Sobreinfección bacteriana del tracto respiratorio inferior es un factor asociado a mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue de enero a marzo del 2021?

¿Embolia pulmonar es un factor asociado a mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue de enero a marzo del 2021?

¿Linfopenia es un factor asociado a mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue de enero a marzo del 2021?

1.2. ANTECEDENTES

1.2.1. Internacionales

En estudio denominado “Factores de riesgo de mortalidad en pacientes con infección por coronavirus 2019 (COVID-19)” cuyo objetivo fue resumir en base a la literatura, los resultados sobre la asociación entre edad, sexo, comorbilidades y riesgo de muerte por infección por COVID-19. El estudio es un metanálisis de cohortes retrospectivas, utilizando bases de datos como Web of Science, PubMed, Scopus, Cochrane Library y Google Scholar, teniendo como punto de corte final el 1 de mayo de 2020. Se seleccionaron 14 estudios con 29,909 pacientes infectados por COVID-19 y 1445 casos de muerte, obteniéndose como resultados que la edad avanzada (mayor o igual a 65 años) y el sexo masculino están asociados significativamente con riesgo de muerte por infección por COVID-19 (OR agrupados: 4,59; IC del 95%:2,61-8,04; $p < 0,001$ y OR agrupados:1,50; IC del 95%:1,06-2,12, $p: 0,021$, respectivamente). Por otro lado, las comorbilidades, hipertensión (OR agrupados: 2,70; IC del 95%:1,40-5,24; $p:0,003$) y diabetes (OR agrupados: 2,41; IC del 95%: 1,05-5,51; $p: 0,037$), también estaban asociadas estadísticamente a mayor mortalidad. (Parohan, 2020)

En el estudio denominado “Asociación del índice de masa corporal (IMC) con COVID-19 crítico y la mortalidad hospitalaria” cuyo objetivo fue explorar la asociación que existe entre el IMC y mortalidad de pacientes infectados por COVID-19. Un metanálisis de dosis

respuesta, con búsqueda sistemática en las bases de datos Medline, PubMed, Embase y Web of Science hasta el 27 agosto de 2020. A partir de 7 estudios (2272 casos y 11,852 controles) se buscó el efecto del IMC sobre mortalidad por COVID-19. Los resultados combinados a través del modelo de efectos aleatorios fueron que pacientes con un IMC $> 30 \text{ kg} / \text{m}^2$ tenían un riesgo mayor de mortalidad que fue significativo (OR:2,68; IC del 95%:1,65-4,37; $p < 0,001$); por otro lado, mediante el análisis multivariado basados en el OR ajustado dieron que la obesidad es un factor de riesgo independiente para mortalidad por COVID-19 (OR ajustado:3,34; IC del 95%: 1,89–5,90; $p: 0,003$). Además, en el metanálisis dosis-respuesta se halló que la mortalidad por COVID-19 aumentaba un 6% por cada $1 \text{ kg} / \text{m}^2$ (OR: 1.06; IC del 95%: 1.02–1.10; $p: 0.002$) y un 12% por cada $2 \text{ kg} / \text{m}^2$ (OR:1.12; IC del 95%:1.04–1.21; $p: 0.002$). (Du & Yuan, 2020)

En el estudio denominado “Factores de riesgo asociados con el síndrome de dificultad respiratoria aguda y la muerte en pacientes con neumonía por coronavirus 2019 en Wuhan, China”, cuyo objetivo fue describir características clínicas y resultados de los pacientes con neumonía por la infección COVID-19 que hicieron SDRA o fallecieron. Siendo un estudio que se llevó en el Hospital Wuhan Jinyintan en China entre el 25 de diciembre de 2019 y el 26 de enero de 2020, de tipo cohorte retrospectivo, utilizando registros médicos electrónicos para la recopilación de datos, teniendo una muestra de 201 pacientes, obteniéndose como resultados tras un análisis bivariado, mediante el modelo de regresión de Cox que: Fiebre alta al inicio ($\geq 39^\circ\text{C}$) se asoció con mayor riesgo de desarrollar SDRA (HR: 1,77; IC del 95%:1,11-2,84; $p < 0,02$) ; sin embargo los pacientes ingresaron con fiebre alta ($\geq 39^\circ\text{C}$) e hicieron SDRA respecto a los pacientes con temperatura $< 39^\circ\text{C}$ que hicieron

SDRA, se asociaron negativamente con la muerte (HR, 0,41; IC del 95%, 0,21-0,82). (Wu, 2020)

En el estudio denominado “Manifestaciones neurológicas como predictores de severidad y mortalidad en individuos hospitalizados con COVID-19” cuyo objetivo fue determinar la incidencia de las manifestaciones neurológicas en pacientes hospitalizados con COVID-19 y la evaluación de estas manifestaciones como predictores de gravedad y mortalidad. Estudio de tipo observacional con diseño de cohorte prospectivo que inició el 7 de abril al 18 de noviembre del 2020, se entrevistaron a todos los pacientes elegibles, registrándose los datos mediante la herramienta de autoinforme para las disfunciones de olfato y gusto, obteniendo una muestra de 873 pacientes, encontrándose mediante un análisis bivariado y multivariado que, anosmia se asoció a una menor probabilidad de muerte por COVID-19 (OR: 0,64; IC del 95%: 0,48-0,85) y (OR ajustado: 0,63, IC del 95%: 0,52- 0,94) respectivamente. (Amanat, 2021)

En el estudio denominado “La anosmia se asocia con una menor mortalidad hospitalaria en COVID-19”, cuyo objetivo fue valorar si la anosmia influye en el pronóstico de COVID-19 en pacientes hospitalizados. Siendo un estudio de tipo observacional con diseño de cohorte retrospectivo, del 8 de marzo al 11 de abril de 2020, obteniendo datos de los registros médicos electrónicos. La muestra fue de 576 pacientes, obteniéndose que 146 pacientes presentaron anosmia y de estos fallecieron 5, siendo la tasa de mortalidad de 3,4%, respecto a los 430 pacientes restantes sin anosmia cuyos fallecidos fueron 122, con tasa de mortalidad de 28,4%. En el análisis bivariado y posterior análisis multivariado, la anosmia se asocia a menor probabilidad de muerte por COVID-19 (OR: 0,09; IC del 95%: 0.036–0.224; $p < 0,001$) y (OR ajustado: 0,180, IC del 95%: 0,069-0,472, valor $p < 0,001$) respectivamente. (Talavera, 2020)

En el estudio denominado “Infección bacteriana/fúngica en pacientes con COVID-19 ingresados en un hospital de tercer nivel de Castilla y León, España”, teniendo como objetivo conocer la incidencia de las coinfección y sobreinfección, bacteriana y fúngica en pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV), además de analizar las características sociodemográficas, microbiológicas y clínicas en función del ingreso a la unidad de cuidados intensivos, y por último identificar los factores predictores de mortalidad. Se trata de un estudio retrospectivo, observacional, de todos los pacientes ingresados por COVID-19 con coinfección y sobreinfección bacteriana o fúngica en el HCUV, entre el 8 de marzo y el 31 de mayo del 2020. Se encontró información de los informes de alta hospitalaria según la clasificación internacional de enfermedades (CIE-10) y del Sistema de Información de Microbiología, recopilando datos de las historias clínicas de los pacientes. La muestra fue de 712 pacientes y el resultado mediante el análisis multivariado, señala que presentar sobreinfección bacteriana por *Acinetobacter Baumannii* (OR ajustado:9.329; IC del 95% :2.289-38.020; p: 0,002) es un predictor independiente de mortalidad en pacientes con COVID-19; según su localización, esta sobreinfección fue predominante en las vías respiratorias y en segundo lugar como bacteriemia; siendo significativamente mayor en el grupo de pacientes en UCI. (Nebreda, 2020)

En el estudio “Coinfección bacteriana e infección secundaria en pacientes con COVID-19”, que tuvo como objetivo determinar la prevalencia de coinfección bacteriana e infección secundaria en pacientes con COVID-19, cuyo método fue una revisión sistemática; utilizando como instrumento 24 estudios realizados entre el 25 de diciembre de 2019 y el 31 de marzo de 2020; evaluando a 3506 pacientes con COVID-19 confirmados por laboratorio. El estudio consideró coinfección, la infección que se dio a inicio de la enfermedad; infección

secundaria, que se dio en el curso de la enfermedad o en la estancia hospitalaria e infección bacteriana, como infección aguda que incluía ambos términos. Por otro lado, los casos se obtuvieron solo a partir de bacterias aisladas del tracto respiratorio o de hemocultivos. Encontrándose como resultado que: El 3,5% de los pacientes, presentó coinfección bacteriana (IC del 95%: 0,4-6,7), el 14,3% de los pacientes tuvo infección secundaria bacteriana (IC del 95%: 9,6-18,9) y que, al agrupar todos los estudios, la proporción de pacientes con infección bacteriana y COVID-19 fue de 6,9% (IC del 95%: 4,3-9,5). Además, al estratificar a los pacientes según la gravedad de enfermedad, el valor de infección bacteriana varió de 5,9% (IC del 95%: 3,8-8,0) en los pacientes hospitalizados, a 8,1% (IC del 95%: 2,3-13,8) para los pacientes en estado crítico. Así mismo, los patógenos notificados con mayor frecuencia fueron *Mycoplasma Pneumoniae*, *Haemophilus Influenzae* y *Pseudomona Aeruginosa*. (Langford, 2020)

En el estudio denominado “Embolia pulmonar en pacientes con COVID-19: prevalencia, predictores y resultado clínico”, que tuvo por objetivo investigar la asociación entre embolia pulmonar y mortalidad por COVID-19, prevalencia de embolia pulmonar e identificar los parámetros clínicos, de laboratorio y ecocardiográficos correlacionados. Se trata de un estudio observacional tipo cohorte metacéntrico, retrospectivo en pacientes hospitalizados por COVID-19 en 7 hospitales italianos del 28 de febrero al 20 de abril del 2020, los datos se recopilaron de forma retrospectiva de la base de datos de cada hospital, obteniéndose una muestra de 224 pacientes, hallándose como resultados una prevalencia del 14%. Por otro lado el riesgo de mortalidad fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con embolia pulmonar respecto a los pacientes sin embolia pulmonar tanto en el modelo de regresión de

Cox no ajustado (HR:3,09, IC del 95%:1,70-5,71; $p < 0,001$) y el ajustado (HR ajustado: 1,97; IC del 95% 1,08-3,63; $p : 0,028$). (Scudiero, 2021)

En el estudio denominado “Asociación entre el recuento de linfocitos periféricos y el riesgo de mortalidad de los pacientes hospitalizados por COVID-19” realizado en un hospital terciario de Wuhan del 25 de enero al 24 de febrero de 2020; cuyo objetivo fue analizar la relación entre el recuento de linfocitos periféricos y el riesgo de mortalidad, así como evaluar el potencial de predecir mortalidad de los pacientes hospitalizados por COVID-19. Estudio de tipo cohorte retrospectivo; obteniendo datos tras la recopilación de un sistema de registro médico electrónico; teniendo como muestra de 134 pacientes, se obtuvo como resultados que: Mediante un análisis multivariado el riesgo de mortalidad fue significativamente mayor en los pacientes con recuento de linfocitos periféricos $< 0,95 \times 10^9/L$ respecto a los pacientes con valores $> 0,95 \times 10^9/L$ (OR ajustado: 7,27; IC del 95%: 1,10 - 48,25; $p < 0,05$). Por otro lado, el análisis de Kaplan Meier mostró que los pacientes que tenían valores superiores al umbral se asociaron a mayor supervivencia al mes. (Wang, 2021)

En el estudio denominado “La linfopenia y neutrofilia al ingreso predice la gravedad y la mortalidad en pacientes con COVID-19” cuyo objetivo fue sintetizar los datos existentes que hayan evaluado la relación de resultados clínicos y los recuentos anormales de neutrófilos y linfocitos al ingreso. Se trata de un estudio tipo metanálisis que incluyó un total de 22 estudios, (4969 pacientes), obteniendo como resultados que linfopenia está asociado a mortalidad; y que presentarla incrementa 3,71 veces más el riesgo respecto a los pacientes sin linfopenia (OR agrupados: 3,71; IC del 95%:1,63-8,44; $p: 0,002$); los valores de corte de linfopenia utilizados para este estudio oscilaron entre 0,5 y $1,5 \times 10^9 /L$. Además, se halló en el análisis de subgrupos por valor de corte que los pacientes que presentaron linfopenia grave

(<0,5 x10⁹ /L) tenían más probabilidad de mortalidad hospitalaria (OR agrupados: 12,708; IC del 95%: 6,00-26,90; p:<0.001). (Henry, 2020)

1.2.2. Nacionales

En el estudio denominado “Factores asociados a la mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19”, realizado en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, estudio observacional de cohorte prospectiva, durante el periodo del 22 de mayo del 2020 al 21 de junio del 2020. La población de estudio estuvo conformada por 813 pacientes adultos (mayores de 18 años), donde recolectaron datos a partir de historias clínicas físicas y electrónicas, evaluando la asociación entre mortalidad y variables sociodemográficas, clínicas y laboratoriales en pacientes con COVID-19. Obteniéndose como resultado dentro de las variables sociodemográficas que el sexo masculino abarcó la mayor parte de los fallecidos 575 (70,5%) y que las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión arterial (34,1%), obesidad (25,9%) y diabetes mellitus (20,8%). Respecto a las variables clínicas, los síntomas más frecuentes al ingreso fueron disnea (82,2%), tos (53,9%), fiebre (51,2%), malestar general (39,0%), odinofagia (21,5%). Dentro de las complicaciones estando hospitalizados fueron, neumonía intrahospitalaria 215 (26,5%), 151 (18,6%) insuficiencia renal aguda ,79 (9,7%) delirio, 17 (2,1%) hizo un proceso trombótico venoso y 20 otras complicaciones. Dentro de los factores que se asociaron a mortalidad en el presente estudio se halló que, por cada diez años de aumento de edad, el riesgo de morir se incrementaba en 32% (RR: 1,32 IC del 95%: 1,25-1,38). Sin embargo, con las variables sexo, obesidad y diabetes mellitus no hubo asociación estadísticamente significativa con mortalidad por COVID-19. Por otro lado, mediante el análisis multivariado, se halló para este estudio que hipertensión arterial no es un factor de riesgo para mortalidad. (Vences, 2020)

En el estudio “Mortalidad y factores pronósticos en pacientes hospitalizados por COVID-19 en la Unidad de Cuidados Intermedios” cuyo objetivo es describir las características de los pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intermedios y determinar los factores asociados a mortalidad, durante el periodo del 1 de julio al 30 de septiembre del 2020, en el Hospital Uldarico Rocca Fernández perteneciente a la Red Desconcentrada III Rebagliati, localizado en el distrito de Villa El Salvador en Lima, Perú. Siendo un estudio observacional de cohorte y retrospectivo, obteniéndose datos a partir de la revisión de las historias clínicas, con una muestra de 71 pacientes se hallaron como resultados: La tasa de letalidad en estos pacientes de 71,83 %, 51 fallecieron; el mayor grupo etario hospitalizado fueron adultos mayores (64,79 %), luego adultos (33,80 %) y los jóvenes (1,41 %); las comorbilidades más frecuentes fueron obesidad (35,21 %) e hipertensión arterial (32,39 %). El 76,47% de los fallecidos eran adultos mayores respecto al 23,53% que eran adultos. Encontrándose asociación entre mortalidad y la edad mayor de 60 años ($p < 0,05$). (Valenzuela, 2021).

En el estudio “Características clínicas y factores asociados a mortalidad en pacientes adultos hospitalizados por COVID-19 en un hospital público de Lima, Perú”, habiendo realizado un estudio tipo cohorte retrospectivo, recolectando datos en revisiones de historias clínicas en el Hospital Nacional Cayetano Heredia, desde el 29 de marzo al 11 de junio del 2020, con una muestra de 369 pacientes, se obtuvo como resultados mediante análisis multivariado, que un factor predictor de mortalidad mediante el modelo de regresión de Cox , fue la edad mayor o igual a sesenta años (HR ajustado: 1,90; IC del 95%: 1,33-2,72; $p < 0,001$) . (Mejía, 2020)

En el estudio denominado “Factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes adultos con neumonía por SARSCoV-2 en un hospital público de Lima, Perú”, cuyo objetivo fue describir los principales factores asociados a mortalidad en pacientes hospitalizados con

neumonía por COVID-19, tratándose de un estudio de cohorte retrospectivo, que incluyó a pacientes hospitalizados en el Hospital de Emergencias de Villa el Salvador (HEVES) del 1 de abril al 1 de mayo del 2020; utilizando como fuente de información la historia clínica; con una muestra de 122 pacientes, encontrándose como resultados mediante un análisis multivariados que las variables edad ,hipertensión arterial e IMC se asociaron a mayor riesgo de muerte en los pacientes hospitalizados por neumonía por el SARS-CoV-2, (RR ajustado: 1,03; IC del 95%: 1,00-1,06; p <0,001); (RR ajustado: 1,68; IC del 95%: 1,09-2,56; p< 0,017); (RR ajustado: 1,03; IC del 95%: 1,01-1,05; p< 0,006) respectivamente. (Rodriguez, 2020)

En el estudio “Características y factores de riesgo para mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID -19 en un hospital público en Tacna”, que tuvo como objetivo describir las características demográficas, clínicas, laboratoriales y de tratamiento de los pacientes con COVID-19 al momento del ingreso e identificar si están asociados con mortalidad. Siendo un estudio observacional, analítico de tipo cohorte retrospectivo; desarrollado en el Hospital III Daniel Alcides Carrión; en la ciudad de Tacna; del 23 de agosto al 13 de septiembre del 2020. Utilizando como instrumentos las historias clínicas, se obtuvo una muestra de 351 pacientes hospitalizados con diagnóstico de neumonía por COVID-19; obteniéndose tras un análisis multivariado como resultados mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox; que la edad mayor de 65 años se asoció de forma independiente a mortalidad (HR ajustado:3,55; IC 95%: 1,70-7,40; p<0,001) (Hueda, 2021)

En el estudio denominado “Esquemas terapéuticos y factores asociados a mortalidad en pacientes con cuadro severo de COVID-19 atendidos en Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren 2020”, realizado de junio a septiembre del 2020; cuyo objetivo fue explorar el

esquema terapéutico y los factores que se asocian a mortalidad en pacientes con cuadro severo de COVID-19. Tratándose de un estudio tipo observacional, analítico de caso-control y prospectivo. El instrumento utilizado fue el registro de las historias clínicas de los pacientes al salir de alta. Por otro lado, la muestra estuvo conformada por 121 pacientes con cuadro severo de COVID-19 (61 fallecidos y 60 sobrevivientes); obteniéndose como resultado mediante un análisis bivariado que tener edad mayor de 60 años se asoció significativamente con mortalidad (OR:2,21; IC 95%:1,05-4,63; p: 0,035). (Llaro, 2021)

1.3. OBJETIVOS

1.3.1. Objetivo General

Determinar los factores asociados a mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue de enero a marzo del 2021

1.3.2. Objetivo Específico

Identificar si la edad es un factor asociado a mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue de enero a marzo del 2021.

Identificar si el sexo es un factor asociado a mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue de enero a marzo del 2021.

Identificar si la obesidad es un factor asociado a mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue de enero a marzo del 2021.

Identificar si diabetes mellitus es un factor asociado a mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue de enero a marzo del 2021.

Identificar si hipertensión arterial es un factor asociado a mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue de enero a marzo del 2021.

Identificar si fiebre alta al ingreso es un factor asociado a mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue de enero a marzo del 2021.

Identificar si anosmia al ingreso es un factor asociado a mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue de enero a marzo del 2021.

Identificar si sobreinfección bacteriana del tracto respiratorio inferior es un factor asociado a mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue de enero a marzo del 2021.

Identificar si embolia pulmonar es un factor asociado a mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue de enero a marzo del 2021.

Identificar si linfopenia es un factor asociado a mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue de enero a marzo del 2021.

1.4. JUSTIFICACIÓN

La pandemia por COVID-19 constituye un reto sin precedentes en la atención sanitaria a nivel mundial. Se sabe que la enfermedad tiene presentaciones desde asintomáticas hasta casos críticos, con un curso clínico que varía ampliamente. En un estudio se plantea que la mediana de tiempo desde el primer síntoma, hasta la sensación de dificultad respiratoria fue

de 5 días, la hospitalización de 7 días y la complicación del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) de 8 días. (Chowdhury, 2020)

Debido a esta situación actual, intentaremos investigar en base a nuestro contexto nacional, aquellos factores asociados a mortalidad, con mayor mención en la literatura internacional; con la finalidad de aportar información y así poder captar de manera oportuna a los pacientes con mayor riesgo de fallecer en la admisión hospitalaria.

1.5. HIPÓTESIS

Hipótesis alterna 1: La edad es un factor asociado a mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue de enero a marzo del 2021.

Hipótesis nula 1: La edad no es un factor asociado a mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue de enero a marzo del 2021.

Hipótesis alterna 2: El sexo es un factor asociado a mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue de enero a marzo del 2021.

Hipótesis nula 2: El sexo no es un factor asociado a mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue de enero a marzo del 2021.

Hipótesis alterna 3: La obesidad es un factor asociado a mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue de enero a marzo del 2021.

Hipótesis nula 3: La obesidad no es un factor asociado a mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue de enero a marzo del 2021.

Hipótesis alterna 4: Diabetes mellitus es un factor asociado a mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue de enero a marzo del 2021.

Hipótesis nula 4: Diabetes mellitus no es un factor asociado a mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue de enero a marzo del 2021.

Hipótesis alterna 5: Hipertensión arterial es un factor asociado a mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue de enero a marzo del 2021.

Hipótesis nula 5: Hipertensión arterial no es un factor asociado a mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue de enero a marzo del 2021.

Hipótesis alterna 6: Fiebre alta al ingreso es un factor asociado a mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue de enero a marzo del 2021.

Hipótesis nula 6: Fiebre alta al ingreso no es un factor asociado a mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue de enero a marzo del 2021.

Hipótesis alterna 7: Anosmia al ingreso es un factor asociado a mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue de enero a marzo del 2021.

Hipótesis nula 7: Anosmia al ingreso no es un factor asociado a mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue de enero a marzo del 2021.

Hipótesis alterna 8: Sobreinfección bacteriana del tracto respiratorio inferior es un factor asociado a mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue de enero a marzo del 2021

Hipótesis nula 8: Sobreinfección bacteriana del tracto respiratorio inferior no es un factor asociado a mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue de enero a marzo del 2021

Hipótesis alterna 9: Embolia pulmonar es un factor asociado a mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue de enero a marzo del 2021.

Hipótesis nula 9: Embolia pulmonar no es un factor asociado a mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue de enero a marzo del 2021.

Hipótesis alterna 10: Linfopenia es un factor asociado a mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue de enero a marzo del 2021.

Hipótesis nula 10: Linfopenia no es un factor asociado a mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue de enero a marzo del 2021.

II. MARCO TEÓRICO

2.1. BASES TEÓRICAS SOBRE EL TEMA DE INVESTIGACIÓN

2.1.1. *Concepto e historia de COVID-19 y SARS-CoV-2*

La enfermedad del coronavirus 2019 o también llamada COVID-19 es la enfermedad causada por el nuevo coronavirus, SARS-CoV-2, virus también conocido como síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2, es un betacoronavirus que pertenece al subgénero de Sarbecovirus de la familia *coronaviridae*, se menciona que es el séptimo coronavirus que infecta a seres humanos. (The BMJ, 2021)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) fue informada por primera vez de la existencia de este virus el 31 de diciembre del 2019, tras un reporte de casos de neumonía viral que se habían detectado en Wuhan (República popular de China). El 11 de febrero de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) nombró esta enfermedad como COVID-19 y el 11 de marzo del mismo año fue declarada como pandemia. (Organización Mundial de la Salud , 2020)

Los coronavirus son una familia amplia de virus del ácido ribonucleico (ARN); descritos a mediados de la década de 1960, debido a la forma de corona vista en el microscopio con estructuras en forma de picos en la superficie externa. Estos causan infecciones respiratorias e intestinales en animales y en un número limitado en humanos. No eran considerados de alta patogenicidad, hasta que ocurrió el brote del síndrome respiratorio agudo severo (SARS) originada por el virus SARS-CoV, en 2002 y 2003, en Guangdong, China, con una tasa de letalidad de 9,6% con distribución predominante en los países asiáticos ; posterior a ello, surge el síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS) causada por el coronavirus del

síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV) que emergió en julio del 2011, con una tasa bruta de letalidad de 35,5% con la mayoría de los casos informados en Arabia Saudita. (Piamo & García, 2020)

Se observó que este nuevo coronavirus SARS-CoV-2, es muy parecido al coronavirus del SARS (SARS-CoV-1), se encontró que la secuencia comparte el 79,6% de identidad, además se demostró que utilizan el mismo receptor en su proceso de entrada a las células.

Por otro lado, se identificó que el genoma virus SARS-CoV-2 es 96% idéntico en comparación a un coronavirus de murciélago, particularmente de la especie *Rhinolophus affinis* (murciélago de herradura); por lo que se ha propuesto la existencia de un hospedero intermediario entre murciélagos y seres humanos, adquiriendo dentro de este hospedero, mutaciones necesarias para poder ser transmitido eficientemente a los humanos. Las investigaciones muestran que los pangolines, podrían ser el animal intermediario, ya que se encontró que el genoma del coronavirus de esta especie tiene una similitud de secuencia muy alta con SARS-CoV-2. (Cortés, 2020)

2.1.2. Epidemiología de COVID-19

La pandemia por el virus del SARS-CoV-2 se ha disparado desde que se reportaron el conglomerado de casos en la ciudad de Wuhan. Al 19 de abril del 2021 se han reportado más de 141 millones de casos de COVID-19, con más de 3 millones de muertes en todo el mundo. (National Institutes of Health (NIH), 2021)

En el Perú, hasta la semana epidemiológica 15 del presente año, han sido notificados 1704 757 casos confirmados de COVID-19, habiendo 74 574 fallecidos entre confirmados (57 230) y sospechosos (17 344) reportados en el sistema de vigilancia epidemiológica de COVID-19. En esta semana epidemiológica 15, las defunciones han presentado una

tendencia al incremento, llegando al pico más alto con 2327 fallecidos, superando en 286 fallecidos al pico más alto registrado en la semana epidemiológica 25 del año 2020 con 2041 casos fallecidos.

La tasa de mortalidad según las regiones naturales de igual forma mantuvo esta tendencia al incremento de muertes, siendo marcada para la región costa, con una mayor tasa de mortalidad respecto a la primera ola del año pasado; en segundo lugar, la región sierra respetando esta tendencia con incremento en la tasa de mortalidad respecto a la primera ola. Sin embargo, en la región selva esta tendencia al incremento de muertes es más lenta y no tan marcada, respecto al año pasado.

Respecto al sexo, la tasa de mortalidad por COVID-19 hasta la semana epidemiológica 15 del 2021 fue mayor en los hombres siendo 22,73 respecto a 11,77 por cada 10 mil mujeres peruanas. Esta tasa varía en función de la edad, incrementándose en el caso de los hombres a partir de los 40, mientras que en las mujeres la tasa de mortalidad se incrementa desde los 50 años, siendo esta tasa similar tanto en hombres y mujeres a partir de los 80 años.

Respecto a las etapas de vida, el adulto mayor (≥ 60 años) concentró el mayor número de fallecidos por COVID-19 con una tasa letalidad de 14,1% en el año 2020, y con una tasa de letalidad de 11,42% en el 2021 hasta la semana epidemiológica 15. Por otro lado, se ha notado un incremento en la cantidad de contagios en la etapa de vida adulto (30 a 50 años), siendo la tasa letalidad en ellos de 1.76 por cada 100 fallecidos en el año 2020 y de 1.68 por cada 100 fallecidos este 2021 hasta la semana epidemiológica 15.

Respecto a la IPRESS (instituciones prestadoras de servicios de salud) que reportan mayor proporción de fallecidos son pertenecientes al MINSA-Gobiernos regionales con 47,5% y en segundo lugar EsSalud con 33,5%, el otro 19% corresponde al Instituto Nacional Penitenciario, Fuerzas Armadas –PNP y clínicas privadas y el 12,4% restante concierne a las

defunciones que ocurrieron en domicilio y/o vía pública, reporte estimado desde el 2020 hasta la semana epidemiológica 15 del 2021.

Respecto a las comorbilidades identificadas de las 52230 defunciones confirmadas por COVID-19, el 85,76% tuvieron como comorbilidad enfermedad cardiovascular (incluye hipertensión arterial), el 84,03% tenía alguna enfermedad neurológica, el 81,42% padecía de enfermedad pulmonar, el 75,26% padecía de cáncer, 75,26% enfermedad renal, el 74,92% presentaron enfermedad hepática, el 74,40% tuvo como enfermedad subyacente algún tipo de diabetes y el 50,35% presentaba obesidad. (Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades , 2021)

2.1.3. Fisiopatología de COVID-19

Los coronavirus están conformados por cuatro proteínas estructurales: las proteínas de pico (S), de membrana (M), de envoltura (E) y nucleocápside (N). El virus se une a los receptores del huésped mediante endocitosis o fusión de membranas, la proteína S es la más importante para dicha unión y penetración a la célula del hospedador. Esta tiene dos subunidades funcionales (S₁ y S₂), la subunidad S₁ es la responsable de unirse al receptor, mientras la subunidad S₂ permite la fusión de las membranas celulares del virus y de la del huésped.

El receptor de la enzima convertidora de angiotensina dos (ACE-2), se identificó como receptor funcional del SARS-CoV-2, expresándose en gran medida en las células epiteliales pulmonares, mediante este receptor es que la proteína S se une en un inicio para invadir las células del huésped.

Después de la fusión de membranas, el virus ingresa a las células, liberándose el contenido viral, experimentando este la replicación y formando un ARN de cadena negativa mediante el ARN preexistente positivo de cada simple (transcripción); esta cadena de ARN negativa

sirve para producir nuevas cadenas de ARN positivas que sintetizarán nuevas proteínas (traducción). La proteína N viral se une al nuevo ARN y la proteína M facilitará la integración al retículo endoplásmico celular. Estas nucleocápsidas recién formadas se transportarán a través de las vesículas de Golgi a la membrana celular y posteriormente por exocitosis al espacio extracelular, invadiendo así a las células epiteliales adyacentes y proporcionando material infeccioso para que se transmita de persona a persona. (Parasher, 2021)

Por otro lado, la enfermedad del coronavirus 2019, resulta de dos procesos fisiopatológicos interrelacionados: el efecto citopático directo producido por la infección viral, predominando en las primeras etapas y una respuesta inflamatoria desregulada del huésped. La superposición de estos procesos lo traducen en la evolución de tres etapas:

Estadio I o fase temprana: Es producto de la replicación viral, que genera la activación de la respuesta inmune innata, caracterizándose por la estabilidad clínica mediante síntomas y signos leves. La mayoría de los pacientes no progresa más allá de esta fase, ya que la respuesta inmune contiene la propagación de la infección.

Estadio II o fase pulmonar: Se da la activación de la inmunidad adaptativa que produce una reducción de la viremia, pero empieza una cascada inflamatoria que genera daño tisular, caracterizándose por empeoramiento de la afección respiratoria.

Estadio III o fase hiperinflamatoria: Resulta de una respuesta inmune no regulada que condiciona un síndrome de tormenta de citoquinas, caracterizado por daño multiorgánico. (Alves, 2020)

La fase pulmonar e hiperinflamatoria se dan porque tras la infección del SARS-CoV-2, los neumocitos cargados de virus, empiezan a liberar citosinas, interleucinas como IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 e IL-12 y otros marcadores inflamatorios como factor de necrosis tumoral alfa,

interferón gamma, interferón beta, proteína quimioatrayente de monocitos-1 y proteína inflamatoria de macrófagos-1alfa, que generan quimioatrayentes como neutrófilos, células T auxiliares (linfocitos CD4) y células T citotóxicas (linfocitos CD8) que comienzan a combatir el virus, pero a la vez generando inflamación y lesión pulmonar; la célula huésped hace apoptosis con la liberación de más virus que generan esta lesión persistente, dañando neumocitos tipo 1 y tipo 2, generando daño alveolar difuso que culmina en un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). (Parasher, 2021)

2.1.4. Definición de casos para la vigilancia COVID-19

Las definiciones de caso y contacto están basadas en la evidencia actual, sujetas a revisión y modificación conforme se añade nueva información, por lo que la Organización Panamericana de la Salud (OPS) reconoce que es posible que en base a la situación epidemiológica local y otros factores se necesiten adaptar las definiciones según cada país. (Pan American Health Organization, 2020)

En base a las directrices de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades del Ministerio de Salud del Perú (CDC-Perú), establece las definiciones de caso y definiciones básicas de la infección por el SARS-CoV-2 que pueden variar con el desarrollo de la pandemia. (Instituto De Evaluación De Tecnologías En Salud e Investigación (IETSI), 2021)

Caso sospechoso

Persona que cumpla cualquiera de los dos criterios:

-Paciente con síntomas de infección respiratoria aguda, con síntomas de tos o dolor de garganta más cualquiera de los siguientes signos y/o síntomas: Malestar general, fiebre,

cefalea, congestión nasal, diarrea, dificultad para respirar (señal de alarma), pérdida del olfato (anosmia), pérdida del gusto (ageusia).

-Paciente con infección respiratoria aguda grave (IRAG) que consiste en infección respiratoria aguda acompañada de fiebre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$); tos; inicio abarcado en los últimos diez días y con requerimiento de hospitalización. (Instituto De Evaluación De Tecnologías En Salud e Investigación (IETSI), 2021)

Caso probable

Cualquiera de los siguientes criterios:

-Caso sospechoso con antecedente epidemiológico de contacto directo con caso probable o confirmado, o que el paciente haya estado en contacto epidemiológicamente con un conglomerado de casos, catorce días previos al inicio de sus síntomas, donde por lo menos un caso confirmado hubo.

-Caso sospechoso con imágenes de tórax sugestivas de COVID-19 en:

*Radiografía de tórax: opacidades nebulosas, con distribución pulmonar inferior y periférica.

*Tomografía computarizada de tórax: Opacidades bilaterales múltiples en vidrio esmerilado, de igual manera a predominio inferior y periférico.

*Ecografía pulmonar: líneas pleurales gruesas, líneas B, patrones de consolidación con o sin broncograma aéreo.

-Paciente con inicio brusco de anosmia (pérdida de olfato) o ageusia (pérdida del gusto), descartando cualquier otra causa atribuible. (Instituto De Evaluación De Tecnologías En Salud e Investigación (IETSI), 2021)

Caso confirmado sintomático

Cualquiera de los siguientes criterios:

-Caso sospechoso o probable con prueba confirmatoria de laboratorio (prueba molecular positiva para SARS-CoV-2).

-Caso sospechoso o probable con prueba de antígeno para infección por SARS-CoV-2 positiva.

-Caso sospechoso o probable con prueba serológica reactiva a IgM o IgM/IgG (ELISA, inmunofluorescencia, quimioluminiscencia y electroquimioluminiscencia). (Instituto De Evaluación De Tecnologías En Salud e Investigación (IETSI), 2021)

Caso de infección asintomática de COVID-19

Toda persona que no presente síntomas, ni signos compatibles con COVID-19, identificada tras una estrategia de búsqueda activa, con resultados positivos en prueba molecular, prueba antigénica o prueba serológica reactiva. (Instituto De Evaluación De Tecnologías En Salud e Investigación (IETSI), 2021)

2.1.5. Presentación clínica de COVID-19

La infección por el virus del SARS-CoV-2 genera un espectro clínico muy variable, desde ausencia de síntomas hasta enfermedad crítica, cabe señalar que las categorías clínicas pueden superponerse o variar entre guías clínicas, así como también el estado clínico del paciente puede variar durante el tiempo. (National Institutes of Health (NIH), 2021).

Infección asintomática o presintomática: Individuos que no tienen manifestaciones clínicas compatibles con COVID-19 pero que dan positivo mediante pruebas virológicas (pruebas de amplificación de ácido nucleico o prueba antigénica) para SARS-CoV-2. Aún no está definido que porcentaje de los pacientes que presentan infección asintomática evolucionarán a enfermedad clínica.

Enfermedad leve: Pacientes que tienen una variedad de síntomas o signos, por ejemplo: fiebre, tos, odinofagia, cefalea, mialgias, ageusia, anosmia, náuseas, vómitos, diarrea. Estos pacientes no presentan disnea o anomalías en las imágenes de tórax.

Enfermedad moderada: Son pacientes que en la evaluación clínica o mediante imágenes evidencian enfermedad de vías respiratorias inferiores con saturación de oxígeno $\geq 94\%$ en el aire ambiental al nivel del mar.

Enfermedad grave o severa: Pacientes que tienen saturación de oxígeno $< 94\%$ en el aire ambiental al nivel del mar, frecuencia respiratoria > 30 respiraciones por minuto y relación entre la presión parcial arterial de oxígeno y la fracción de oxígeno inspirado (PaO_2 / FiO_2) < 300 mmHg o infiltrados pulmonares mayor al 50%.

Para pacientes con hipoxemia crónica se considera enfermedad severa cuando la de saturación de oxígeno disminuye $> 3\%$ hasta los 2500 msnm y en pacientes que residen por encima de los 2500 msnm una disminución de $\geq 3\%$ desde el valor promedio normal en la región.

Enfermedad crítica: Pacientes que tienen insuficiencia respiratoria, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) moderado a severo, shock séptico y/o disfunción multiorgánica. (National Institutes of Health (NIH), 2021)

Necesidad de ventilación mecánica invasiva, necesidad de terapia con vasopresores y/o falla a la Cánula Nasal de Alto Flujo (CNAF). (Instituto De Evaluación De Tecnologías En Salud e Investigación (IETSI), 2021)

Reinfección por SARS-CoV-2

A la fecha se ha informado casos de reinfección con el virus SARS-CoV-2. Se desconoce la prevalencia actual de reinfección y existe preocupación de que aumente la frecuencia con las nuevas variantes.

Al momento no existe una definición ampliamente aceptada de reinfección por SARS-CoV-2, por lo que los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) proponen criterios de investigación para detectar casos con un mayor índice de sospecha de reinfección. Proponen dos ventanas de tiempo: “Personas con detección de ARN de SARS-CoV-2 ≥ 90 días desde la primera infección de SARS-CoV-2” (con o sin síntomas) más muestras respiratorias emparejadas disponibles (una de cada infección). Por otro lado “personas con síntomas similares a COVID-19 y detección de ARN de SARS-CoV-2 45 a 89 días desde la primera infección por SARS-CoV-2”, este segundo episodio debe tener síntomas compatibles con COVID-19 sin etiología alternativa o contacto cercano con paciente con COVID-19, de igual manera con muestras respiratorias emparejadas disponibles (una de cada infección); además de los criterios de calidad que deben cumplir las pruebas genómicas de las muestras respiratorias emparejadas que se exponen en la presente guía. (Centers for Disease Control and Prevention, 2020)

2.1.6. Descripción general de las pruebas para el SARS-CoV-2

Pruebas Virales:

Incluyen las pruebas de amplificación de ácido nucleico (NAAT) y las pruebas de detección de antígenos, ambas son usadas como pruebas diagnósticas para detectar infección por el SARS-CoV-2, brindar atención médica de una persona y a la vez identificar a las personas infectadas que deben aislarse para reducir la transmisión del SARS-CoV-2.

Las de amplificación de ácido nucleico (NAAT), como es la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa en tiempo real (RT-PCR), son pruebas que tienen alta sensibilidad y especificidad para hacer el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2. Estas pruebas detectan uno o más genes de ácido ribonucleico viral (ARN) indicando infección actual o reciente, la mayoría dan resultados cualitativos, por otro lado, esta prueba no siempre detecta virus replicativos capaces de transmitirse, ya que ha reportado la detección prolongada del ARN viral del SARS- CoV-2 en muestras respiratorias mucho después de su recuperación de COVID-19 (> 3 meses). Además, la mayoría de las NAAT deben ser procesadas en un laboratorio, obteniendo los resultados de 1 a 3 días, pero algunas se pueden obtener en el lugar de atención con resultados en 15-45 minutos. (Centers for Disease Control and Prevention, 2021)

Las pruebas de antígeno son inmunoensayos que permiten detectar la presencia de un antígeno viral específico. La especificidad es similar a las pruebas de amplificación de ácido nucleico (NAAT) sin embargo son menos sensibles que estas, debido a ello puede ser necesario la confirmación de los resultados en algunos casos con una prueba NAAT de laboratorio. La ventaja es que la mayoría se puede procesar en el mismo lugar de atención, obteniendo los resultados en minutos. Por lo tanto, tiene utilidad de uso en programas de detección. (Centers for Disease Control and Prevention, 2021)

Los resultados positivos permiten que se identifiquen y se aíslen a las personas infectadas, así como la respectiva atención del caso, identificando y notificando a los contactos cercanos para ponerlos de igual manera en cuarentena.

Bajo el contexto de resultados negativos en personas con exposición conocida al SARS-CoV-2, lo que la prueba sugiere es que no hay evidencia actual de infección sin embargo estos

resultados interpretan una instantánea del tiempo que podría cambiar si se realiza la prueba en uno o más días. Por ello la recomendación es que las personas no vacunadas con un resultado negativo deben continuar en cuarentena por 14 días o el periodo que establezca las autoridades locales de salud pública. Por otro lado, las personas completamente vacunadas asintomáticas que tuvieron exposición conocida al SARS-CoV-2, no necesitan ponerse en cuarentena o someterse a pruebas, ya que el riesgo de infección es bajo.

Ante resultados negativos de las pruebas en personas asintomáticas y sin exposición conocida sugieren que no hay infección. (Centers for Disease Control and Prevention, 2021)

Pruebas de anticuerpos (serológicas):

La utilidad de estas pruebas es detectar que hubo infección previa, pudiendo ayudar en el diagnóstico del síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C) y en adultos (MIS-A). No recomiendan los CDC usar estas pruebas de detección de anticuerpos para diagnosticar infección actual, ya que dependiendo del momento de la infección y de la toma de la prueba, es posible que no detecte los anticuerpos en personas con infección actual. Por otro lado, esta prueba no debe usarse para determinar si una persona es inmune a la reinfección. La utilidad es con fines epidemiológicos y de vigilancia de la salud pública. (Centers for Disease Control and Prevention, 2021)

TABLA 01

Diferencias entre las pruebas de NAAT y antígenos que se deben tener en cuenta al planificar el uso diagnóstico o de detección

	NAAT	Pruebas de antígenos
Uso previsto	Detectar la infección actual *	Detectar la infección actual
Analito detectado	Ácido ribonucleico viral (ARN)	Antígenos virales
Tipo (s) de muestra	Nasal, Nasofaríngeo, Orofaringeo, Esputo, Saliva	Nasal, Nasofaríngeo

Sensibilidad	Varía según la prueba, pero generalmente es alta para las pruebas de laboratorio y moderada-alta para las pruebas POC	Varía según el curso de la infección, pero generalmente de moderada a alta en los momentos de pico de carga viral *
Especificidad	Elevado	Elevado
Prueba de complejidad	Varía según la prueba	Relativamente fácil de usar
Autorizado para uso en el punto de atención	La mayoría no lo son, algunos son	La mayoría lo son, algunos no
Tiempo de respuesta	La mayoría de 1-3 días. Algunos podrían ser rápidos en 15 minutos.	Varía de 15 minutos a 30 minutos
Costo / Prueba	Moderado (~ \$ 75- \$ 100 / prueba)	Bajo (~ \$ 5- \$ 50 / prueba)
Ventajas	<p>El método de prueba más sensible disponible</p> <p>Tiempo de respuesta corto para las pruebas NAAT POC (punto de atención), pero pocas disponibles</p> <p>Por lo general, no es necesario repetirlo para confirmar los resultados.</p>	<p>Tiempo de respuesta corto (aproximadamente 15 minutos)</p> <p>Cuando se realiza en o cerca de POC (punto de atención), permite una rápida identificación de las personas infectadas, evitando así una mayor transmisión del virus en la comunidad, el lugar de trabajo, etc.</p> <p>Rendimiento comparable a las NAAT en personas sintomáticas y / o si hay un virus cultivable, cuando se presume que la persona es infecciosa</p>
Desventajas	<p>Mayor tiempo de respuesta para las pruebas de laboratorio (1 a 3 días)</p> <p>Mayor costo por prueba</p> <p>Una prueba de diagnóstico de NAAT positiva no debe repetirse dentro de los 90 días, ya que las personas pueden continuar teniendo ARN detectable después de</p>	<p>Puede necesitar pruebas de confirmación</p> <p>Menos sensible (más resultados falsos negativos) en comparación con las NAAT, especialmente entre personas asintomáticas</p>

	que haya pasado el riesgo de transmisión.	
--	---	--

* La disminución de la sensibilidad de las pruebas de antígenos podría compensarse si las pruebas de antígenos en el lugar de atención se repiten con más frecuencia (es decir, pruebas en serie al menos una vez a la semana).

Tomado de Centers for Disease Control and Prevention (2021)

2.1.7. Factores pronósticos de mortalidad y gravedad en pacientes con COVID-19

Estudios epidemiológicos han mostrado una mayor mortalidad en pacientes de edad avanzada, la edad mayor de 60 años incrementa de forma independiente el riesgo de morir en más de 9 veces. Por otro lado, respecto a las comorbilidades, la enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial, diabetes mellitus y enfermedad renal crónica; duplican el riesgo de morir por COVID-19 en comparación con los pacientes que no la padecen.

Dentro de los hallazgos de laboratorio, fueron considerados en base a estudios, el recuento de linfocitos, niveles de LDH, dímero-D, IL6, PCR y procalcitonina. La linfopenia fue más profunda, siendo el punto de corte 1×10^9 /L y los niveles de LDH (punto de corte >245 U/L), dímero-D (punto de corte $> 0,243$ µg/ml), IL-6, PCR, y procalcitonina fueron más altos en los pacientes que fallecieron. (Unidad de Evidencia y Deliberación para la Toma de Decisiones (UNED), 2020)

Otros factores que se asociaron a mayor riesgo enfermedad grave son: sexo masculino, tienen mayor riesgo de infección, la probabilidad de una prueba positiva, es mayor en los hombres, respecto a las mujeres; las personas con obesidad (≥ 30 kg/m²) y sobrepeso (25-30 kg/m²); el tabaquismo además a un mayor riesgo de mortalidad; los pacientes con cáncer, dentro de las neoplasias malignas, las hematológicas se asociaron a mayor riesgo de mortalidad, seguido del cáncer de pulmón; la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se asocia a un mayor riesgo de ingreso hospitalario y mortalidad; los pacientes con diabetes tipo 1 o tipo 2;

el padecer enfermedad cerebrovascular aumenta 2.67 veces el riesgo de ingresar a la unidad de cuidados intensivos, ventilación mecánica y mortalidad. (The BMJ, 2021)

2.1.8. Complicaciones de COVID-19

Se sabe que el 40% de los casos de COVID-19 desarrollan síntomas leves, el otro 40% síntomas moderados, 15% desarrolla manifestaciones clínicas graves que requerirán apoyo oxigenatorio, y un 5% desarrollará un cuadro clínico crítico presentando una o más de las complicaciones que se exponen: insuficiencia respiratoria, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), sepsis y shock séptico, tromboembolismo y alteraciones de la coagulación, falla multiorgánica que incluye insuficiencia renal aguda, insuficiencia hepática, insuficiencia cardíaca, shock cardiogénico, miocarditis, enfermedad cerebrovascular, entre otros. Además de las complicaciones que se dan por los procedimientos invasivos o no invasivos, realizados durante la estancia hospitalaria. (Pan American Health Organization, 2020)

SDRA y COVID-19

El Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) por COVID-19 es diagnosticado cuando se confirma la infección por SARS-CoV-2 y cumple los criterios diagnósticos del SDRA de Berlín 2012: insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda (PaO_2 / FiO_2 menor de 300 con PEEP igual o mayor de 5 cmH₂O); presentación dentro de la semana siguiente al empeoramiento de los síntomas respiratorios; compromiso bilateral del espacio aéreo en la radiografía de tórax, tomografía computarizada o ecografía que no se explica completamente por derrames, colapso lobular o pulmonar o nódulos; insuficiencia respiratoria no explicada completamente por insuficiencia cardíaca o sobrecarga de líquidos. (Gibson, 2020)

El SDRA, se caracteriza por un daño inflamatorio difuso y agudo de la barrera alveolo-capilar, que va con incremento de la permeabilidad vascular, distensibilidad y tejido pulmonar aireado disminuido, comprometiendo la hemostasia y generando hipoxemia. Hay formación de membranas hialinas y edema en la etapa aguda, posteriormente proliferación de fibroblastos en la etapa organizativa. (Setembre, 2021)

Dependiendo del grado de compromiso pulmonar, la hipoxemia es clasificada en tres categorías de gravedad: leve ($\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 300$ mm Hg), moderada ($\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 200$ mm Hg) y severa ($\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 100$ mm Hg). (Gibson, 2020)

Por otro lado, el SDRA desencadenado por COVID-19 parece tener peores resultados que el SDRA por otras causas. Se encontró que la mortalidad en pacientes que se encontraban en la unidad de cuidados intensivos por SDRA típico fue de 35,3%. y para el SDRA por COVID-19, la mortalidad osciló entre el 26% y el 61,5% si alguna vez se ingresaba a una unidad de cuidados intensivos. (Gibson, 2020)

Tromboembolismo venoso y COVID-19

Se define tromboembolismo venoso como una combinación de trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. (Malas, 2020)

La COVID-19 tiene un carácter protrombótico, se cree que hay varios mecanismos que contribuyen a esto, ya que se han encontrado niveles altos de citoquinas proinflamatorias, esta inflamación sistémica junto a la lesión endotelial conduce a este estado protrombótico. Además, la inmovilización, la ventilación mecánica y el uso de catéteres venosos centrales son otros factores contribuyentes. (Malas, 2020)

La cantidad de casos detectados fue significativamente mayor en los pacientes que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos, a pesar de la tromboprofilaxis. Los pacientes enfermos por COVID-19 con eventos tromboembólicos tienen 1.93 veces más probabilidades de morir comparados con los pacientes sin tromboembolismo venoso. (The BMJ, 2021)

Por otro lado, se ha observado que la embolia pulmonar en ausencia de trombosis venosa profunda de las extremidades inferiores es frecuente. Series de autopsias de pacientes con COVID-19, han demostrado alta prevalencia de microtrombos en capilares pulmonares, como trombosis de la arteria pulmonar. (Rapkiewicz, 2020)

Debe sospecharse de embolia pulmonar con síntomas y/o signos como dolor torácico pleurítico, hemoptisis, agravamiento de disnea en el contexto de neumonía por COVID-19; por otro lado, hallazgos radiológicos como el signo de Hampton, atelectasia o derrame pleural y valores muy altos de dímero D. El diagnóstico debe confirmarse mediante angiografía pulmonar por tomografía computarizada en pacientes sospechosos, sin embargo, en casos de pacientes con insuficiencia renal y alergia al contraste, debe considerarse el uso de gammagrafía. (Ozsu, 2020)

2.1.9. Tratamiento de COVID-19

Se sabe que, en el curso clínico de la enfermedad, al inicio está impulsada por la replicación del SARS-CoV-2 y posteriormente por una respuesta inmunitaria e inflamatoria desregulada al virus que genera daño tisular. En base a ello, se anticipa que las terapias antivirales tendrían más efecto al inicio del curso de la enfermedad, mientras que el tratamiento inmunosupresor y antiinflamatorio probablemente tenga más beneficio en las últimas etapas.

Tratamiento para COVID-19 leve a moderado que no están hospitalizados:

Para pacientes que no tienen un alto riesgo de progresión de enfermedad, se recomienda brindar atención de apoyo y manejo sintomático (AIII).

En el caso de los pacientes que tienen un alto riesgo de progresión de la enfermedad, la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos) ha otorgado autorización de uso de emergencia para el tratamiento con anticuerpos monoclonales según criterios establecidos. Recomendando el uso de alguna combinación de anticuerpos monoclonales como bamlanivimab 700 mg más etesevimab 1400 mg; o casirivimab 1200 mg más imdevimab 1200 mg. El panel recomienda que el tratamiento debe iniciarse lo antes posible, una vez que se haya confirmado el diagnóstico mediante una prueba de antígeno o una prueba de amplificación de ácido nucleico y debe ser dentro de los diez días posteriores iniciado los síntomas. (National Institutes of Health (NIH), 2021)

Tratamiento para pacientes hospitalizados con COVID-19 moderado pero que no requieren oxígeno suplementario:

El panel no recomienda el uso de corticosteroides (AIIa), excepto que tengan indicaciones para otras afecciones subyacentes; así como tampoco recomienda el uso rutinario de remdesivir, ya que este puede ser apropiado de igual forma solo en pacientes que tienen alto riesgo de progresión de la enfermedad. (National Institutes of Health (NIH), 2021)

Tratamiento para pacientes hospitalizados con COVID-19 que requieren oxígeno suplementario pero que no requieren suministro de oxígeno a través de un dispositivo de alto flujo, ventilación no invasiva, ventilación mecánica invasiva u oxigenación de membrana extracorpórea:

El panel recomienda en estos pacientes, remdesivir para pacientes que requieren oxígeno suplementario en mínima cantidad (BIIa) o dexametasona más remdesivir para pacientes que

necesitan cantidades crecientes de oxígeno (BIII) o dexametasona cuando la terapia combinada con remdesivir no se puede utilizar o en el caso que no esté disponible (BI).

Además, señala que una alternativa a dexametasona en el caso no esté disponible, sería prednisona, metilprednisolona o hidrocortisona (BIII). Y si se presentara la situación que no se pueda utilizar corticosteroides, baricitinib más remdesivir sería una alternativa (BIIa), señalando que baricitinib no debe usarse sin remdesivir. (National Institutes of Health (NIH), 2021).

Tratamiento para pacientes hospitalizados con COVID-19 que requieren suministro de oxígeno a través de un dispositivo de alto flujo o ventilación no invasiva, pero no ventilación mecánica invasiva u oxigenación de membrana extracorpórea:

El panel recomienda dexametasona sola o una con nivel de evidencia (AI) o combinación de dexametasona más remdesivir con nivel de evidencia (BIII). Para los pacientes hospitalizados recientemente y que tienen necesidades de oxígeno que van en aumento rápido e inflamación sistémica, el panel recomienda agregar tocilizumab a cualquiera de las opciones anteriores, nivel de evidencia (BIIa). Por otro lado, no recomienda usar remdesivir solo ya que no está definido si da un beneficio clínico en este grupo de pacientes (AIIa).

En el caso de los pacientes que iniciaron con remdesivir en monoterapia y que posteriormente requirieron oxígeno de alto flujo o ventilación no invasiva, se debe iniciar tratamiento con dexametasona, continuando el tratamiento con remdesivir hasta completar el ciclo del tratamiento.

De igual manera señala que una alternativa a dexametasona en el caso no esté disponible, sería prednisona, metilprednisolona o hidrocortisona (BIII). Y si se presentara la situación que no se pueda utilizar corticosteroides, baricitinib más remdesivir sería una alternativa

(BIIa), señalando que baricitinib no debe usarse sin remdesivir. Por otro lado, las combinaciones de dexametasona y tocilizumab puede incrementar el riesgo de infecciones oportunistas o la reactivación de estas. (National Institutes of Health (NIH), 2021)

Tratamiento para pacientes hospitalizados con COVID-19 que requieren ventilación mecánica invasiva u oxigenación de membrana extracorpórea:

Se recomienda el uso de dexametasona en pacientes hospitalizados que requieren ventilación mecánica u oxigenación de membrana extracorpórea (AI).

Dentro de las consideraciones adicionales para estos pacientes, se mantienen las mismas que para pacientes hospitalizados con COVID-19 que requieren suministro de oxígeno a través de un dispositivo de alto flujo. (National Institutes of Health (NIH), 2021)

III. MÉTODO

3.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN

El diseño de investigación del presente estudio es retrospectivo, observacional, analítico, de casos y controles, de corte transversal.

3.2. ÁMBITO TEMPORAL Y ESPACIAL

3.2.1. *Ámbito Temporal*

01 enero al 31 de marzo del 2021

3.2.2. *Ámbito Espacial*

Áreas de hospitalización COVID-19 del Hospital Nacional Hipólito Unanue

3.3. VARIABLES

Variable dependiente: Mortalidad por COVID-19

Variables independientes:

- *Características demográficas:* Edad y sexo.
- *Características clínicas:* Obesidad, diabetes mellitus, hipertensión arterial fiebre alta al ingreso, anosmia al ingreso.
- *Complicaciones:* Sobreinfección bacteriana del tracto respiratorio inferior y embolia pulmonar.
- *Hallazgo laboratorial:* Linfopenia al ingreso

La operacionalización de variables (**Anexo 01**)

3.4. POBLACIÓN Y MUESTRA

3.4.1. Población

La población de estudio estuvo conformada por todos los pacientes hospitalizados por COVID-19, que ingresaron por el servicio de emergencia en el Hospital Nacional Hipólito Unanue, entre el 01 de enero al 31 de marzo del 2021, y que cumplen con los criterios de inclusión y no presenten los criterios de exclusión.

Criterios De Inclusión:

Casos

- Pacientes hospitalizados con edad mayor de 18 años, que ingresaron por el servicio de emergencia por el diagnóstico de COVID-19.
- Pacientes con diagnóstico confirmado de infección por SARS-CoV-2 mediante la prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa en tiempo real (RT-PCR) por hisopado nasofaríngeo u orofaríngeo (PCR-RT) o mediante prueba de antígeno por hisopado nasofaríngeo.
- Historia clínica con datos completos.
- Pacientes con registro en su egreso hospitalario de alta como “fallecido”.

Controles:

- Pacientes hospitalizados con edad mayor de 18 años, que ingresaron por el servicio de emergencia por el diagnóstico de COVID-19.
- Pacientes con diagnóstico confirmado de infección por SARS-CoV-2 mediante la prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa en tiempo real (RT-PCR) por hisopado nasofaríngeo u orofaríngeo (PCR-RT) o mediante prueba de antígeno por hisopado nasofaríngeo.

- Historia clínica con datos completos.
- Pacientes con registro en su egreso hospitalario de alta como “recuperado”.

Criterios De Exclusión:

- Pacientes hospitalizados con edad mayor de 18 años, que ingresaron por el servicio de emergencia con otro diagnóstico que no sea por COVID-19.
- Pacientes que no tenían registrado resultado de prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa en tiempo real (RT-PCR) por hisopado nasofaríngeo u orofaríngeo (PCR-RT) o prueba de antígeno por hisopado nasofaríngeo para infección por SARS-CoV-2.
- Historia clínica con datos incompletos.

3.4.2. Muestra

El tamaño muestral para este estudio de casos y controles se determinó utilizando el programa EPIDAT versión 4.2.

Donde los datos del OR y proporción de casos expuestos se usaron en base a la investigación titulada: “Evolución clínica y factores de riesgo de mortalidad de pacientes adultos hospitalizados con COVID-19 en Wuhan, China: un estudio de cohorte retrospectivo” (Zhou, 2020)

Según la fórmula, con un potencial estadístico de 80%, intervalo de confianza de 95% y relación de 1:1; utilizando el OR:3,05 y proporción de casos expuestos del 48,00% de la variable hipertensión arterial; obteniendo una muestra de 116 pacientes. Para este estudio se utilizó una muestra total de 198 pacientes, 99 casos y 99 controles con la finalidad de incrementar la potencia estadística.

3.5. INSTRUMENTOS

La recolección de datos se realizó mediante la revisión de historias clínicas de pacientes hospitalizados por COVID-19, de enero a marzo del 2021, en el Hospital Nacional Hipólito Unanue; utilizando como instrumento de registro la ficha de recolección de datos. (**Anexo 02**)

3.6. PROCEDIMIENTOS

- Se presentó el proyecto de Tesis a la Oficina de Grados y Títulos de la Facultad de Medicina Hipólito Unanue.
- Se envió la solicitud para revisión y aprobación del proyecto de tesis dirigida a la Oficina de Apoyo a la Capacitación, Docencia e Investigación del Hospital Nacional Hipólito Unanue con la finalidad de poder utilizar el instrumento.
- Se envió la solicitud para la proporción de la lista con el número de historias clínicas de pacientes hospitalizados con COVID-19 atendidos de enero a marzo del 2021. (**Anexo 03**)
- Se coordinó con el departamento de Archivo del Hospital Nacional Hipólito Unanue para la obtención de las historias clínicas de los pacientes atendidos durante el período de estudio.
- Se recopiló la información mediante la ficha de recolección de datos con el posterior análisis de ello.

3.7. ANÁLISIS DE DATOS

La información obtenida mediante la ficha de recolección de datos fue transcrita en el programa Microsoft Excel y posteriormente analizada en el programa SPSS versión 25.

3.8. ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio de investigación no pone en riesgo la integridad de los participantes; por lo que no necesitó previo consentimiento informado a los pacientes. Además, se resalta que la información obtenida ha sido usada solo para objetivos investigación, manteniendo total privacidad de las historias clínicas y de los pacientes mencionados, cumpliendo con los principios éticos que se fundamentan en el Código de Ética y Deontología del Perú.

IV. RESULTADOS

TABLA 02: Distribución de la población por edad

Edad	Frecuencia	Porcentaje
≥60 años	91	46,0%
<60 años	107	54,0%
Total	198	100,0%

En el análisis univariado, se observa que la mayoría de los pacientes hospitalizados por COVID-19, correspondía al grupo etario menor de 60 años (54,00%), seguido por los pacientes adultos mayores 91 (46,00%).

TABLA 03: Edad asociado a mortalidad por COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue de enero a marzo del 2021.

VARIABLE	Mortalidad por COVID-19				Chi cuadrado	P valor	OR	IC 95%
	CASOS (n=99) “fallecidos”		CONTROLES (n=99) “recuperados”					
	n	%	n	%				
Edad								
≥60 años	64	64,60%	27	27,30%	27,838	<0,001	4,876	2,664-8,925
< 60 años	35	35,40%	72	72,70%				

Interpretación: De acuerdo a los datos obtenidos en relación a la mortalidad por COVID-19 asociado al factor edad, se identificó que, del grupo de fallecidos, 64 pacientes fueron mayores o igual a sesenta años (64,60%) y 35 menores de sesenta años (35,40%); sin embargo, en el grupo de recuperados, los menores de sesenta años fue el grupo con mayor frecuencia 72 (72,70%) y 27 fueron mayores o igual a sesenta años (27,30%).

Por otro lado, mediante el análisis bivariado, se considera que el factor edad tiene una relación estadísticamente significativa con mortalidad por COVID-19 ($p < 0,001$) y que los pacientes con edad mayor o igual a sesenta años tienen 4,87 veces más riesgo de fallecer por COVID-19 respecto al grupo etario menor de 60 años, con un IC al 95%: 2,66-8,92.

TABLA 04: Distribución de la población por sexo

Sexo	Frecuencia	Porcentaje
Masculino	123	62,1%
Femenino	75	37,9%
Total	198	100,0%

En el análisis univariado, se puede observar que el sexo masculino fue el predominante de todos los pacientes hospitalizados por COVID-19, 123 (62,10%); seguido del sexo femenino con 75 pacientes (37,90%).

TABLA 05: Sexo asociado a mortalidad por COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue de enero a marzo del 2021.

VARIABLE	Mortalidad por COVID-19				Chi cuadrado	P valor	OR	IC 95%
	CASOS (n=99) "fallecidos"		CONTROLES (n=99) "recuperados"					
	n	%	n	%				
Sexo								
Masculino	64	64,60%	59	59,60%	0,537	0,464	1,240	0,697-2,204
Femenino	35	35,40%	40	40,40%				

Interpretación: De acuerdo a los datos obtenidos en relación al factor sexo y mortalidad por COVID-19, se puede observar que, en el grupo de fallecidos, 64 pacientes fueron de sexo

masculino (64,60%) y 35 de sexo femenino (35,40%); mientras que, en el grupo de recuperados, 59 fueron de sexo masculino (59,60%) y 40 del sexo femenino (40,40%).

Mediante el análisis estadístico bivariado se obtuvo que el factor sexo para este estudio no se encuentra asociado significativamente a mortalidad por COVID-19 con un $p: 0,537$.

TABLA 06: Distribución de la población según el diagnóstico de obesidad

Obesidad	Frecuencia	Porcentaje
IMC \geq 30	59	29,8%
IMC<30	139	70,2%
Total	198	100,0%

Mediante el análisis univariado, se puede observar que la mayoría de los pacientes hospitalizados por COVID-19, correspondía al grupo que no presentaban obesidad 139 (70,20%), mientras que en 59 pacientes estuvo presente (29,80%).

TABLA 07: Obesidad asociado a mortalidad por COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue de enero a marzo del 2021

VARIABLE	Mortalidad por COVID-19				Chi cuadrado	P valor	OR	IC 95%
	CASOS (n=99) “fallecidos”		CONTROLES (n=99) “recuperados”					
	n	%	n	%				
Obesidad								
IMC \geq 30 kg/m ²	36	36,4%	23	23,2%	4,080	0,043	1,888	1,015-3,512
IMC<30 kg/m ²	63	63,6%	76	76,8%				

Interpretación: De acuerdo a los datos obtenidos en relación al factor obesidad y mortalidad por COVID-19, se identificó que, en el grupo de fallecidos, 36 pacientes presentaron un IMC \geq 30 kg/m² (36,40%) y 63 pacientes con IMC<30 kg/m² (63,60%); mientras que, en el

grupo de recuperados, fue menor la frecuencia de los pacientes con obesidad respecto a los fallecidos, 23 con $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ (23,20%) y 76 pacientes con $IMC < 30 \text{ kg/m}^2$ (76,80%).

Mediante el análisis bivariado se encontró una relación estadísticamente significativa entre el factor obesidad y mortalidad por COVID-19 con un $p:0.043$, determinándose que tener un $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ incrementa 1.88 veces el riesgo de fallecer por COVID-19, respecto a los pacientes con $IMC < 30 \text{ kg/m}^2$ con un IC al 95%: 1,01-3,51.

TABLA 08: Distribución de la población según el diagnóstico de diabetes mellitus

Diabetes Mellitus	Frecuencia	Porcentaje
Presente	48	24,2%
Ausente	150	75,8%
Total	198	100,0%

En el análisis univariado, se puede observar que de la muestra total de pacientes hospitalizados por COVID-19, el grupo de los pacientes con ausencia de diabetes mellitus 150 (75,80%), fue mayor respecto al grupo que presentaba diabetes mellitus 48 (24,20%).

TABLA 09: Diabetes mellitus asociado a mortalidad por COVID-19 en el Hospital

Nacional Hipólito Unanue de enero a marzo del 2021

VARIABLE	Mortalidad por COVID-19				Chi cuadrado	P valor	OR	IC 95%
	CASOS (n=99) “fallecidos”		CONTROLES (n=99) “recuperados”					
	n	%	n	%				
Diabetes Mellitus								
Presente	30	30,30%	18	18,20%	3,960	0,047	1,957	1,004-3,811
Ausente	69	69,70%	81	81,80%				

Interpretación: De acuerdo a los datos obtenidos, se pudo identificar en relación al factor diabetes mellitus y mortalidad por COVID-19 que, en el grupo de fallecidos, 30 pacientes presentaron el registro de diabetes mellitus (30,30%) y en 69 estuvo ausente (69,70%); mientras que, en el grupo de recuperados, fue menor la frecuencia de los pacientes con el registro de diabetes mellitus respecto al grupo de fallecidos, 18 con diabetes mellitus (18,20%) y en 81 estuvo ausente (81,80%).

Por otro lado, mediante el análisis bivariado se obtuvo que el factor diabetes mellitus y mortalidad por COVID-19 presentaron una relación estadísticamente significativa ($p: 0,047$), hallándose que el tener como diagnóstico diabetes mellitus incrementa 1,95 veces el riesgo de fallecer por COVID-19, en comparación con los pacientes que no presentan diabetes mellitus, con un IC al 95%: 1,004-3,81.

TABLA 10: Distribución de la población según el diagnóstico de hipertensión arterial

Hipertensión arterial	Frecuencia	Porcentaje
Presente	64	32,3%
Ausente	134	67,7%
Total	198	100,0%

Mediante el análisis univariado, se puede identificar que de la muestra total de pacientes hospitalizados por COVID-19, el grupo con mayor frecuencia, fue los pacientes con ausencia de hipertensión arterial 134 (67,70%), respecto al grupo con hipertensión arterial presente 64 (32,3%).

TABLA 11: Hipertensión arterial asociado a mortalidad por COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue de enero a marzo del 2021

VARIABLE	Mortalidad por COVID-19				Chi cuadrado	P valor	OR	IC 95%
	CASOS (n=99) “fallecidos”		CONTROLES (n=99) “recuperados”					
	n	%	n	%				
Hipertensión arterial								
Presente	40	40,40%	24	24,20%	5,910	0,015	2,119	1,151-3,900
Ausente	59	59,60%	75	75,80%				

Interpretación: De acuerdo a los datos obtenidos en relación al factor hipertensión arterial y mortalidad por COVID-19, se identificó que, del grupo de fallecidos, 40 pacientes presentaron hipertensión arterial (40,40%) y en 59 estuvo ausente (59,60%), mientras que, del grupo de recuperados, fue menor la frecuencia de los pacientes con hipertensión arterial respecto a los fallecidos, 24 con hipertensión arterial (24,20%) y en 75 estuvo ausente (75,80%).

Mediante el análisis bivariado, se encontró que el factor hipertensión arterial tiene una relación estadísticamente significativa con mortalidad por COVID-19 ($p:0,015$). En consecuencia, se obtuvo que el presentar hipertensión arterial incrementa 2,11 veces el riesgo de fallecer por COVID-19, respecto a los pacientes que no presentan hipertensión arterial, con un IC al 95%:1,15-3,90.

TABLA 12: Distribución de la población según el signo de fiebre alta al ingreso

Fiebre alta al ingreso ($\geq 39^{\circ}\text{C}$)	Frecuencia	Porcentaje
Presente	7	3,5%
Ausente	191	96,5%
Total	198	100,0%

En el análisis univariado, se puede observar que de la muestra total de pacientes hospitalizados por COVID-19, 7 pacientes presentaron fiebre alta al ingreso ($\geq 39^{\circ}\text{C}$) (3,50%), mientras que en 191 pacientes estuvo ausente (96,5%).

TABLA 13: Fiebre alta al ingreso asociado a mortalidad por COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue de enero a marzo del 2021

VARIABLE	Mortalidad por COVID-19				Chi cuadrado	P valor	OR	IC 95%
	CASOS (n=99) “fallecidos”		CONTROLES (n=99) “recuperados”					
	n	%	n	%				
Fiebre alta ($\geq 39^{\circ}\text{C}$) al ingreso								
Presente	2	2,00%	5	5,10%	1,333	0,248	0,388	0,073-2,047
Ausente	92	98,00%	94	94,90%				

Interpretación: De acuerdo a los datos obtenidos, en relación al factor fiebre alta ($\geq 39^{\circ}\text{C}$) al ingreso y mortalidad por COVID-19, se identificó que, del grupo de fallecidos, 2 pacientes presentaron fiebre alta al ingreso (2,00%) y en 92 estuvo ausente (98,00%); mientras que, del grupo de recuperados, 5 presentaron fiebre alta al ingreso y en 94 pacientes estuvo ausente.

Sin embargo, mediante el análisis bivariado, se encontró que el factor fiebre alta al ingreso no tuvo una relación estadísticamente significativa con mortalidad por COVID-19 con un p: 0,388.

TABLA 14: Distribución de la población según el síntoma anosmia al ingreso

Anosmia al ingreso	Frecuencia	Porcentaje
Presente	13	6,6%
Ausente	185	93,4%
Total	198	100,0%

En el análisis univariado, se observa que en los pacientes hospitalizados por COVID-19, hubo una menor frecuencia del síntoma anosmia al ingreso 13 (6,60%), ya que en la mayoría de pacientes el síntoma estuvo ausente 185 (93,40%).

TABLA 15: Anosmia al ingreso asociado a mortalidad por COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue de enero a marzo del 2021

VARIABLE	Mortalidad por COVID-19				Chi cuadrado	P valor	OR	IC 95%
	CASOS (n=99) “fallecidos”		CONTROLES (n=99) “recuperados”					
	n	%	n	%				
Anosmia al ingreso								
Presente	2	2,0%	11	11,10%	6,669	0,010	0,165	0,036-0,765
Ausente	97	98,0%	88	88,90%				

Interpretación: En relación al factor anosmia al ingreso y mortalidad por COVID-19, se encontró que, del grupo de fallecidos, en 2 pacientes estuvo presente (2,00%) y en 97 ausente (98,00%); mientras que, del grupo de recuperados, la frecuencia de los pacientes con anosmia al ingreso fue mayor, en 11 pacientes presente (11,10%) y en 88 ausente (88,90%).

Tras el análisis bivariado se encontró que el factor anosmia al ingreso y mortalidad por COVID-19 se encuentran en relación estadísticamente significativa con un p: 0,01. Además, se identificó que el tener anosmia al ingreso, reduce en un 35% el riesgo de fallecer por

COVID-19, en comparación con los pacientes que al ingreso no presentan anosmia, con un IC al 95%: 0,03-0,76.

TABLA 16: Distribución de la población según la complicación sobreinfección bacteriana del tracto respiratorio inferior

Sobreinfección bacteriana del tracto respiratorio inferior	Frecuencia	Porcentaje
Presente	3	1,5%
Ausente	195	98,5%
Total	198	100,0%

En el análisis univariado, se obtuvo que de la muestra total de pacientes hospitalizados por COVID-19, solo 3 presentaron sobreinfección bacteriana del tracto respiratorio inferior (1,50%), aislándose: *Pseudomona Aeruginosa*, *Acinetobacter Baumannii* y *Klebsiella Pneumoniae*; mientras que en la mayoría no se encontró esta complicación registrada 195 (98,50%).

TABLA 17: Sobreinfección bacteriana del tracto respiratorio inferior asociado a mortalidad por COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue de enero a marzo del 2021

VARIABLE	Mortalidad por COVID-19				Chi cuadrado	P valor	OR	IC 95%
	CASOS (n=99) “fallecidos”		CONTROLES (n=99) “recuperados”					
	n	%	n	%				
Sobreinfección bacteriana del tracto respiratorio inferior								
Presente	3	3,0%	0	0,0%	3,046	0.081	nulo	Nulo
Ausente	96	97,0%	99	100,0%				

Interpretación: En base a los datos obtenidos, en relación al factor sobreinfección bacteriana del tracto respiratorio inferior y mortalidad por COVID-19, se halló que, del grupo de fallecidos, estuvo presente solo en tres pacientes; mientras que, en el grupo de pacientes recuperados, no se registró caso alguno de sobreinfección.

Mediante el análisis bivariado, no se encontró relación estadísticamente significativa entre la variable sobreinfección bacteriana del tracto respiratorio inferior y mortalidad por COVID-19 (p: 0,08).

TABLA 18: Distribución de la población según el hallazgo laboratorial de linfopenia

Linfopenia al ingreso (<math>1 \times 10^9/L</math>)	Frecuencia	Porcentaje
Presente	123	62,1%
Ausente	75	37,9%
Total	198	100,0%

Tras el análisis univariado, se identificó que de la muestra total de los pacientes hospitalizados por COVID-19, la mayoría presentó linfopenia al ingreso 123 (62,10%), seguido de 75 pacientes que con ausencia de linfopenia al ingreso 75 (37,90%).

TABLA 19: Linfopenia al ingreso asociado a mortalidad por COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue de enero a marzo del 2021

VARIABLE	Mortalidad por COVID-19				Chi cuadrado	P valor	OR	IC 95%
	CASOS (n=99) “fallecidos”		CONTROLES (n=99) “recuperados”					
	n	%	n	%				
Linfopenia al ingreso (<math>1 \times 10^9/L</math>)								
Presente	83	83,8%	40	40,4%	39,686	<math><0,001</math>	7,652	3,919-14,938
Ausente	16	16,2%	59	59,6%				

Interpretación: En relación al factor linfopenia al ingreso y mortalidad por COVID-19, de acuerdo a los datos obtenidos, se encontró que, del grupo de fallecidos, 83 pacientes presentaron linfopenia al ingreso (83,80%) y en 16 estuvo ausente al ingreso (16,20%); mientras que, del grupo de recuperados, la frecuencia de pacientes con linfopenia al ingreso fue menor respecto a los fallecidos, 40 presentaron linfopenia (40,40%) y en 59 estuvo ausente al ingreso (59,60%).

Tras el análisis bivariado, se encontró una relación estadísticamente significativa, entre el factor linfopenia al ingreso y mortalidad por COVID-19 con un $p < 0,001$. Además, se obtuvo que los pacientes que presentan linfopenia al ingreso, tienen 7,65 veces más riesgo de fallecer por COVID-19, respecto a los pacientes que no presentan linfopenia al ingreso, con un IC al 95%: 3,91-14,93.

Finalmente, agregar que respecto a la variable embolia pulmonar, no encontramos ningún registro en las historias clínicas de nuestra muestra de 198 pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue de enero a marzo del 2021.

V. DISCUSIÓN

El presente estudio fue realizado para determinar los factores asociados a mortalidad por COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue de enero a marzo del 2021.

Tras analizar la asociación significativa entre la variable edad y mortalidad por COVID-19, se encontró para nuestro estudio que pertenecer al grupo etario mayor o igual a sesenta años incrementa el riesgo de fallecer por COVID-19 en pacientes hospitalizados (OR:4,87 y un IC al 95%:2,66-8,92) respecto a los pacientes menores de sesenta años; resultado similar se encontró en el estudio nacional de Llaro (2021), donde la edad mayor a sesenta años mediante un análisis bivariado se asoció significativamente a mortalidad (OR:2,21; IC 95%:1,05-4,63; p: 0,035). Así también en el estudio internacional de Parohan (2020), donde la edad mayor o igual a sesenta y cinco años presentó asociación significativa con el riesgo de muerte por infección por COVID-19 (OR agrupado: 4,59; IC del 95%: 2,61-8,04; p <0,001).

En nuestro estudio, respecto a la variable sexo no se encontró asociación significativa con mortalidad por COVID-19 (p: 0,464). Sin embargo, en el estudio tipo metanálisis de Parohan (2020) sí encontró esta asociación significativa, describiendo que pertenecer al sexo masculino incrementa el riesgo de mortalidad respecto al sexo femenino (OR agrupados:4,59; IC del 95% :2,61-8,04, p <0,001). Por otro lado, en el estudio nacional tipo cohorte prospectiva, de Vences (2020), mediante un análisis bivariado, no halló asociación estadísticamente significativa con mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19, pero se encontró que hubo una mayor proporción de fallecidos del sexo masculino (72,4%), similar a nuestro estudio (64,60%).

La posible explicación de esta diferencia de resultados en los estudios mencionados es que la proporción entre ambos sexos difieren entre los grupos etarios para nuestro estudio, así como para el estudio de Vences (2020).

El factor obesidad para nuestro estudio, se asoció significativamente a mortalidad por COVID-19, encontrándose que tener un $IMC \geq 30$ kg/m² incrementa el riesgo de fallecer por COVID-19, respecto a los pacientes con $IMC < 30$ kg/m² (OR: 1,888 y un IC al 95%: 1,015-3,512). Resultados que se asemejan con el estudio de Du & Yuan (2020), que mediante un análisis multivariado obtuvo que la obesidad es un factor de riesgo independiente para mortalidad por COVID-19 (OR ajustado:3,34, IC del 95%:1,89-5,90). Además, en el metanálisis dosis-respuesta que realizó, halló que la mortalidad por COVID-19 aumentaba un 6% por cada 1 kg/m² (OR: 1.06; IC del 95%: 1.02–1.10; p:0.002) y un 12% por cada 2kg/m² (OR:1.12; IC del 95%:1.04–1.21; p: 0.002). Sin embargo, en el estudio nacional de Vences (2020), se halló que la obesidad no presentó una asociación estadísticamente significativa (p: 0.936), señalando como explicación un posible sesgo de medición del IMC registrado en las historias clínicas.

En el estudio realizado por Parohan (2020), tras realizar un estudio tipo metanálisis, halló que la variable diabetes mellitus estaba asociada significativamente a mortalidad por COVID-19 (OR agrupados: 2,41; IC del 95%: 1,05-5,51; p:0.037). Resultado similar se encontró el estudio tipo metanálisis de Kumar (2020), donde obtuvo que diabetes mellitus se asoció significativamente con mortalidad por COVID-19, con un riesgo de 1,9 veces respecto a los pacientes que no presentaban esta comorbilidad (IC del 95%: 1,37-2,64; p <0,01). Así mismo fue para nuestro estudio, identificando una asociación significativa entre diabetes mellitus y mortalidad por COVID-19 en pacientes hospitalizados, siendo esta enfermedad un

factor de riesgo respecto a los pacientes que no la presentan (OR: 1,957; IC al 95%: 1,004-3,811; p: 0,047).

Analizando la variable hipertensión arterial en relación a mortalidad por COVID-19, se encontró una asociación estadísticamente significativa, en consecuencia, se obtuvo que el presentar hipertensión arterial, incrementa el riesgo de fallecer por COVID-19 respecto a los pacientes que no presentan (OR: 2,119 y un IC al 95%: 1,151-3,900). Similar resultado se encontró en el estudio internacional de Parohan (2020) donde señala que presentar la comorbilidad hipertensión arterial está asociado significativamente a mortalidad por COVID-19 (OR agrupados :2,70; IC del 95% :1,40-5,24; p: 0,003). Así mismo, en el estudio nacional de Rodríguez (2020), mediante un análisis multivariado se obtuvo que el presentar hipertensión arterial se asoció a mayor riesgo de muerte en los pacientes hospitalizados por neumonía por el virus SARS-CoV-2 (RR ajustado: 1,03; IC del 95%: 1,01-1,05; p< 0,006).

La búsqueda del análisis de la variable fiebre alta ($\geq 39^{\circ}\text{C}$) al ingreso de pacientes hospitalizados y mortalidad por COVID-19, surge a partir del estudio de Wu (2020), ya que, mediante el modelo de regresión de Cox, encontró una reducción del 59% de riesgo de muerte en los pacientes que ingresaron con fiebre alta ($\geq 39^{\circ}\text{C}$) e hicieron SDRA respecto a los pacientes con temperatura $< 39^{\circ}\text{C}$ que hicieron SDRA (HR:0,41; IC del 95%:0,21-0,82; p:0,01). Sin embargo, para nuestro estudio esta asociación no fue estadísticamente significativa (p: 0,248).

En el análisis de la variable anosmia al ingreso en pacientes que fueron hospitalizados y mortalidad por COVID-19, con asociación estadísticamente significativa, se encontró que el presentar este síntoma, es un factor protector para el riesgo de fallecer por COVID-19 (OR:

0,165 y un IC al 95%: 0,036-0,765) respecto a los pacientes que no presentaron. Resultados que concuerdan con estudios internacionales como el de Amanat (2021), donde los pacientes con anosmia, mediante un análisis bivariado y multivariado, se asociaron significativamente a menor riesgo de muerte por COVID-19 (OR: 0,64; IC del 95%: 0,48-0,85) y (OR ajustado: 0,63; IC del 95%: 0,52- 0,94) respectivamente. De manera similar se halló en el estudio realizado por Talavera (2020), donde el presentar anosmia se asoció a menor probabilidad de muerte por COVID-19 (OR: 0,09; IC del 95%: 0.036-0.224; $p < 0,001$) y (OR ajustado: 0,180; IC del 95%: 0,069-0,472; valor $p < 0,001$).

Respecto a la variable sobreinfección bacteriana del tracto respiratorio inferior, no se encontró una asociación estadísticamente significativa con mortalidad por COVID-19 ($p: 0,08$). En el estudio de Nebreda (2020), mediante un análisis multivariado, se encontró que la presencia de sobreinfección bacteriana por *Acinetobacter Baumannii* (OR ajustado: 9.329; IC: 2.289-38.020; $p: 0,002$) fue un predictor independiente de mortalidad en pacientes con COVID-19; siendo más frecuente esta sobreinfección a nivel de vías respiratorias y mayor en el grupo de pacientes en UCI. Por otro lado, en el estudio de Langford (2020), menciona en sus resultados que la infección secundaria bacteriana tuvo una prevalencia de 14,3% en los pacientes con COVID-19 (IC del 95%: 9,6%-18,9%) y de igual manera que el estudio anterior, siendo más común en los pacientes críticamente enfermos. Hallando que los patógenos notificados con mayor frecuencia fueron *Mycoplasma Pneumoniae*, *Haemophilus Influenzae* y *Pseudomona Aeruginosa*. El estudio de Langford (2020), menciona una prevalencia baja de sobreinfección bacteriana, considerando que aisló bacterias tanto del tracto respiratorio y de hemocultivos; esta puede ser una posible explicación porque encontramos para nuestro estudio una frecuencia baja de pacientes con

sobreinfección bacteriana del tracto respiratorio inferior y por lo tanto una asociación no significativa para mortalidad por COVID-19.

En relación a la variable embolia pulmonar y su asociación con mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19, no se pudo realizar el análisis estadístico ya que no se encontró registro de esta variable en la muestra de nuestro estudio. El estudio de Scudiero (2021), que fue un tipo cohorte metacéntrico, halló una prevalencia de embolia pulmonar del 14% en pacientes hospitalizados por COVID-19, además encontró mediante la curva de Kaplan-Meier una supervivencia significativamente menor en los pacientes con embolia pulmonar respecto a los pacientes sin embolia pulmonar durante la estancia hospitalaria de un mes. Así mismo obtuvo mediante el modelo de regresión de Cox ajustado, que el riesgo de mortalidad fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con embolia pulmonar respecto a los pacientes sin embolia pulmonar (HR ajustado: 1,97; IC del 95% 1,08-3,63; p: 0,028). Así mismo en el estudio de Suh (2020), tipo metanálisis, concluye que la embolia pulmonar ocurre en el 16,5% de los pacientes con COVID-19 (IC del 95%: 11,6- 22,9), igual que estudio anterior utilizaron datos de pacientes que se sometieron a angiografía pulmonar por tomografía computarizada. Una posible explicación de lo sucedido en nuestro estudio para esta variable, si bien en los estudios internacionales muestran una ocurrencia baja de esta complicación, sin embargo, los registros que se obtienen solo son de pacientes que confirmaron el diagnóstico mediante angiografía pulmonar por tomografía computarizada en base a la sospecha clínica de embolia pulmonar; no obstante, el deterioro respiratorio es un síntoma que comparte con COVID-19, por lo que la cantidad de casos de embolia pulmonar puede ser subestimada.

La presente investigación muestra una asociación significativa entre la variable laboratorial linfopenia ($<1 \times 10^9/L$) al ingreso de la hospitalización y mortalidad por COVID-19, hallándose que los pacientes con linfopenia presentaron mayor riesgo de fallecer por COVID-19 respecto a los pacientes que no presentaron linfopenia al ingreso (OR: 7,652; IC al 95%: 3,919-14,938; $p < 0,001$). Esto ha sido descrito en investigaciones previas como en la realizada por Wang (2021) mediante un análisis multivariado obtuvo que el riesgo de mortalidad fue significativamente mayor en los pacientes con recuento de linfocitos periféricos $<0,95 \times 10^9/L$ respecto a los pacientes con valores $> 0,95 \times 10^9/L$ (OR: 7,27; IC del 95%: 1,10 - 48,25; $p < 0,05$). Además, tras el análisis de Kaplan Meier, mostró que los pacientes que tenían valores superiores al umbral se asociaron con mayor supervivencia al mes. Así también descrito en el estudio tipo metanálisis de Henry (2020), donde los valores de corte para linfopenia oscilaron entre 0,5 y $1,5 \times 10^9 /L$, hallando como nuestro estudio la asociación significativa entre linfopenia y mortalidad por COVID-19 (OR agrupados: 3,71; IC del 95%: 1,63-8,44; $p: 0,002$).

VI. CONCLUSIONES

Para este estudio se determinó que los factores asociados a mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue de enero a marzo del 2021, hallándose como factores de riesgo la edad mayor o igual a 60 años, obesidad, diabetes mellitus, hipertensión arterial y linfopenia al ingreso de la hospitalización ($<1 \times 10^9/L$); por otro lado, se encontró como factor protector, el presentar anosmia al ingreso de la hospitalización.

Así mismo, se identificaron factores que no presentaron asociación significativa con mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue de enero a marzo del 2021; como el sexo, fiebre alta al ingreso de la hospitalización ($\geq 39^\circ C$) y sobreinfección bacteriana del tracto respiratorio inferior como complicación.

VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda realizar un estudio a nivel nacional o según nuestro sistema de salud por sectores para poder contrastar resultados en base a nuestro contexto, ya que se cuenta con abundante información registrada que puede ser utilizada para investigaciones de mayor magnitud.

Se recomienda para futuros estudios nacionales, realizar un análisis multivariado y así poder reducir los factores confusores que pueden modificar los resultados de asociación para mortalidad por COVID-19.

Se sugiere realizar un futuro estudio con una muestra más amplia y con un intervalo de tiempo mayor; además se sugiere ampliar los factores de riesgo para estudios con mayor cantidad de muestra.

Finalmente, como estudio realizado en el área de salud, en base a los resultados obtenidos y a los resultados registrados en la literatura internacional y nacional, se recomienda promover la prevención primaria y secundaria de las comorbilidades que se asocian a mayor riesgo de mortalidad por COVID-19.

VIII. REFERENCIAS

- Alves, A. (2020). Breve Historia y fisiopatología del COVID-19. *Cuadernos del Hospital de Clínicas*.
- Amanat, M. (2021). Neurological manifestations as the predictors of severity and mortality in hospitalized individuals with COVID-19: a multicenter prospective clinical study. *BMC Neurology*.
- Centers for Disease Control and Prevention. (2020). *Criterios de investigación para casos sospechosos de reinfección por SARS-CoV-2 (ICR)*.
- Centers for Disease Control and Prevention. (2021). Descripción general de las pruebas para el SARS-CoV-2 (COVID-19).
- Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades . (2021). Boletín epidemiológico del Perú 2021.
- Chowdhury, S. (2020). Epidemiology of COVID-19. *Journal of Digestive Endoscopy*.
- Cortés, M. (2020). Coronavirus zoonótico SARS-CoV-2: La búsqueda del misterioso hospedero intermediario. *Revista Medica Herediana*.
- Du, Y., & Yuan, L. (2020). Association of body mass index (BMI) with critical COVID-19 and in-hospital mortality: A dose-response meta-analysis. *Metabolism Clinical and Experimental*.

- Gibson, P. (2020). COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS. *The Medical Journal of Australia*.
- Henry, B. (2020). Lymphopenia and neutrophilia at admission predicts severity and mortality in patients with COVID-19: a meta-analysis. *ACTA BIOMEDICA*.
- Hueda, M. (2021). Características y factores de riesgo para mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID -19 en un hospital público en Tacna. Obtenido de <https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.1764>
- Instituto De Evaluación De Tecnologías En Salud e Investigación (IETSI). (2021). *Recomendaciones clínicas para el manejo de pacientes con COVID-19 en los centros de atención y aislamiento temporal*.
- Kumar, A. (2020). Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis. *Diabetes and Metabolic Syndrome : Clinical Research and Review*.
- Langford, B. (2020). Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*.
- Llaro, M. (2021). Esquemas terapéuticos y factores asociados a mortalidad en pacientes con cuadro severo de COVID-19 atendidos en Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren 2020”, realizado de junio a septiembre del 2020. *Horizonte Médico*.

- Malas, M. (2020). Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*.
- Mejía, F. (2020). Características clínicas y factores asociados a mortalidad en pacientes adultos hospitalizados por COVID-19 en un hospital público de Lima, Perú. *scielo*.
- National Institutes of Health (NIH). (2021). *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines*.
- Nebreda, T. (2020). Infección bacteriana/fúngica en pacientes con COVID-19 ingresados en un hospital de tercer nivel de Castilla y León, España. *Enfermedades Infecciosas y microbiología clínica*.
- Organización Mundial de la Salud . (2020). Información básica sobre la COVID-19.
- Ozsu, S. (2020). A review of venous thromboembolism in COVID- 19: A clinical perspective. *Clinical Respiratory Journal*.
- Pan American Health Organization. (2020). Alerta Epidemiológica: Complicaciones y secuelas del COVID-19.
- Pan American Health Organization. (2020). *Definiciones de casos para la vigilancia COVID-19 - 16 de diciembre de 2020*.
- Parasher, A. (2021). COVID-19: Current understanding of its pathophysiology, clinical presentation and treatment. *BMJ*.

- Parohan, M. (2020). Risk factors for mortality in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *The Aging Male*.
- Piamo, A., & García, M. (2020). SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2: lo que se sabe de estos coronavirus epidémicos. *Panorama Cuba y Salud*.
- Rapkiewicz, A. (2020). Megakaryocytes and platelet-fibrin thrombi characterize multi-organ thrombosis at autopsy in COVID-19: A case series. *EClinicalMedicine*.
- Rodriguez, M. (2020). Factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes adultos con neumonía por SARSCoV-2 en un hospital público de Lima, Perú. *Acta Médica Peruana*.
- Scudiero, F. (2021). Pulmonary embolism in COVID-19 patients: prevalence, predictors and clinical outcomefor. *Thrombosis Research* .
- Setembre, S. (2021). Pulmonary pathology of ARDS in COVID-19: A pathological review for clinicians . *Respiratory Medicine* .
- Suh, Y. (2020). Pulmonary Embolism and Deep Vein Thrombosis in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology*.
- Talavera, B. (2020). Anosmia is associated with lower in-hospital mortality in COVID-19. *Journal of the Neurological Sciences*.
- The BMJ. (2021). Enfermedad de Coronavirus 2019 (COVID-19).

- Unidad de Evidencia y Deliberación para la Toma de Decisiones (UNED). (2020). Clinical factors for the prognosis of severe illness and death in patients with COVID-19.
- Valenzuela, K. (2021). Mortalidad y factores pronósticos en pacientes hospitalizados por COVID-19 en la Unidad de Cuidados Intermedios de un hospital público de Lima, Perú. *Horizonte médico*.
- Vences, M. (2020). Factores asociados a mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19: cohorte prospectiva en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Lima, Perú. Obtenido de <https://preprints.scielo.org/index.php/scielo/preprint/view/1241/1912>
- Wang, S. (2021). Association between peripheral lymphocyte count and the mortality risk of COVID-19 inpatients. *BMC Pulmonary Medicine*.
- Wu, C. (2020). Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *journal of the american medical association*.
- Zhou, F. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*.

IX. ANEXOS

Anexo 01: OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	MEDIDA	INSTRUMENTO
<i>Características demográficas</i>					
Edad	Tiempo que ha vivido una persona contando desde su nacimiento	Años cumplidos al diagnóstico descrito en historia clínica.	Cuantitativa continua	≥ de 60 años < de 60 años	Ficha de recolección de datos
Sexo	Son las características biológicas que definen a los seres humanos como hombre o mujer.	Fenotipo: Femenino o masculino descrito en historia clínica.	Cualitativa nominal	Femenino Masculino	Ficha de recolección de datos
<i>Características clínicas</i>					
Obesidad	Acumulación anormal o excesiva de grasa que supone un riesgo para la salud	IMC en kg/m ² descrito en historia clínica: -Obesidad I: 30-34,9 kg/m ² -Obesidad II: 35-39,9 kg/m ² -Obesidad III: ≥40 kg/m ²	Cuantitativa continua	IMC ≥ 30 kg/m ² IMC < 30 kg/m ²	Ficha de recolección de datos
Diabetes Mellitus	Enfermedad metabólica crónica caracterizada por la glucosa en sangre elevada (hiperglucemia).	*Criterios diagnósticos descritos en historia clínica: -HbA1c ≥ 6,5 % o -Glucemia a las 2 horas de sobrecarga oral de glucosa ≥ 200 mg/ dL (11,1 mmol/L) o -En pacientes con síntomas	Cualitativa nominal	Diabetes Mellitus: -Presente -Ausente	Ficha de recolección de datos

		clínicos o crisis hiperglucémica. *Antecedente de diabetes mellitus por historia clínica			
Hipertensión arterial	Enfermedad caracterizada por un incremento permanente de los valores de presión arterial sistólica (PAS) ≥ 140 mmHg y/o el nivel de presión arterial diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg.	*Clasificación descrita en historia clínica: -HTA grado 1: PAS 140-159 y/o PAD 90-99 mmHg. -HTA grado 2: PAS ≥ 160 y/o PAD ≥ 100 mmHg *Antecedente de hipertensión arterial por historia clínica	Cualitativa nominal	Hipertensión arterial: -Presente -Ausente	Ficha de recolección de datos
Fiebre alta al ingreso	Aumento de la temperatura corporal en respuesta a una elevación del "set point" del Centro Termorregulador (CTR) hipotalámico	Aumento de la temperatura corporal $\geq 39^{\circ}\text{C}$ mediante medición oral registrado en historia clínica	Cualitativa nominal	Fiebre alta ($\geq 39^{\circ}\text{C}$) al ingreso: -Presente -Ausente	Ficha de recolección de datos
Anosmia al ingreso	Es la pérdida cuantitativa total del olfato	Trastorno olfatorio descrito en historia clínica	Cualitativa nominal	Anosmia al ingreso: -Presente -Ausente	Ficha de recolección de datos
Complicaciones					
Sobreinfección bacteriana del tracto respiratorio inferior	Infección bacteriana de vía respiratoria inferior adquirida a partir de las 48 horas del ingreso hospitalario.	Aislamiento significativo de microorganismo potencialmente patógeno en un cultivo, con muestra de:	Cualitativa nominal	Sobreinfección bacteriana del tracto respiratorio inferior: -Presente -Ausente	Ficha de recolección de datos

		-Lavado bronquioalveolar o - Broncoaspiración o -Espujo valorable (>25 PMN y <10 células epiteliales por cada campo de 100x).			
Embolia pulmonar	Bloqueo súbito parcial o completo de la arteria pulmonar o sus ramas ocasionado por un coagulo sanguíneo.	Trastorno confirmado mediante angiotomografía computarizada descrito en historia clínica	Cualitativa nominal	Embolia pulmonar: -Presente -Ausente	Ficha de recolección de datos
<i>Hallazgo laboratorial</i>					
Linfopenia al ingreso	Disminución del recuento total de linfocitos circulantes en la sangre periférica a <1000/ μ L (<1x10 ⁹ /L)	Trastorno hematológico determinado en valor absoluto descrito en historia clínica.	Cuantitativa continua	Linfopenia (<1x10 ⁹ /L) al ingreso: -Presente -Ausente	Ficha de recolección de datos

Anexo 02: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Factores asociados a mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue durante enero a marzo del 2021

Ficha N°:

Historia clínica:

Fecha de ingreso:

Fecha de alta:

Recuperado () Fallecido ()

Diagnóstico de COVID-19: Prueba molecular: PCR-RT () Prueba de antígeno ()

EDAD	Años: ____	≥ de 60 años () < de 60 años ()
SEXO	Femenino () Masculino ()	
OBESIDAD	Peso: ____ Talla: ____ IMC : ____	IMC ≥ 30 kg/m ² () IMC < 30 kg/m ² ()
DIABETES MELLITUS	Presente () Ausente ()	
HIPERTENSIÓN ARTERIAL	Presente () Ausente ()	
FIEBRE ALTA (≥ 39°C) AL INGRESO	Temperatura al ingreso: ____	Presente () Ausente ()
ANOSMIA AL INGRESO	Presente () Ausente ()	
SOBREINFECCIÓN BACTERIANA DEL TRACTO RESPIRATORIO INFERIOR	Bacteria aislada: _____	Presente () Ausente ()
EMBOLIA PULMONAR	Presente () Ausente ()	
LINFOPENIA (<1x10 ⁹ /L) AL INGRESO	Valor de linfocitos: _____	Presente () Ausente ()

**Anexo 03: SOLICITUD DIRIGIDA A LA OFICINA DE ESTADÍSTICA E
INFORMÁTICA DEL HOSPITAL NACIONAL HIPÓLITO UNANUE**

SOLICITO: Numero Historias Clinicas
PACIENTES CON INFECCION COVID 19
ENERO - MARZO 2021.

SEÑOR DIRECTOR DEL HOSPITAL NACIONAL "HIPOLITO UNANUE" S.D.
Yo, LA TORRE OLIVARES, TATIANA
Con DNI N° 76601017 Domicilio JR. HUANUCO 395
Cercado de Lima celular 960836635
Teléfono fijo 328-1893 Correo Electrónico taliana010395@gmail.com

Ante usted con el debido respeto me presento y expongo:
Que.....
COMO PARTE DE MI PROYECTO DE INVESTIGACION
SOBRE EL MANEJO DE LAS MATERNAS CLINICAS
(NUMEROS) DE PACIENTES HOSPITALIZADOS CON
INFECCION COVID 19 DE ENERO - MARZO 2021.

Por lo expuesto:
Solicito a usted atender mi petición a la brevedad posible y agradezco su gentil
Deferencia.

El Agustino, 09 de Junio de 2021

FIRMA: [Firma]
Sr(a).....
DNI: 76601017

MINISTERIO DE SALUD HOSPITAL NACIONAL HIPOLITO UNANUE TRAMITE DOCUMENTARIO	
09 JUN 2021	
FOLIO: <u>1240</u>	HORA: <u>[Hora]</u>
EXPE: <u>[Expe]</u>	

**Anexo 04: RESPUESTA DE LA OFICINA DE ESTADÍSTICA E INFORMÁTICA
DEL HOSPITAL NACIONAL HIPÓLITO UNANUE**

	PERÚ	Ministerio de Salud	Hospital Nacional Hipólito Unanue	Oficina de Estadística e Informática	"Decenio de la Igualdad de oportunidades para mujeres y hombres" "Año del Bicentenario del Perú: 200 años de Independencia"
---	------	------------------------	--------------------------------------	---	--

El Agustino, 16 de junio de 2021.

CARTA N° 039-2021-OEI/HNHU

Señorita
TATIANA MILAGROS LA TORRES OLIVARES
Presente.-

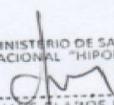
Asunto : **SOLICITUD DE NÚMERO DE HISTORIAS CLÍNICAS.**

Referencia : Exp. N° 21-019939-001

De mi consideración:

Me dirijo a usted para expresarle mi cordial saludo y en relación al documento de la referencia, hacerle llegar el Listado de Historias Clínicas de pacientes hospitalizados con COVID-19, en el I Trimestre 2021.

Atentamente,


MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL NACIONAL "HIPÓLITO UNANUE"

DR. JOSÉ LUIS ALARÓS MANOTUPA
C.M.P. 24786
JEFE DE LA OFICINA ESTADÍSTICA E INFORMÁTICA

JLCM/OEI
Saby O.

www.hnhu.gob.pe Av. César Vallejo N° 1390
El Agustino
Lima 10 - Perú
Telef: (511) 362-5700