



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA

Factores de riesgo asociados a infección severa por COVID-19

en pacientes adultos atendidos en el Hospital Regional

Hermilio Valdizán durante el periodo abril - diciembre 2020

TESIS

Para optar el título profesional de Médica Cirujana

AUTOR

Zevallos Campos, Jheraldine Hilane (0009-0003-6070-0869)

ASESOR

Jhony Alberto De La Cruz Vargas (0000-0002-5592-0504)

Lima, 2023

Metadatos Complementarios

Datos de autor

Jheraldine Hilane Zevallos Campos

DNI: 71640855

Datos de asesor

Dr. Jhony Alberto De La Cruz Vargas

DNI: 06435134

Datos del jurado

PRESIDENTE: MC. Llanos Tejada, Félix Konrad (DNI: 10303788,
ORCID: 0000-0003-1834-1287)

MIEMBRO: Mg. Quiñones Laveriano, Dante Manuel (DNI: 46174499,
ORCID: 0000-0002-1129-1427)

MIEMBRO: Mg. Bazán Pino, Pedro Roberto (DNI: 09872181, ORCID:
0009-0006-0951-1108)

Datos de la investigación

Campo del conocimiento OCDE: 3.02.07

Código del Programa: 912016

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios por permitirme dar este pequeño gran paso, por darme buena salud, a mi madre por ser pieza fundamental de este logro, a mi asesor y director de tesis el Dr. Jhony A. De La Cruz Vargas por el compromiso y dedicación que tiene con cada tesista y por su constante motivación para la investigación.

DEDICATORIA

*A mi madre que fue la
única que estuvo
apoyándome moralmente
y económicamente, a mi
abuelita por estar siempre
al pendiente de mí.*

RESUMEN

Objetivo: Establecer los factores de riesgo asociados a infección severa por COVID-19 en adultos atendidos en el Hospital Regional Hermilio Valdizán entre abril y diciembre del 2020.

Métodos: Estudio observacional, analítico, casos y controles, que incluyó a 180 pacientes adultos atendidos en el Hospital Regional Hermilio Valdizán entre abril y diciembre del 2020, que presentaron COVID-19, en donde se les clasificó según la severidad, 90 casos severos y 90 controles no severos. Se recolectó información de la historia clínica acerca de factores epidemiológicos, clínicos y laboratoriales. Se calculó el Odds ratio y odds ratio ajustado, con prueba bivariada de Chi-cuadrado y multivariada de regresión logística.

Resultados: El sexo masculino (ORa: 2.32, IC95%: 1.01-5.30) es un factor epidemiológico de riesgo. Así mismo, el dímero D mayor a 1000 ng/ml (ORa: 3.07, IC95%: 1.30-7.25), la leucocitosis (ORa: 3.66, IC95%: 1.59-8.44), linfopenia menor a 800 cel/mm³ (ORa: 3.09, IC95%: 1.12-8.53) fueron marcadores laboratoriales de riesgo para COVID-19 severo.

Conclusiones: El sexo masculino, dímero D elevado, leucocitosis y linfopenia son factores de riesgo asociados a infección severa por COVID-19 en adultos atendidos en el Hospital Regional Hermilio Valdizán entre abril y diciembre del 2020.

Palabras clave: COVID-19 severo, factor de riesgo.

ABSTRACT

Objectives: To establish the risk factors associated with severe infection by COVID-19 in adults treated at the Hospital Regional Hermilio Valdizán between April and December 2020.

Methods: Observational, analytical, case-control study, which included 180 adult patients treated at the Hospital Regional Hermilio Valdizán between April and December 2020, who presented COVID-19, where they were classified according to severity, 90 severe cases and 90 controls. not severe. Information was collected from the clinical history about epidemiological, clinical and laboratory factors. The odds ratio and adjusted odds ratio were calculated, with bivariate Chi-square test and multivariate logistic regression.

Results: Male sex (aOR: 2.32, 95% CI: 1.01-5.30) is an epidemiological risk factor. Likewise, D-dimer greater than 1000 ng/ml (aOR: 3.07, 95%CI: 1.30-7.25), leukocytosis (aOR: 3.66, 95%CI: 1.59-8.44), lymphopenia less than 800 cells/mm³ (aOR: 3.09, 95% CI: 1.12-8.53) were laboratory markers of risk for severe COVID-19..

Conclusions: Male sex, elevated D-dimer, leukocytosis, and lymphopenia are risk factors associated with severe infection by COVID-19 in adults treated at the Hermilio Valdizán Regional Hospital between April and December 2020.

Keywords: Severe COVID-19, risk factor

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1	DESCRIPCIÓN DE LA REALIDAD PROBLEMÁTICA.....	11
1.2	FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	12
1.3	LINEA DE INVESTIGACIÓN.....	12
1.4	OBJETIVOS DE LA INVESTIGACION.....	13
	1.4.1 OBJETIVO GENERAL.....	13
	1.4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	13
1.5	JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.....	14
1.6	DELIMITACIÓN.....	14
1.7	VIABILIDAD DE LA INVESTIGACIÓN.....	14

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1	ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN.....	16
2.2	BASES TEÓRICAS.....	20
2.3	DEFINICIÓN DE CONCEPTOS OPERACIONALES.....	30

CAPITULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1	HIPÓTESIS.....	31
	3.1.1 HIPÓTESIS GENERAL.....	31
	3.1.2 HIPÓTESIS ESPECÍFICAS.....	31
3.2	VARIABLES PRINCIPALES DE INVESTIGACIÓN.....	32

CAPITULO IV: METODOLOGÍA

4.1	DISEÑO DE ESTUDIO.....	33
4.2	POBLACIÓN.....	33
4.3	MUESTRA.....	33
	4.3.1 CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA.....	33
	4.3.2 TIPO DE MUESTREO.....	35
	4.3.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	35
	4.3.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	35
	4.3.5 OPERACIONALIZACION DE VARIABLES.....	36
4.4	TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	38
4.5	TÉCNICA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS	41
4.6	ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN.....	41

CAPITULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1	RESULTADOS.....	42
5.2	DISCUSIONES.....	46
5.3	CONCLUSIONES.....	54
5.4	RECOMENDACIONES.....	56

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANEXOS

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Análisis de los factores epidemiológicos de riesgo para COVID-19 severo en pacientes del Hospital Regional Hermilio Valdizán.....	37
Tabla 2. Análisis bivariado y multivariado de los factores epidemiológicos de riesgo para COVID-19 severo en pacientes del Hospital Regional Hermilio Valdizán	38
Tabla 3. Análisis de los factores clínicos de riesgo para COVID-19 severo en pacientes del Hospital Regional Hermilio Valdizán	39
Tabla 4. Análisis bivariado y multivariado de los factores clínicos de riesgo para COVID-19 severo en pacientes del Hospital Regional Hermilio Valdizán.....	40
Tabla 5. Análisis de los marcadores laboratoriales de riesgo para COVID-19 severo en pacientes del Hospital Regional Hermilio Valdizán.....	41
Tabla 6. Análisis bivariado y multivariado de los marcadores laboratoriales de riesgo para COVID-19 severo en pacientes del Hospital Regional Hermilio Valdizán.....	42
Tabla 7. Análisis multivariado de los factores de riesgo para COVID-19 severo en pacientes del Hospital Regional Hermilio Valdizán.....	43

INTRODUCCIÓN

A finales del 2019, se dio inicio la pandemia por la COVID-19, lo cual ocasionó una gran morbi-mortalidad de la población en general, además que ciertos factores han agravado dicha patología. Por ello, el presente estudio es relevante, dado que es necesario conocer los factores que han condicionado la severidad de la COVID-19. Por consiguiente, se planteó como objetivo establecer los factores de riesgo asociados a infección severa por COVID-19 en adultos atendidos en el Hospital Regional Hermilio Valdizán entre abril y diciembre del 2020, para poder de encontrar los factores que condicionaron su severidad.

Este estudio se compone de capítulos. En el capítulo I, se describe la problemática actual que motivó el estudio, para posteriormente realizar la pregunta de investigación, también se detalla la línea de estudio, se plantea los objetivos tanto generales y específicos, del mismo modo la justificación y viabilidad del estudio.

El segundo capítulo consta de los estudios previos tanto nacionales e internacionales de acuerdo al estudio, del mismo modo se ha desarrollado las bases teóricas y las definiciones conceptuales.

El tercero presenta las hipótesis además de las variables.

En el capítulo IV, se muestra la metodología, detallando el diseño del estudio, la población y muestra, de acuerdo a los criterios de exclusión e inclusión, la Operacionalización de variables, además se describe las técnicas e instrumentos incluyendo el análisis de los datos y aspectos éticos.

Finalmente, el capítulo V comprende los resultados y la discusión respectiva que da respuesta a los problemas planteados, culminando con las conclusiones y recomendaciones de la investigación.

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1. DESCRIPCIÓN DE LA REALIDAD PROBLEMÁTICA

A fines del 2019, se reportó un brote de neumonía de causa no conocida en China; cuya patología fue denominada posteriormente “*coronavirus disease-2019*” (COVID-19) con un espectro de presentación amplio, pudiendo presentarse de forma asintomática hasta un cuadro de insuficiencia respiratoria potencialmente mortal¹.

A la actualidad, la COVID-19 se considera una pandemia y se reportan aproximadamente un total de casos de COVID-19 y su mortalidad de 761 millones y 6.8 millones respectivamente². En las Américas, se ha reportado más de 190 millones de casos y cerca del 2.6% han fallecido³.

En Perú, cerca de 4.5 millones de personas han sido detectadas con esta enfermedad, y más de 219 000 murieron por dicha infección. En la región de Huánuco, ya se presentaron más de 60 mil casos con un aproximado de 3 mil fallecidos⁴.

La COVID-19 es una patología con clínica variable, reportándose que hasta más del 75% de personas infectadas pueden permanecer asintomáticas. De los pacientes que desarrollan síntomas, un 40% desarrolla enfermedad leve, otro 40% enfermedad moderada y el 20% restante enfermedad severa o crítica⁵.

La COVID-19 severa presenta el mayor riesgo de fallecer, por ello es importante reconocer los factores de riesgo para desarrollar enfermedad severa, especialmente en una población de altura, cuyas características pueden ser diferentes durante una enfermedad respiratoria.

1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA:

¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a infección severa por COVID-19 en pacientes adultos atendidos en el Hospital Regional Hermilio Valdizán entre abril y diciembre del 2020?

1.3. LINEA DE INVESTIGACIÓN:

De acuerdo de Consejo Universitario N°0711-2021, para el año 2021 a 2025, además que éste estudio pertenece al área de salud “medicina” y línea: “Infecciones respiratorias y neumonías”, ya que se evaluó la patología de la COVID-19 cuya clasificación de severidad es en base a la neumonía y afectación pulmonar que esta general.

1.4. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

1.4.1. OBJETIVO GENERAL:

- Establecer los factores de riesgo asociados a infección severa por COVID-19 en adultos atendidos en el Hospital Regional Hermilio Valdizán entre abril y diciembre del 2020.

1.4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar los factores epidemiológicos de riesgo para infección severa por COVID-19 en adultos.
- Determinar los factores clínicos de riesgo para infección severa por COVID-19 en adultos.
- Determinar los marcadores laboratoriales de riesgo para infección severa por COVID-19 en adultos.
- Establecer por análisis multivariado los factores de riesgo para para infección severa por COVID-19 en adultos.

1.5. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

La COVID-19 ha sido una enfermedad altamente mortal en nuestro país. Dentro de las probables causas de este comportamiento se encuentra nuestro insuficiente sistema de salud. Sin embargo, hay características propias de nuestra población que podrían constituir factores de riesgo que contribuye a la severidad de la patología. Es por ello, imprescindible conocer dichos factores relacionados al cuadro de COVID-19 severo nos permitiría hacer más énfasis en las medidas preventivas como continuar los esquemas de vacunación priorizando las poblaciones que tienen un riesgo mucho mayor. También, es relevante estratificar los pacientes que tienen un riesgo alto de complicarse a una patología severa desde el comienzo de la sintomatología, permitiendo un adecuado monitoreo e intervenciones terapéuticas tempranas.

1.6. DELIMITACIÓN:

Se trabajó con pacientes atendidos en el Hospital Regional Hermilio Valdizán situado en Jr. Hermilio Valdizán 950, distrito perteneciente a Huánuco, durante el periodo abril - diciembre 2020.

1.7. VIABILIDAD DE LA INVESTIGACIÓN

Este estudio fue factible, ya que la revisión de historias clínicas no conlleva un alto costo. Se formuló un instrumento de recolección con las variables que requiere la investigación, que están registradas en una base de datos. No se generó mucho costo o materiales, por lo cual éste estudio fue viable.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

2.1.1. ANTECEDENTES INTERNACIONALES

- Marta J, et al.⁶ realizaron en el 2020 un estudio analítico en España. Su objetivo fue establecer predictores de gravedad por COVID-19. Incluyeron 52 pacientes hospitalizados. En donde se observó que a mayor puntuación de la escala CURB 65 existe más severidad en la COVID-19 (OR: 4.27, $p < 0.01$), asimismo los niveles de troponina-I tuvieron mayor a 34pg/ml, en tanto la sensibilidad(SE) y especificidad(ES) fue del 66.7% y 91.9% respectivamente, en donde tuvieron un riesgo considerable de gravedad (OR: 2.21, $p = 0.01$) y los valores del Dímero D mayor a 1.200ng/ml presenta SE y ES del 71.4% y 90.9% respectivamente, tuvo un riesgo considerable de gravedad de la COVID-19 (OR: 11.98, $p < 0.01$). Los autores concluyeron que la troponina-I, el CURB 65 y el dímero-D contribuyen, en la predicción de gravedad de la COVID-19.
- Bhargava A, et al.⁷ realizaron en el 2020 una investigación observacional en EE.UU. Su objetivo fue determinar factores de COVID-19 severo. Para lo cual, participaron 197 pacientes hospitalizados, de los cuales el 37.6% presentó cuadro severo, requiriendo intubación. Los factores involucrados para infección severa fueron enfermedad renal pre-existente (OR: 7.4, $p < 0.001$), requerimiento oxigenatorio (OR: 2.9, $p = 0.01$), falla renal aguda (OR: 2.7, $p = 0.01$) y proteína C reactiva (PCR) al ingreso (OR: 1.006, $p = 0.02$). Los autores concluyeron que la injuria renal aguda

desaturación oxigenatoria y la PCR, determinan un riesgo elevado de COVID-19 severo.

- Turcotte J, et al.⁸ publicaron en el 2020 un estudio observacional retrospectivo realizado en Estados Unidos. Su objetivo fue evaluar factores de riesgo para COVID-19 severo. De 117 pacientes evaluados, 30.8% requirió manejo crítico, 29.1% recibió ventilación mecánica (VM) y el 24.8% falleció. El oxígeno suplementario al ingreso (OR: 1.20 por cada litro/minuto, IC95%: 1.01-1.44, p=0.037), expectoración de esputo (OR: 6.73, IC95%: 1.63-27.81, p=0.008), diabetes insulino dependiente (OR: 11.87, IC95%: 2.21-63.55, p=0.004) y nefropatía crónica (OR: 4.79, IC95%: 1.52-15.03, p=0.007) fueron factores de riesgo significativos para admisión a UCI o fallecimiento. Los autores concluyeron que los pacientes con mayor producción de esputo, mayor oxígeno suplementario al ingreso, diabetes insulino dependiente o enfermedad renal crónica pueden tener mayor riesgo de enfermedad severa.
- Hu K, et al.⁹ realizaron en el 2021 un estudio retrospectivo en China. Su objetivo fue evaluar características de riesgo que aumenten la probabilidad de COVID-19 severo por la variante delta. De 144 pacientes, el 11.1% fueron casos severos. La edad (OR: 1.08 por cada año, IC95%: 1.03-1.14, p=0.001) y la bilirrubina total (OR: 1.19 por cada $\mu\text{mol/L}$, p=0.039) fueron factores de riesgo para casos severos. Los autores concluyeron que una edad mayor y la bilirrubina total fueron factores asociados a COVID-19 severo por la variante delta.

- Meister T, et al.¹⁰ ejecutaron en el 2022 un trabajo de cohorte retrospectivo realizado en Estonia. Su objetivo fue identificar los factores predisponentes para desarrollar COVID-19 severo. Participaron 66 295 pacientes con COVID-19. El 92% desarrolló patología no severa, 4.8% patología severa que requirió hospitalización. Además, el 1.7% tenía patología crítica, para lo cual se requirió de manejo en UCI y 1.5% falleció. El sexo femenino fue un factor protector para patología severa (RR: 0.84, $p < 0.001$) y crítica (RR: 0.44, $p < 0.001$). La edad fue un factor de riesgo, especialmente en mayores de 80 años, para la patología severa (RR: 16.55, IC95%: 14.69-18.65, $p < 0.001$) y crítica (RR: 33.60, IC95%: 26.95-41.88, $p < 0.001$). Las comorbilidades con mayor riesgo de enfermedad severa fueron enfermedad renal (RR: 7.71, IC95%: 4.71-12.62, $p < 0.001$) historia de infarto de miocardio (RR: 3.54, IC95%: 2.49-5.02, $p < 0.001$) y obesidad (RR: 3.56, IC95%: 2.82-4.49, $p < 0.001$). Concluyen que los factores como la edad y ser varón son un riesgo considerable para COVID-19 severo.
- Ben Fredj S, et al.¹¹ publicaron en el 2022 un estudio observacional longitudinal en Túnez. Su objetivo fue evaluar la severidad de COVID-19 y sus factores asociados en pacientes vacunados. Un total de 765 casos de COVID-19 fueron evaluados, con una prevalencia de enfermedad severa o crítica de 10.8%. La edad (OR: 1.05 por cada año, $p = 0.001$), varón (OR: 2.14, $p = 0.015$), enfermedad cardiovascular (OR: 2.70, $p = 0.015$) y vacunación incompleta (OR: 3.01, $p = 0.007$) determinaban la severidad de la enfermedad. Los autores

concluyeron que la vacunación y dosis de refuerzo son importantes en pacientes vulnerables, para la protección de casos severos por COVID-19.

2.1.2 ANTECEDENTES NACIONALES

- Silva C¹² realizó en el 2020 una investigación observacional, en Trujillo. Para determinar las características epidemiológicas asociadas a los casos severos por COVID-19. Evaluó 847 trabajadores de salud. Entre los factores que se encontraron fueron la obesidad (OR: 3.34, IC95%: 1.24-8.94, p=0.02) y en varones (OR: 2.37, IC95%: 1.28-4.40, p=0.01). El autor concluye que ser obeso y varón son características de riesgo para casos severos de COVID-19.
- Zambrano M¹³ publicó en el 2021 un estudio de casos y controles realizado en Cusco. Para determinar los factores asociados a severidad por COVID-19 en diabéticos. Incluyó 30 casos severos y 30 controles. La hipertensión arterial (HTA) (OR: 1.69, p=0.029), dislipidemia (OR: 1.84, p=0.022) y hemoglobina glicosilada entre 7 y 8.9% (OR: 3.03, p=0.014) fueron factores de riesgo asociados a severidad. La autora concluyó que la HTA, dislipidemia y la hemoglobina glicosilada, son determinantes para la severidad de la COVID-19
- Veliz R¹⁴ realizó en el 2021 un estudio observacional retrospectivo en Arequipa. Determinó las características clínico-epidemiológicas por COVID-19 severo. Incluyó 368 pacientes, de los cuales el 83.7% fueron casos moderados y el 16.3% casos severos. En casos severos, la HTA (66.67% vs 29.87%), diabetes (30% vs 12.01%), obesidad (18.33% vs 5.52%) y sobrepeso (33.33% vs 1.62%) fueron más frecuentes en

comparación a casos moderados. El autor concluyó que la mayoría de casos hospitalizados son moderados y sus datos clínicos y epidemiológicos coinciden con la literatura.

- Prada J, et al¹⁵ realizaron en el 2021 un trabajo de casos y controles. Establecieron los factores predictores de admisión a UCI por COVID-19 en Cusco. Incluyeron 50 pacientes. Encontraron a la obesidad (OR: 5.19, IC95%: 3.28-8.20, $p < 0.001$), HTA (OR: 1.83, IC95%: 1.06-3.15, $p = 0.029$), enfermedad cardiovascular (OR: 2.88, IC95%: 1.13-7.33, $p = 0.021$), anemia (OR: 2.83, IC95%: 1.64-4.86, $p < 0.001$), CO-RADS mayor o igual a 5 (OR: 3.24, IC95%: 1.95-5.36, $p < 0.001$), PCR mayor a 10 mg/dL (OR: 3.06, IC95%: 1.88-4.98, $p < 0.001$), dímero D mayor o igual a 2.4 mg/L (OR: 8.37, IC95%: 3.65-19.22, $p < 0.001$), DHL mayor a 480 U/l (OR: 6.02, IC95%: 3.23-11.223, $p < 0.001$), ferritina mayor a 1000 ng/ml (OR: 3.84, IC95%: 2.05-7.18, $p < 0.001$) y procalcitonina mayor a 2.1 mg/dl (OR: 5.49, IC95%: 2.54-11.83, $p < 0.001$), por lo que concluyen que hay varios factores que pueden predecir la admisión a UCI por COVID-19.
- Silva I¹⁶ publicó en el 2022 un estudio descriptivo transversal realizado en Lima. Determinaron las variaciones de marcadores inflamatorios séricos de acuerdo a la severidad de COVID-19. Incluyó 349 pacientes, de los cuales el 22.3% fueron leves, 51% moderados y 26.6% severos. Los valores de todos los marcadores se elevaron de acuerdo a la severidad de COVID-19. Una DHL alta se encontró en el 14.1% en leves y 92.5% en severos, interleucina (IL) alta en 70.5% en leves y 83.9% en severos, PCR alta en 87.6% en leves y 97.8% en severos,

dímero D alto en 82.1% en leves y 90.3% en severos y ferritina alta en 32.1% en leves y 96.8% en severos. La autora concluyó que en los casos severos de COVID-19 presentaron valores altos de DHL, IL, PCR, dímero D y ferritina.

2.2. BASES TEÓRICAS

2.2.1 COVID-19

Epidemiología

En el mundo, hubo más de 761 millones de personas ya han sido diagnosticadas al menos una vez con la COVID-19, siendo Europa el principal continente afectado con más de 274 millones de casos. Además, Estados Unidos es el principal país afectado, con más de 102 millones de casos. En las Américas se reporta más de 191 millones de casos, el más afectado fue Brasil con más de 37 millones de casos. En Perú, se ha reportado cerca de 4.5 millones de casos a la actualidad, con una tasa de 13 622 casos por 100 000 habitantes^{2,4}.

Además, en el mundo se reporta más de 6.8 millones de muertos, siendo las Américas la principal región afectada con más de 2.9 millones de muertos, seguidos por Europa con más de 2.2 millones de fallecidos. Si bien Estados Unidos es el país con más muertes, superando las 1.1 millones de defunciones por COVID-19, el Perú tuvo la más alta tasa de mortalidad, llegando a 666.45 muertes por 100 000 habitantes².

En el mundo, alrededor del 80% de los casos de COVID-19 no son severos, pudiendo incluso llegar hasta el 92%^{5,8}. En nuestro país, se ha descrito en un hospital de altura que el 51.98% de pacientes atendidos por COVID-19 tuvieron que ser hospitalizados por presentar enfermedad moderada a

severa. Además, el 7.36% necesitó manejo en UCI y la letalidad fue 14.21%¹⁷.

Definición

La COVID-19 es una patología infecciosa, que generó una pandemia en marzo del 2020, además de una alta tasa de mortalidad. Los coronavirus corresponden a una estirpe de virus que se distinguen por generar infecciones respiratorias en mamíferos. En los humanos, las infecciones pueden variar de cuadros asintomáticos hasta cuadros de dificultad respiratoria e inclusive la muerte¹⁸.

Mecanismos de transmisión y prevención

En la actualidad, se conoce que la principal vía de propagación es respiratoria, que se puede transmitir de humano a humano mediante microgotas respiratorias, especialmente a distancias menores de 1 metro, en contacto cercano con alguien infectado. La tos y el estornudo son los mecanismos de mayor infectividad. Una exposición más prolongada, alrededor de 15 minutos con una persona infectada, incrementa el riesgo de infección. Al exponerse a pacientes asintomáticos, se requiere tiempos mayores de exposición^{19, 20}.

Además, se describe una posible transmisión fecal-oral y mediante aerosoles. Los aerosoles se producen durante procedimientos como entubación orotraqueal, reanimación cardiopulmonar, administración de tratamientos nebulizados, entre otros^{19, 21}.

En ese sentido se han planteado diferentes mecanismos para prevenir la infección. En primer lugar, el lavado de manos con jabón permite eliminar el virus adquirido por contacto con fómites. El uso de mascarilla que cubra la

boca y nariz disminuye la transmisión respiratoria. Es importante también que las personas infectadas se cubran al momento de toser o estornudar. Se recomienda limpiar y desinfectar los espacios en contacto con infectados. Finalmente, el distanciamiento social para evitar el hacinamiento, manteniendo los ambientes ventilados y priorizando los ambientes al aire libre^{18, 19}.

Las vacunas son en la actualidad el principal método para el control y prevención de la patología. Existen varios tipos de vacunas como inactivas, vivas atenuadas, vector viral, subunidad proteica, RNA, DNA y partículas similares al virus. Utilizan diferentes métodos para inducir respuesta celular o humoral frente al SARS-CoV-2 que confieren protección frente a enfermedad severa y más recientemente frente a la infección²².

Fisiopatología

El virus ingresa mediante la vía respiratoria y se une a las células del epitelio nasal, mediante los receptores de enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2). El virus se replica y se propaga a las células ciliadas de la vía respiratoria bronquial. Esta etapa dura aproximadamente 2 días y la respuesta inflamatoria que se genera en esta etapa es circunscrita. Por más que la carga viral es baja, las personas son altamente infecciosas. Aproximadamente el 80% de los pacientes contiene la infección en esta etapa, generando síntomas respiratorios leves^{23,24}.

Posteriormente, la replicación viral se acelera comprometiendo las células epiteliales alveolares tipo II mediante los receptores ECA-2, comprometiendo la barrera entre el epitelio y endotelio. Se genera una tormenta de citoquinas y a su vez liberándolas. Posterior a ello, inicia la quimiotaxis de neutrófilos y

linfocitos CD4 y CD8 que secuestran células inflamatorias en el pulmón. La IL-6 es relevante en la tormenta de citoquinas, ya que presenta un rol inflamatorio y anti-inflamatorio. Al unirse a los receptores solubles y transmembrana, se activa una respuesta inflamatoria marcada^{21, 23}.

Por otra parte, el virus infecta las células endoteliales del pulmón, exacerbando la respuesta inflamatoria. Se genera infiltrados inflamatorios mononucleares y líquido alveolar con la formación de membranas hialinas, lo cual simula la etapa inicial del síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA)^{20, 23}.

Variantes

Durante la pandemia, a lo largo de los meses y en diversos lugares del mundo, han evolucionado múltiples variantes del virus SARS-CoV-2, representando diversas tasas de transmisión, susceptibilidad a la infección, severidad y letalidad. La variante delta, originada en la India, presenta una mayor tasa de transmisión y menor neutralización por la vacuna. La variante omicron, originada en Sudáfrica, presenta una alta tasa de transmisión y un riesgo incrementado de reinfección²⁵.

En ese sentido, las pruebas diagnósticas presentan diferente sensibilidad para algunas variantes en particular. Además, la respuesta a los tratamientos y la protección que confiere la vacuna pueden variar de acuerdo a la variante. Es por ello que la emergencia de nuevas variantes del virus resalta la importancia del desarrollo y mejoramiento de pruebas diagnósticas, tratamientos, así como el desarrollo de vacunas^{25, 26}.

Cuadro clínico

El rango de características clínicas producidas por la COVID-19 es amplio,

desde asintomáticos o presintomáticos que presentan un test positivo para SARS-CoV-2 sin síntomas compatibles con la enfermedad²⁶.

En la etapa inicial de la patología, el virus genera síntomas como fiebre, odinofagia, tos seca y malestar general. Además, los cuadros leves pueden presentar vómitos, dolor abdominal y diarrea. La patología progresa en algunos casos a neumonía, con fiebre persistente y tos. En casos severos, los pacientes cursan con hipoxemia hasta desarrollar un SDRA, shock, alteraciones de la coagulación, falla (cardiaca y renal), encefalopatía entre otros^{18,22}.

Diagnóstico

Dentro de las pruebas diagnósticas para infección se incluyen la reacción en PCR que permite la detección de ácidos nucleicos virales y se considera el “gold standard”. También se encuentra la detección de antígenos virales, que es una prueba menos sensible, pero con alta especificidad, siendo especialmente útil en la etapa inicial de la patología sintomática cuando la carga viral es alta. Otro método diagnóstico es la detección de anticuerpos que no se recomienda en la actualidad debido a que la seroconversión puede tomar 21 días o más²⁶.

Entre otros métodos diagnósticos para la covid-19 es la tomografía computada, que a su vez se basa en la clasificación *COVID-19 Reporting and Data System* (CO-RADS) que presenta las siguientes categorías. Se considera CO-RADS 0 cuando no se puede interpretar por ausencia o mala calidad de las imágenes. CO-RADS 1 implica una TC normal o de etiología no infecciosa. CO-RADS 3 es una categoría que incluye características de COVID-19 pero también de otras enfermedades por lo cual la sospecha es

dudosa. La categoría CO-RADS 4 y 5 implican una alta y muy alta sospecha de COVID-19 con manifestaciones típicas de la patología. Se estima que el 96% de pacientes categorizados como CO-RADS 4 y más del 99% de pacientes CO-RADS 5 presentan COVID-19, siendo un método diagnóstico útil²⁷.

Clasificación de acuerdo a severidad

La OMS y el MINSA han definido la severidad de COVID-19 de acuerdo a indicadores clínicos.

Se considera COVID-19 no severo ante la ausencia de criterios para enfermedad severa o crítica. COVID-19 severo se define por una saturación de oxígeno (SpO₂) inferior al 90% a aire ambiental; o en adultos, la presencia de dificultad respiratoria severa, el uso de músculos accesorios, imposibilidad de completar oraciones, mayor a 30 respiraciones/minuto, y en niños, tiraje marcado, quejido, cianosis central o cualquier signo asociado a neumonía. COVID-19 crítico se define por los criterios de SDRA, sepsis, shock séptico o alguna condición que requiera VM o terapia vasopresora⁵.

Otra clasificación, incluye la enfermedad leve y moderada.

Es decir, cuando el paciente presenta síntomas de COVID-19 sin disnea o imágenes torácicas anormales se clasifica como leve. Si el paciente presenta evidencia de enfermedad respiratoria baja evidenciado clínicamente o a través de imágenes torácicas con una SpO₂ mayor o igual a 94% a aire ambiental. La enfermedad severa es definida como una SpO₂ menor a 94% a aire ambiental, FiO₂ por debajo de 300mmHg, taquipnea o infiltrados pulmonares mayores al 50%. Cuando el paciente presenta falla de algún órgano o multiorgánica se considera enfermedad crítica²⁷.

Factores de riesgo para enfermedad severa

Se describe la edad avanzada, sexo masculino, raza negra como factor de riesgo de severidad, aunque también se considera a los hispanos y asiáticos. Algunos síntomas como fiebre, dificultad respiratoria y compromiso gastrointestinal. Las principales comorbilidades descritas como factores de riesgo para el desarrollo de COVID-19 severo son HTA, obesidad, diabetes mellitus (DM), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y enfermedades pulmonares intersticiales²⁹.

Algunos marcadores laboratoriales pronósticos de enfermedad severa incluyen la PCR; dímero D, troponina I y DHL. También se describe la linfopenia, elevación de transaminasas y creatinina como marcadores de enfermedad severa³⁰.

Factores de riesgo para mortalidad

Son similares a los antes descritos. Se describe principalmente una mayor edad, varón, así como comorbilidades como obesidad, enfermedad cardiovascular, DM, HTA, cáncer y EPOC. También se describe mayor mortalidad en los pacientes fumadores, aquellos que desarrollan injuria renal aguda y una elevación del dímero D³¹.

2.3. DEFINICIÓN DE CONCEPTUALES

- **COVID-19 severo:** Cuadro clínico de neumonía más desaturación de oxígeno $\leq 90\%$ a nivel del mar o >30 respiraciones por minuto o dificultad respiratoria marcada.
- **Edad:** Tiempo de vida de una persona desde el nacimiento.
- **Sexo:** Naturaleza biológica de una persona dividiéndolos en femenino y masculino.

- **Hipertensión arterial:** Enfermedad cardiovascular caracterizada por un incremento de la tensión arterial.
- **Diabetes mellitus:** Patología metabólica caracterizada por elevación de la glucosa basal por deficiencia de insulina o resistencia a la insulina
- **Obesidad:** Presencia de un índice de masa corporal mayor o igual a 30kgms^2
- **Proteína C reactiva:** Marcador inflamatorio sistémico.
- **Dímero D:** Marcador de activación de la cascada de coagulación.
- **Linfopenia:** Presencia de recuento leucocitario inferior a 800 células/ μl .

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1. HIPÓTESIS

3.1.1. HIPÓTESIS: GENERAL:

- Ha: Existen factores de riesgo asociados a infección severa por COVID-19 en pacientes adultos atendidos en el Hospital Regional Hermilio Valdizán durante el periodo abril - diciembre 2020.

3.1.2. HIPÓTESIS ESPECÍFICOS

- Ha₁: Los factores epidemiológicos de riesgo están asociados a infección severa por COVID-19 en pacientes adultos.
- Ha₂: Los factores clínicos de riesgo están asociados a infección severa por COVID-19 en pacientes adultos
- Ha₃: Los marcadores laboratoriales de riesgo son factores de riesgo asociados a infección severa por COVID-19 en pacientes adultos.

3.2. VARIABLES PRINCIPALES DE LA INVESTIGACIÓN

VARIABLES DEPENDIENTES:

- Infección severa por COVID-19

VARIABLES INDEPENDIENTES:

Factores epidemiológicos

- Edad
- Sexo
- Procedencia
- Grado de instrucción

Factores clínicos

- Comorbilidad

- Diabetes mellitus 2
- Hipertensión arterial
- Enfermedad renal crónica
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- Obesidad

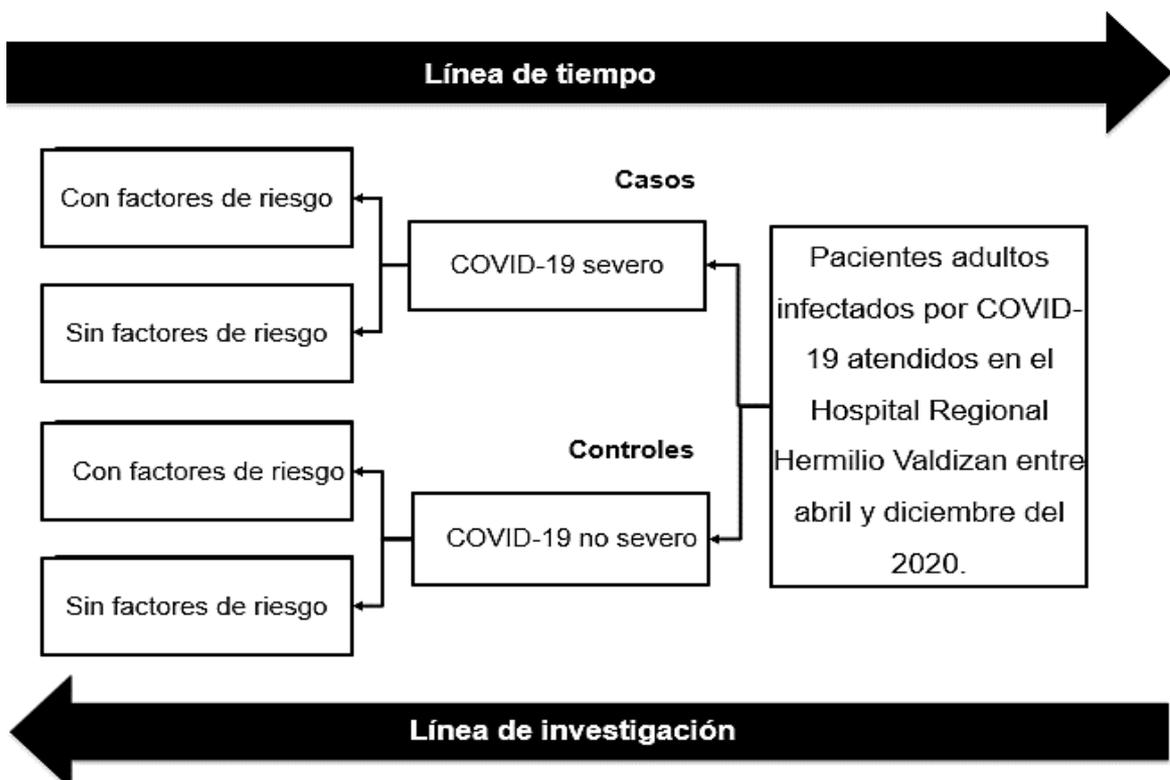
Marcadores laboratoriales

- Proteína C reactiva
- Dímero D
- Leucocitosis
- Linfopenia

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1. DISEÑO DE ESTUDIO

- Es observacional, porque no hubo manipulación, ni intervención del investigador.
- Es analítico, porque se demostró la asociación de los factores de riesgo y la infección severa de la COVID-19.
- Es de casos y controles, porque se desarrolló la comparación en un grupo con la enfermedad (casos) y otro grupo parecido que no tiene la enfermedad (controles).
- Es transversal, porque la obtención de datos se realizó en una línea temporal.
- Es retrospectivo, porque se tomaron datos de eventos ya ocurridos.



4.2. POBLACIÓN

Población diana: Pacientes diagnosticados con COVID-19 atendidos en el Hospital Regional Hermilio Valdizán.

Población de estudio: Pacientes adultos diagnosticados por la COVID-19 atendidos en el Hospital Regional Hermilio Valdizán entre abril y diciembre del 2020, de acuerdo a los criterios de selección.

4.3 MUESTRA

4.3.1 TAMAÑO MUESTRAL

Para el tamaño muestral se utilizó la fórmula correspondiente para casos y controles, considerando datos de la investigación de Veliz R¹⁴, según:

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 P (1-P) (r+1)}{d^2 r}$$

Donde:

- $P = (p_2 + rp_1)/(1 + r)$
- p_1 : Proporción de casos = 0.30¹⁴
- p_2 : Proporción de controles = 0.12¹⁴
- r : Razón de controles por caso = 1
- d : Diferencia de las proporciones P_1 y $P_2 = p_1 - p_2$
- $Z_{\alpha/2} = 1.96$
- $Z_{\beta} = 0.84$

Reemplazando:

- **CASOS:** (COVID-19 severo) = 90 pacientes
- **CONTROLES:** (COVID-19 no severo) = 90 pacientes.

Tamaño de muestra

Por lo tanto, la muestra es de 180 pacientes.

Dicho tamaño muestral se corroboró mediante el uso del programa estadístico EPIDAT versión 4.2, de libre acceso, como se muestra a continuación:

Tamaños de muestra. Estudios de casos y controles. Grupos independientes:			
Datos:			
Proporción de casos expuestos:	30,000%		
Proporción de controles expuestos:	12,000%		
Odds ratio a detectar:	3,143		
Número de controles por caso:	1		
Nivel de confianza:	95,0%		
Resultados:			
Potencia (%)	Tamaño de la muestra*		
	Casos	Controles	Total
80,0	90	90	180
*Tamaños de muestra para aplicar el test χ^2 con la corrección por continuidad de Yates (χ^2).			

4.3.2 TIPO DE MUESTREO

- Se empleó el muestreo probabilístico aleatorio simple.

4.3.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Criterios de Inclusión (casos):

- Pacientes adultos, mayores de 18 años, ambos sexos, con confirmación de COVID-19 severo que tienen clínica de neumonía más desaturación de oxígeno $\leq 90\%$ a nivel del mar o >30 respiraciones/minuto o dificultad respiratoria marcada, de acuerdo a los criterios de severidad de la norma técnica del MINSA, que cuenten con historia clínica completa y exámenes laboratoriales al ingreso por emergencia.

Criterios de Inclusión (controles):

- Pacientes adultos, mayores de 18 años, ambos sexos, con confirmación de COVID-19 no severo, de acuerdo a la norma técnica del MINSA, que cuenten con historia clínica completa y exámenes laboratoriales al ingreso por emergencia.

4.3.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con enfermedad inmunosupresora como neoplasia maligna pulmonar, VIH/SIDA, tuberculosis activa, gestantes, asma o fibrosis pulmonar.
- Pacientes que laboran como personal de salud asistencial.
- Historias clínicas que muestren los datos necesarios estipulados en el cuadro de variables.
- Pacientes que hayan fallecido dentro de las 24 horas de admisión o que hayan requerido de UCI (COVID-19 crítico).

4.3.5 OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO	NATURALEZA	ESCALA	INDICADOR	MEDICIÓN
VARIABLE DEPENDIENTE						
Infección severa por COVID-19	Pacientes infectados por COVID-19 con clínica de neumonía más desaturación de oxígeno $\leq 90\%$ a nivel del mar o > 30 respiraciones por minuto o dificultad respiratoria marcada ⁵ .	Dependiente	Cualitativo	nominal dicotómica	Si (0) No (1)	Criterios de severidad según el MINSA
VARIABLES INDEPENDIENTES						
Factores epidemiológicos						
Edad	Es el tiempo limitado que puede vivir una persona.	Independiente	Cuantitativo	Ordinal	18-35 años (3) 36-45 años (2) 46-60 años (1) > 60 años (0)	Historia clínica
Sexo	Conjunto de cualidades fenotípicas que determinan una persona	Independiente	Cualitativo	Nominal dicotómica	Masculino (0) Femenino (1)	Documento de identidad
Procedencia	Lugar donde reside en los últimos 6 meses	Independiente	Cualitativo	Nominal dicotómica	Rural (0) Urbano (1)	Historia clínica

Grado de instrucción	Nivel educativo de la persona	Independiente	Cualitativo	Nominal dicotómica	Ninguno (0) Escolar (1) Superior (2)	Historia clínica
Factores clínicos						
Comorbilidad	Pacientes que presentan dos a más enfermedades	Independiente	Cualitativo	Nominal dicotómica	Si (0) No (1)	Historia clínica
Diabetes mellitus 2	Pacientes que presentan el antecedente de diabetes mellitus 2.	Independiente	Cualitativo	Nominal dicotómica	Si (0) No (1)	Historia clínica
Hipertensión arterial	Pacientes que presentan el antecedente de hipertensión arterial.	Independiente	Cualitativo	Nominal dicotómica	Si (0) No (1)	Historia clínica
Enfermedad renal crónica	Pacientes que presentan el antecedente de enfermedad renal crónica estadio 3 o más.	Independiente	Cualitativo	Nominal dicotómica	Si (0) No (1)	Historia clínica
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Pacientes que presentan el antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Independiente	Cualitativo	Nominal dicotómica	Si (0) No (1)	Historia clínica
Obesidad	Índice de masa corporal por encima de los 30 kg/m ² , medidos durante el diagnóstico de infección por COVID-19.	Independiente	Cualitativo	Nominal dicotómica	Si (0) No (1)	Historia clínica

Marcadores de laboratorio						
Proteína C reactiva	Valor de Proteína C reactiva sérica >75 mg/L ⁵ .	Independiente	Cualitativo	Nominal dicotómica	Elevado (0) No elevado (1)	Historia clínica
Dímero D	Valor de Dímero D >1000 ng/mL ⁵ .	Independiente	Cualitativo	Nominal dicotómica	Elevado (0) No elevado (1)	Historia clínica
Linfopenia	Valor de linfocitos <800 células/pL ⁵ .	Independiente	Cualitativo	Nominal dicotómica	Si (0) No (1)	Historia clínica
Leucocitosis	Valor de leucocitos >10000 mm ³ . ³²	Independiente	Cualitativo	Nominal dicotómica	Elevado (0) No elevado (1)	Historia clínica

4.4 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

- Se solicitó el permiso al área de epidemiología del nosocomio, para luego proceder a revisar los historiales médicos de los pacientes del Hospital Regional Hermilio Valdizán entre abril - diciembre 2020, que cumplan los criterios de severidad según la OMS⁵.
- Se completó toda la información requerida, los antecedentes y de los exámenes laboratoriales como la proteína C reactiva, dímero D, recuento leucocitario y de las demás variables; en la hoja de recolección.

4.5 TÉCNICA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

- Los datos recopilados fueron almacenados en Microsoft Excel 2019. Para realizar el respectivo procesamiento, en donde se empleó el programa estadístico Stata/MP 16.0.
- La descripción se presentó en tablas de frecuencia y porcentajes.
- Se realizó un análisis bivariado en donde se halló el odds ratio (OR) con un intervalo de confianza 95%, también se usó la prueba Chi Cuadrado de independencia y de Pearson para analizar variables cualitativas politómicas y dicotómicas, respectivamente. El promedio de ambos grupos se comparó mediante T de student. Para cualquier prueba, un $p < 0.05$ era significativo.
- Asimismo, se realizó un análisis multivariado mediante regresión logística con todas las variables asociadas a infección severa por COVID-19, para calcular el Odds ratio ajustado (ORa), en donde un factor es de riesgo, si el OR u ORa es mayor a 1.

4.6 ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN

Se cuenta con la constancia de aprobación del comité de ética de la universidad y carta de autorización del hospital para ejecutar la presente investigación, además del permiso para el ingreso a archivo de historias clínicas para iniciar la recolección de la información, los cuales fueron usados tomando en cuenta la declaración de Helsinki³⁴ y la ley general de salud peruana³⁵ la cual informa acerca de la veracidad de la información obtenida y que solo deben ser empleados para fines de estudio.

CAPÍTULO V: RESULTADOS Y DISCUSIONES

5.1. RESULTADOS

Tabla 1. Análisis de los factores epidemiológicos de riesgo para COVID-19 severo en pacientes del Hospital Regional Hermilio Valdizán.

	COVID-19 SEVERO	
	SI = 90 (%)	NO = 90 (%)
Edad (años)		
18-34 años	7 (7.78%)	26 (28.89%)
35-49 años	12 (13.33%)	15 (16.67%)
50-65 años	19 (21.11%)	22 (24.44%)
> 65 años	52 (57.78%)	27 (30.0%)
Sexo		
Masculino	40 (44.4%)	24 (26.7%)
Femenino	50 (55.6%)	66 (73.3%)
Procedencia		
Rural	7 (7.8%)	11(12.2%)
Urbano	83 (92.2%)	79 (87.8%)
Grado de instrucción		
Ninguno	6 (6.7%)	2 (2.5%)
Escolar	63 (70.0%)	62 (68.9%)
Superior	21 (23.3%)	26 (28.9%)

Fuente: Historias clínicas de pacientes atendidos en el Hospital Regional Hermilio Valdizán entre abril y diciembre del 2020.

Tabla 2. Análisis bivariado y multivariado de los factores epidemiológicos de riesgo para COVID-19 severo en pacientes del Hospital Regional Hermilio Valdizán.

	OR	IC 95%	Valor p	OR ajustado	IC95%	P valor
Edad						
>65	7.15	2.75 – 18.59	<0.001	6.08	2.29 – 16.15	0.074
50-65	3.20	1.13 – 9.03	0.016	2.70	0.93 – 7.82	0.066
35-49	2.97	0.96 – 9.18	0.058	2.84	0.90 – 8.96	0.074
18-34	Ref.			--	--	--
Sexo						
Masculino	2.2	1.17 – 4.11	0.013	2.07	1.05 – 4.07	0.033
Procedencia						
Rural	0.60	0.22 – 1.64	0.324	0.83	0.28 – 2.44	0.744
Grado de instrucción						
Analfabeto	3.71	0.67 – 20.34	0.130	2.67	0.47 – 15.10	0.266
Escolar	1.25	0.64 – 2.46	0.504	1.31	0.62 – 0.52	0.476
Universitario	Ref.			--	--	--

Modelo (intersección): Edad, sexo, procedencia, grado de instrucción.

Fuente: Historias clínicas de pacientes atendidos en el Hospital Regional Hermilio Valdizán entre abril y diciembre del 2020.

Tabla 3. Análisis de los factores clínicos de riesgo para COVID-19 severo en pacientes del Hospital Regional Hermilio Valdizán.

	COVID-19 SEVERO	
	SI = 90 (%)	NO = 90 (%)
Comorbilidad		
Si	47 (52.2%)	20 (22.2%)
No	43 (47.8%)	70 (77.8%)
Diabetes mellitus		
Si	35 (38.9%)	11 (12.2%)
No	55 (61.1%)	79 (87.8%)
Hipertensión arterial		
Si	24 (26.7%)	11 (12.2%)
No	66 (73.3%)	79 (87.8%)
Enfermedad renal crónica		
Si	11 (12.2%)	4 (4.4%)
No	79 (87.8%)	86 (95.6%)
EPOC		
Si	14 (15.6%)	9 (10.0%)
No	76 (84.4%)	81 (90.0%)
Obesidad		
SI	38 (42.2%)	16 (17.8%)
No	52 (57.8%)	74 (82.2%)

Fuente: Historias clínicas de pacientes atendidos en el Hospital Regional Hermilio Valdizán entre abril y diciembre del 2020.

Tabla 4. Análisis bivariado y multivariado de los factores clínicos de riesgo para COVID-19 severo en pacientes del Hospital Regional Hermilio Valdizán.

	OR	IC 95%	Valor p	OR ajustado	IC95%	P valor
Comorbilidad	3.82	2.00 – 7.30	<0.001	1.81	0.313 – 10.54	0.506
Diabetes mellitus	4.57	2.13 – 9.77	<0.001	2.64	0.55 – 12.63	0.223
Hipertensión arterial	2.61	1.19 – 5.72	0.017	2.15	0.45 – 10.10	0.331
ERC	2.99	0.91 – 9.78	0.070	1.29	0.30 – 5.52	0.722
EPOC	1.65	0.67 – 4.05	0.268	0.38	0.11 – 1.31	0.127
Obesidad	3.37	1.70 – 6.69	<0.001	3.32	1.59 – 6.96	0.001

Modelo: Comorbilidad, Diabetes mellitus, Hipertensión arterial, ERC, Obesidad).

Fuente: Historias clínicas de pacientes atendidos en el Hospital Regional Hermilio Valdizán entre abril y diciembre del 2020.

Tabla 5. Análisis de los marcadores laboratoriales de riesgo para COVID-19 severo en pacientes del Hospital Regional Hermilio Valdizán.

	COVID-19 SEVERO	
	SI = 90 (%)	NO = 90 (%)
Proteína C reactiva		
≥ 75 mg/L	46 (51.1%)	17 (18.9%)
< 75 mg/L	44 (48.9%)	73 (81.1%)
Dímero D		
≥ 1000 ng/ml	54 (60.0%)	23 (25.6%)
< 1000 ng/ml	36 (40.0%)	67 (74.4%)
Leucocitos		
≥10 000 cel/mm ³	56 (62.2%)	33 (36.7%)
>10 000 cel/mm ³	34 (37.8%)	57 (63.3%)
Linfocitos		
<800 cel/mm ³	37 (41.1%)	11 (12.2%)
≥800 cel/mm ³	53 (58.9%)	79 (87.8%)

Fuente: Historias clínicas de pacientes atendidos en el Hospital Regional Hermilio Valdizán entre abril y diciembre del 2020.

Tabla 6. Análisis bivariado y multivariado de los marcadores laboratoriales de riesgo para COVID-19 severo en pacientes del Hospital Regional Hermilio Valdizán.

	OR	IC 95%	Valor p	OR ajustado	IC95%	P valor
PCR ≥ 75 mg/dl	4.48	2.29 – 8.77	<0.001	2.23	1.01 – 4.88	0.044
Dímero D ≥ 1000 ng/ml	4.36	2.31 – 8.23	<0.001	3.99	1.94 – 8.22	<0.001
Leucocitosis	2.84	1.55 – 5.20	0.001	3.45	1.61 – 7.40	0.001
Linfocitos <800 cel/mm³	5.01	2.35 – 10.69	<0.001	4.31	1.71 – 10.86	0.002

Modelo: proteína C reactiva, Dímero D, Leucocitosis, Linfocitos

Fuente: Historias clínicas de pacientes atendidos en el Hospital Regional Hermilio Valdizán entre abril y diciembre del 2020.

Tabla 7. Análisis multivariado de los factores de riesgo para COVID-19 severo en pacientes del Hospital Regional Hermilio Valdizán.

	OR ajustado	IC 95%	Valor p
Edad			
18-34	--	--	--
35-49	1.54	0.42 – 5.59	0.508
50-65	2.34	0.74 – 7.35	0.144
>65	2.50	0.77 – 8.07	0.123
Sexo			
Masculino	2.32	1.01 – 5.30	0.045
Comorbilidad			
Diabetes mellitus	4.63	0.68 – 31.46	0.117
Hipertensión arterial	2.67	0.40 – 17.47	0.305
ERC	0.68	0.10 – 4.56	0.699
Obesidad	2.26	0.89 – 5.75	0.084
PCR ≥ 75 mg/dl	2.29	0.94 – 5.57	0.066
Dímero D ≥ 1000 ng/ml	3.07	1.30 – 7.25	0.010
Leucocitosis	3.66	1.59 – 8.44	0.002
Linfocitos <800 cel/mm³	3.09	1.12 – 8.53	0.029

Odds ratio ajustado): incluyendo las variables edad, sexo, comorbilidad, Diabetes mellitus, Hipertensión arterial, ERC, Obesidad, proteína C reactiva, Dímero D, Leucocitosis, Linfocitos.
Edad: mayor de 65 años, 50-65 años, 35-49 años, y 18-34 años.

Fuente: Historias clínicas de pacientes atendidos en el Hospital Regional Hermilio Valdizán entre abril y diciembre del 2020.

5.2. DISCUSIÓN

La edad mayor de 65 años fue más frecuente en los casos severos y no severos (57.8 y 30%, respectivamente), aunque no fue un factor de riesgo luego del análisis multivariado (ORa: 2.50, $p=0.123$). Resultado que concuerda con Bhargava A, et al⁷, también identificaron mayor proporción de pacientes con edad avanzada en los casos ($p=0.04$), pero no se mantuvo como un factor de riesgo luego del análisis multivariado. Prada J¹⁵, también informaron algo similar, ellos identificaron mayor frecuencia de edad avanzada en los casos de COVID-19 que ingresaron a UCI, sin embargo, dicho factor no presentó asociación luego de la regresión logística.

Otros estudios han mostrado que la edad está asociada a la severidad de la COVID-19, Hu K, et al⁹, encontraron que la edad incrementa el riesgo de COVID-19 severo en 13.4 veces ($p=0.001$), sin embargo, la edad que consideraron fue de 58.5 años. Por su parte, Bed S¹¹, además de encontrar mayor promedio de edad en los casos severos que en los casos leves, indicaron que este incrementa el riesgo de severidad en 1.05 veces luego de ajustar a las variables intervinientes, aunque en su estudio no muestran el punto de corte utilizado para la definición de edad avanzada.

Como se puede observar, los casos severos de COVID-19 suelen ser de edad avanzada que los casos leves, posiblemente debido a que las personas más ancianas tienen mayor probabilidad de presentar comorbilidades, además de un sistema inmunológico menos eficiente que una persona joven, lo cual la predispone a no tener una adecuada respuesta ante una infección sistémica como lo ocasiona el Sars-CoV-2³⁶. El hecho que en esta investigación la edad mayor a 65 años no sea un factor de riesgo, puede explicarse porque dicho

riesgo puede ser debido a otros factores como la comorbilidad que puedan estar presentando.

El sexo masculino es factor de riesgo independiente para COVID-19 severo (ORa: 2.32, $p=0.045$), esta se presentó en el 44.4% de los casos y solo en el 26.7% de los controles. Estudios previos concuerdan con estos resultados, Ben Fredj S, et al¹¹, evidenciaron una asociación significativa (OR: 2.14, IC95%: 1.15-3.90); así mismo, Silva C¹², reporta un riesgo significativo de 2.37 veces de COVID-19 severo ($p=0.012$). Kaeuffer C, et al³⁷, también concuerdan al indicar que el sexo masculino representa 2.1 veces más riesgo de severidad ($p=0.023$).

Una explicación posible del sexo masculino como factor de riesgo para COVID-19 severo, se debe a las hormonas sexuales, que juegan un papel importante en cuanto a la respuesta inmune, ya que la testosterona provoca la disminución en cuanto a la cantidad de anticuerpos. Por otra parte, las hormonas sexuales también modulan el sistema renina angiotensina y los receptores de la ECA, el cual está relacionado con la infectividad del virus y progresión de la patología. A razón de ello, el hombre tiende a expresar mayor cantidad de receptores de la ECA, condicionando a un mayor estado pro-inflamatorio para el desarrollo de COVID-19 severo, ya que el virus SARS-CoV-2, se introduce a la célula utilizando como receptor la ECA^{38, 39}.

Al analizar la obesidad, se encontró que estos eran más habituales en los casos que en los controles (42.2 y 17.8%, respectivamente), pese a ello, no resultó ser un factor de riesgo significativo (ORa: 2.26 veces, $p=0.084$). Zambrano M¹³, también indicó que la obesidad no es un riesgo significativo para covid-19 severo ($p=0.290$). De manera similar, Hu J, et al³², concuerdan en que esta variable no aumenta el riesgo de severidad ($p=0.051$).

Sin embargo, la explicación se debería a que la obesidad está asociada con diferentes enfermedades que incluyen en su mayoría patologías cardiovasculares y no necesariamente es un factor propio de la COVID-19. Aun así, se han dilucidado varios mecanismos biológicos que explican la contribución de la obesidad para mayor severidad de la enfermedad. En primer lugar, la grasa ectópica exacerba la inflamación causada por la COVID-19 mediante la síntesis de sustancias proinflamatorias como la interleucina-6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la protrombina⁴⁰. Por otro lado, la obesidad está asociada con la sobreexpresión de los receptores de ECA-2, que pueden ayudar a la infección y servir como reservorio viral amplificando la respuesta proinflamatoria⁴¹. Finalmente, en la obesidad existe mayor expresión de moléculas de adipoquinas inflamatorias que aumenta la producción de citoquinas TNF- α e IL-6, que están asociadas con daño alveolar que conduce a más daño respiratorio⁴².

Los pacientes con COVID-19 severo exhibieron mayor valor de PCR al ingreso, los casos presentaron una media de 67.8 mg/L, que superó significativamente a los controles (39.6 mg/L). Se evaluó también al PCR como elevado si este era mayor a 75 mg/l, encontrando que este dato es más habitual en los casos que en controles, sin embargo al análisis multivariado no fue significativo (ORa: 2.29, $p < 0.066$). Al respecto, Turcotte J, et al⁸, concuerdan en que la PCR elevada no es un factor significativo de severidad ($p = 0.056$). Sin embargo en el estudio de Hu K, et al⁹, reporta un PCR elevado como factor de riesgo para la severidad de la COVID-19 (OR: 8.294, $p = 0.001$), esto posiblemente debido a que utilizaron un punto de corte de PCR muy por debajo (10 mg/L).

Los niveles elevados de PCR están relacionados con la sobreproducción de

citoquinas inflamatorias en los casos severos de COVID-19. Las citocinas luchan contra los microbios, pero cuando el sistema inmunitario se vuelve hiperactivo, puede afectar el tejido del pulmón. Por lo tanto, la producción de PCR es activado por citoquinas inflamatorias y por destrucción de tejido. En conclusión, mayor PCR puede ser un marcador temprano valioso para predecir la posibilidad resultados adversos en pacientes no severos con COVID-19, lo que puede ayudar a identificar pacientes una etapa temprana para tratamiento oportuno⁴³.

La leucocitosis también se asoció a una infección severa, esta se presentó en 62.2% de los casos y en el 36.7% de no severos, el análisis multivariado, indicó que la leucocitosis se mantuvo como un factor de riesgo asociado (ORa: 3.66, IC95%: 1.59-8.44). Estudios previos como el de Hu J, et al³² quienes evidencian una asociación significativa (OR: 2.53, IC95%: 1.54-4.14) o como el de Li X, et al⁴⁴, que encontró riesgo significativo entre leucocitosis y COVID-19 severo ($p < 0.001$), concuerdan con los resultados de esta investigación.

Otro factor reconocido fue la linfopenia, la cual indica que existe un riesgo de 3.09 veces de probabilidad de presentar COVID-19 severo ($p = 0.029$), el valor medio de estos pacientes fue de 1163 cel/mm^3 , por debajo del promedio de los controles que presentaron 1.481 cel/mm^3 de linfocitos ($p = 0.001$). También, Bhargava A, et al⁷, indicó que la linfopenia es un factor que aumenta el riesgo de COVID-19 severo en 1.47 veces (0.82-2.64), así como Kaeuffer C, et al³⁷, que encontraron un riesgo de 1.4 veces (IC95%: 1.1-2.0) de COVID-19 severo en quienes presentaban menos de 1000 cel/mm^3 .

Al respecto de estos hallazgos, no se ha establecido adecuadamente como la linfopenia tiene nexo con la gravedad de esta patología, al parecer en la infección sistémica por COVID-19 existe una destrucción del tejido linfático, además que

la inflamación puede aumentar apoptosis de los linfocitos o la inhibición de los linfocitos por trastornos metabólicos como la acidosis láctica⁴⁵. En tanto que la leucocitosis, se observa que también en los controles el promedio es de 9200 cel/mm³, muy cerca de la leucocitosis; esto es explicable porque los leucocitos forman parte de la primera defensa y se incrementan ante cualquier infección, aun en los pacientes con COVID-19 no severo, el patrón inflamatorio sistémico es elevado, por ende es de esperarse tal elevación de los leucocitos; sin embargo, como se observa, dicho valor se incrementa aún más en los casos severos, haciendo notar que su valor se incrementa directamente con la mayor severidad de la infección⁴⁶.

Finalmente, con respecto al dímero D mayor a 1000 ng/ml, también se asoció como marcador laboratorial para el riesgo de mayor severidad. Este se vio elevado en el 60% de los severos y solo en el 25% de los controles, posterior al análisis multivariado, este factor aumenta el riesgo de severidad en 3.07 veces ($p=0.010$). Hu K, et al⁹, indicaron que este marcador puede predecir en 2.585 veces la posibilidad de enfermedad grave en pacientes con COVID-19. Esta idea es apoyada por Turcotte J, et al⁸, quienes evaluaron el dímero D, evidenciando un promedio significativamente más alto en los casos severos, con media de 3.23 en dichos pacientes ($p=0.034$). Un estudio peruano, liderado por Prada J¹⁵, evidenciaron que el dímero D por encima de 2.4 ng/ml, puede predecir la severidad de la COVID-19 en 8.37 veces ($p<0.001$).

Al respecto, El dímero D es el producto de la degradación de la fibrina y desempeña un papel mecánico en la tromboinflamación en COVID-19. La disfunción de la coagulación en pacientes con COVID-19 conduce a la progresión de enfermedad grave y un desenlace fatal, y se caracteriza por un

dímero D elevado y trombos, su elevado valor en la COVID-19 se desencadena por coágulos excesivos e hipoxemia⁴⁷. Por lo tanto, los niveles de dímero D deben monitorearse en pacientes con COVID poco después de la admisión.

5.3. CONCLUSIONES

CONCLUSION GENERAL

- El sexo masculino, dímero D elevado, leucocitosis y linfopenia son factores de riesgo asociados a infección severa por COVID-19 en adultos atendidos en el Hospital Regional Hermilio Valdizán entre abril y diciembre del 2020.

CONCLUSIONES ESPECÍFICAS

- El sexo masculino es un factor epidemiológico de riesgo asociado a infección severa por COVID-19 en adultos atendidos en el Hospital Regional Hermilio Valdizán entre abril y diciembre del 2020.
- Los factores clínicos no incrementan el riesgo de infección severa por COVID-19 en adultos atendidos en el Hospital Regional Hermilio Valdizán entre abril y diciembre del 2020.
- El dímero D elevado, leucocitosis y linfopenia son marcadores laboratoriales de riesgo asociados a infección severa por COVID-19 en adultos atendidos en el Hospital Regional Hermilio Valdizán entre abril y diciembre del 2020.

5.4. RECOMENDACIONES

- Se recomienda realizar estudios de cohorte de seguimiento de los factores laboratoriales a fin de determinar su progresión o regresión en las diferentes etapas de la COVID-19.
- Se recomienda ampliar el uso de los factores de riesgo en el pronóstico de la mortalidad.
- Dado que existe poca evidencia que haya evaluado los factores de riesgo para severidad, se recomienda amplificar el estudio hacia otros centros que hayan atendido casos de COVID-19.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020;5(4):536-44.
2. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. [citado 4 de abril de 2023]. Disponible en: <https://covid19.who.int>
3. Pan American Health Organization. Coronavirus Disease (COVID-19) Pandemic [Internet]. [citado 29 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.paho.org/en/topics/coronavirus-infections/coronavirus-disease-covid-19-pandemic>
4. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades - MINSA. Covid 19 en el Perú - Ministerio del Salud [Internet]. [citado 29 de marzo de 2023]. Disponible en: https://covid19.minsa.gob.pe/sala_situacional.asp
5. Norma Técnica de Salud N° 179-MINSA-DGIESP-2021. Manejo de personas afectadas por COVID-19 en los servicios de hospitalización, Perú, 2021.
6. Marta J, Corroza J, Ostolaza A. Factores de riesgo y predictores de gravedad en pacientes hospitalizados por COVID-19. *MedClin.* 2020; 155(8):360–363.
7. Bhargava A, Fukushima E, Levine M, Zhao W, Tanveer F, Szpunar S, et al. Predictors for Severe COVID-19 Infection. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2020;71(8):1962-8.
8. Turcotte J, Meisenberg B, MacDonald J, Menon N, Fowler M, West M, et al. Risk factors for severe illness in hospitalized Covid-19 patients at a regional hospital. *PLoS One.* 2020;15(8):e0237558.

9. Hu K, Lin L, Liang Y, Shao X, Hu Z, Luo H, et al. COVID-19: risk factors for severe cases of the Delta variant. *Aging*. 2021;13(20):23459-70.
10. Meister T, Pisarev H, Kolde R, Kalda R, Suija K, Milani L, et al. Clinical characteristics and risk factors for COVID-19 infection and disease severity: A nationwide observational study in Estonia. *PloS One*. 2022;17(6):e0270192.
11. Ben Fredj S, Ghammem R, Zammit N, Maatouk A, Haddad N, Haddad N, et al. Risk factors for severe Covid-19 breakthrough infections: an observational longitudinal study. *BMC Infect Dis*. 2022;22(1):894.
12. Silva C. Características epidemiológicas asociadas a casos moderados-severos en personal de salud con COVID19 Provincia de Trujillo [Tesis para optar el título profesional de Médico Cirujano]. [Trujillo, Perú]: Universidad Privada Antenor Orrego; 2020.
13. Zambrano M. Factores asociados a severidad y mortalidad por COVID-19 en pacientes con diabetes mellitus hospitalizados; Hospital Regional del Cusco 2020-2021 [Tesis para obtener el título profesional de médico cirujano]. [Cusco, Perú]: Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco; 2021.
14. Veliz R. Características clínico-epidemiológicas de los pacientes con COVID-19 moderado y severo a su ingreso, en el Hospital Carlos Alberto Segúin Escobedo durante el mes de marzo del año 2021, Arequipa-Perú [Tesis para optar el título profesional de Médico Cirujano]. [Arequipa, Perú]: Universidad Nacional San Agustín de Arequipa; 2021.
15. Prada J, Sutta V. Factores predictores del ingreso a la UCI COVID-19 en dos hospitales públicos del Cusco en Junio 2020 a Abril 2021 [Tesis para optar al título profesional de Médico Cirujano]. [Cusco, Perú]: Universidad Andina

- del Cusco; 2021.
16. Silva I. Alteración de los marcadores inflamatorios séricos según la severidad de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes del Hospital de Apoyo Departamental María Auxiliadora, Lima 2020 [Tesis para optar el título de tecnólogo médico en laboratorio clínico y anatomía patológica]. [Lima, Perú]: Universidad Norbert Wiener; 2022.
 17. Díaz A, Otivo R, Nuñez E, Lopez E. Caracterización clínica y epidemiológica de los pacientes con COVID-19 en un hospital situado en la altura. *Horiz Méd Lima*. 2021;21(2):e1303-e1303.
 18. Sharma A, Ahmad Farouk I, Lal S. COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention. *Viruses*. 2021;13(2):202.
 19. Dos Santos W. Natural history of COVID-19 and current knowledge on treatment therapeutic options. *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother*. 2020;129:110493.
 20. Wiersinga W, Rhodes A, Cheng A, Peacock S, Prescott H. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020;324(8):782-93.
 21. Chams N, Chams S, Badran R, Shams A, Araji A, Raad M, et al. COVID-19: A Multidisciplinary Review. *Front Public Health*. 2020;8:383.
 22. Li M, Wang H, Tian L, Pang Z, Yang Q, Huang T, et al. COVID-19 vaccine development: milestones, lessons and prospects. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):146.
 23. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. *Postgrad Med J*. 2021;97(1147):312-20.

24. Kumar M, Al Khodor S. Pathophysiology and treatment strategies for COVID-19. *J Transl Med.* 2020;18(1):353.
25. Fernandes Q, Inchakalody V, Merhi M, Mestiri S, Taib N, Moustafa A, et al. Emerging COVID-19 variants and their impact on SARS-CoV-2 diagnosis, therapeutics and vaccines. *Ann Med.* 2022;54(1):524-40.
26. Hadj I. Covid-19 vaccines and variants of concern: A review. *Rev Med Virol.* 2022;32(4):e2313.
27. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [Internet]. [citado 2 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
28. Prokop M, van Everdingen W, Vellinga T van R, van Ufford JQ, Stöger L, Beenen L, et al. CO-RADS: A Categorical CT Assessment Scheme for Patients Suspected of Having COVID-19—Definition and Evaluation. *Radiology.* 2020;296(2):E97-104.
29. Gao Y, Ding M, Dong X, Zhang J, Kursat Azkur A, Azkur D, et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy.* 2021;76(2):428-55.
30. Gallo B, Aghagoli G, Lavine K, Yang L, Siff E, Chiang S, et al. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Rev Med Virol.* 2021;31(1):1-10.
31. Dessie Z, Zewotir T. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):855.
32. Hu J, Wang Y. The Clinical Characteristics and Risk Factors of Severe COVID-19. *Gerontology.* 2021;67(3):255-266.
33. Yang A, Liu J, Tao W, Li H. The diagnostic and predictive role of NLR, dNLR

- and PLR in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol.* 2020; 84:106504.
34. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Ginebra, 2008.
 35. Ley que establece los Derechos de las personas usuarias de los servicios de la salud Ley N° 29414. Perú 2009.
 36. Farshbafnadi M, Kamali Zonouzi S, Sabahi M, Dolatshahi M, Aarabi MH. Aging & COVID-19 susceptibility, disease severity, and clinical outcomes: The role of entangled risk factors. *Exp Gerontol.* 2021; 154:111507.
 37. Kaeuffer C, Le Hyaric C, Fabacher T, Mootien J, Dervieux B, Ruch Y, et al.. Clinical characteristics and risk factors associated with severe COVID-19: prospective analysis of 1,045 hospitalised cases in North-Eastern France, March 2020. *Euro Surveill.* 2020; 25(48):2000895.
 38. Aslem J, Anwar S, Hosen M. The sex and gender dimensions of COVID-19: A narrative review of the potential underlying factors. *Infect Genet Evol.* 2022, 103:105338.
 39. Hallak J, Teixeira T, Barrozo L, Singer J, Kallas E, Saldiva P. Male sex rather than socioeconomic vulnerability as a determinant for COVID-19 death in Sao Paulo: A population-based study. *SAGE Open Med.* 2022; 10:20503121221105583.
 40. Singh R, Rathore S, Khan H, Karale S, Chawla Y, Iqbal K, et al. Association of Obesity With COVID-19 Severity and Mortality: An Updated Systemic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022; 13:780872.
 41. Kruglikov I, Scherer P. The Role of Adipocytes and Adipocyte-Like Cells in the Severity of COVID-19 Infections. *Obesity (Silver Spring).* 2020;

28(7):1187-1190.

42. Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, Wang GQ. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *Int J Antimicrob Agents*. 2020; 55(5):105954.
43. Ali N. Elevated level of C-reactive protein may be an early marker to predict risk for severity of COVID-19. *J Med Virol*. 2020; 92(11):2409-2411.
44. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol*. 2020; 146(1):110-118.
45. Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang YQ, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):33.
46. Huang G, Kovalic A, Graber C. Prognostic Value of Leukocytosis and Lymphopenia for Coronavirus Disease Severity. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(8):1839-1841.
47. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 75(23): 2950-2973.

ANEXOS

Anexo 1: ACTA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas
Unidad de Grados y Títulos
FORMAMOS SERES HUMANOS PARA UNA CULTURA DE PAZ

ACTA DE APROBACIÓN DE PROYECTO DE TESIS

Los miembros que firman la presente acta en relación al Proyecto de Tesis “Factores de riesgo asociados a infección severa por covid-19 en pacientes adultos atendidos en el Hospital Regional Hermilio Valdizán Medrano durante el periodo abril - diciembre 2020”, que presenta la Srta. Jheraldine Hilane Zevallos Campos, para optar el Título Profesional de Médica Cirujana, declaran que el referido proyecto cumple con los requisitos correspondientes, tanto en forma como en fondo; indicando que se proceda con la ejecución del mismo.

En fe de lo cual firman los siguientes docentes:

Dr. Jhony A. De La Cruz Vargas
ASESOR DE LA TESIS

Dr. Jhony A. De La Cruz Vargas
DIRECTOR DEL CURSO-TALLER

Lima, 13 octubre de 2021

ANEXO 2: CARTA DE COMPROMISO DEL ASESOR DE TESIS



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
Manuel Huamán Guerrero
Instituto de Investigaciones de Ciencias Biomédicas
• Unidad de Grados y Títulos
Formamos seres para una cultura de paz

Carta de Compromiso del Asesor de Tesis

Por la presente acepto el compromiso para desempeñarme como asesor de Tesis del estudiante de Medicina Humana, Srta. Jheraldine Hilane Zevallos Campos, de acuerdo a los siguientes principios:

1. Seguir los lineamientos y objetivos establecidos en el Reglamento de Grados y Títulos de la Facultad de Medicina Humana, sobre el proyecto de tesis.
2. Respetar los lineamientos y políticas establecidos por la Facultad de Medicina Humana y el INICIB, así como al Jurado de Tesis, designado por ellos.
3. Propiciar el respeto entre el estudiante, director de Tesis Asesores y Jurado de Tesis.
4. Considerar seis meses como tiempo máximo para concluir en su totalidad la tesis, motivando al estudiante a finalizar y sustentar oportunamente
5. Cumplir los principios éticos que corresponden a un proyecto de investigación científica y con la tesis.
6. Guiar, supervisar y ayudar en el desarrollo del proyecto de tesis, brindando asesoramiento para superar los puntos críticos o no claros.
7. Revisar el trabajo escrito final del estudiante y que cumplan con la metodología establecida
8. Asesorar al estudiante para la presentación de la defensa de la tesis (sustentación) ante el Jurado Examinador.
9. Atender de manera cordial y respetuosa a los alumnos.

Atentamente,

Dr. Jhony A. De La Cruz Vargas

Lima, 13 de octubre del 2021

ANEXO 3: CARTA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
Facultad de Medicina Humana
Manuel Huamán Guerrero



Oficio Electrónico N° 2238-2021-FMH-D

Lima, 28 de octubre de 2021

Señorita
JHERALDINE HILANE ZEVALLOS CAMPOS
Presente. -

ASUNTO: Aprobación del Proyecto de Tesis

De mi consideración:

Me dirijo a usted para hacer de su conocimiento que el Proyecto de Tesis "FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A INFECCION SEVERA POR COVID-19 EN PACIENTES ADULTOS ATENDIDOS EN EL HOSPITAL REGIONAL HERMILIO VALDIZAN DURANTE EL PERIODO ABRIL - DICIEMBRE 2020", desarrollado en el contexto del VIII Curso Taller de Titulación por Tesis, presentando ante la Facultad de Medicina Humana para optar el Título Profesional de Médico Cirujano, ha sido aprobado por el Consejo de Facultad en sesión de fecha jueves 21 de octubre de 2021.

Por lo tanto, queda usted expedita con la finalidad de que prosiga con la ejecución del mismo, teniendo en cuenta el Reglamento de Grados y Títulos.

Sin otro particular,

Atentamente,



Mg. Hilda Jurupe Chlco
Secretaría Académica

c.c.: Oficina de Grados y Títulos.

"Formamos seres humanos para una cultura de Paz."

Av. Benavides 5440 - Urb. Las Gardenias - Surco
6010

Central 7 0 8 - 0000 / Anexo:

Lima 33 - Perú / www.urp.edu.pe/medicina

ANEXO 4: APROBACION DEL COMITÉ DE ETICA DE INVESTIGACION

COMITÉ DE ETICA DE INVESTIGACION
FACULTAD DE MEDICINA "MANUEL HUAMAN GUERRERO"
UNIVERSIDAD RICARDO PALMA



CONSTANCIA

El Presidente del Comité de Etica de Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Ricardo Palma deja constancia de que el proyecto de investigación :

Título: "FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A INFECCION SEVERA POR COVID-19 EN PACIENTES ADULTOS ATENDIDOS EN EL HOSPITAL REGIONAL HERMILIO VALDIZAN DURANTE EL PERIODO ABRIL - DICIEMBRE 2020".

Investigadora:

JHERALDINE HILANE ZEVALLOS CAMPOS

Código del Comité: **PG 137 - 021**

Ha sido revisado y evaluado por los miembros del Comité que presido, concluyendo que le corresponde la categoría REVISIÓN EXPEDITA por un período de 1 año.

Exhortamos al investigador (a) la publicación del trabajo de tesis concluido para colaborar con desarrollo científico del país.

Lima, 05 de Diciembre del 2021

Dra. Sonia Indacochea Cáceda
Presidente del Comité de Etica de Investigación

Huánuco, 15 de diciembre de 2021.

CARTA N° 070 -2021-GRH-DRS-HRHVMH-HCO-DE-UADI.



ZEBALLOS CAMPOS, Jheraldine Hilane
Alumna de la Facultad de Medicina, de la Universidad Ricardo Palma
Presente.-

ASUNTO : AUTORIZACIÓN para realizar proyecto de **INVESTIGACIÓN.**

REFERENCIA : a) SOLICITUD S/N DE FECHA 10 DE DICIEMBRE DE 2021
b) PROVEIDO N° 089-2021-HRHVM-UEI-JE

Es grato dirigirme a Usted, para saludarle cordialmente y en respuesta al documento de la referencia inciso a), en la cual solicita permiso para el acceso a las historias clínicas para el desarrollo del trabajo de investigación, y contando con la opinión favorable del Jefe de la Unidad de Estadística e Informática a **partir del mes de enero – 2022**, esta Dirección **AUTORIZA** la realización del trabajo de **INVESTIGACIÓN**, titulado, **"FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A INFECCIÓN SEVERA POR COVID-19 EN PACIENTES ADULTOS ATENDIDOS EN EL HOSPITAL REGIONAL HERMILIO VALDIZÁN DURANTE EL PERIODO ABRIL-DICIEMBRE 20"**, para cuyo efecto debe de coordinar con el Jefe, a fin de que le brinde las facilidades del caso. Debiendo ingresar a la institución con las medidas de protección correspondientes.

Sin embargo es pertinente recomendar que del proceso de la investigación desarrollada, la información obtenida y los resultados alcanzados, deban ser de carácter **RESERVADO Y CONFIDENCIAL**, debiendo ser utilizado solo con fines estrictamente académicas, a responsabilidad única de la investigadora. Por otro lado se le recuerda que debe alcanzar una copia del trabajo desarrollado a la Unidad de Apoyo a la Docencia.

Se remite la presente para su conocimiento y fines pertinentes.

Atentamente,

GOBIERNO REGIONAL HUÁNUCO
Dirección Regional de Salud
Hospital Regional "Hermitio Valdizán Medrano"

Med. Kenia Elus Villegomez
C.M.P. 3757
DIRECTOR EJECUTIVO

RRV/CA/Indoc.
C.e / Archivo
Interesado

www.hospitalvaldizanhco.gob.pe

Calle San Juan Bosco 220 Jancao la
Esperanza Huánuco - Perú
Telf. (06251) 2400

ANEXO 5: ACTA DE APROBACIÓN DEL BORRADOR DE TESIS



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMNA
Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas
Unidad de Grados y Títulos

FORMAMOS SERES HUMANOS PARA UNA CULTURA DE PAZ

ACTA DE APROBACIÓN DEL BORRADOR DE TESIS

Los abajo firmantes, director, asesor y miembros del Jurado de la Tesis titulada "FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A INFECCIÓN SEVERA POR COVID-19 EN PACIENTES ADULTOS ATENDIDOS EN EL HOSPITAL REGIONAL HERMILIO VALDIZÁN MEDRANO DURANTE EL PERIODO ABRIL - DICIEMBRE 2020", que presenta la Señorita JHERALDINE HILANE ZEVALLOS CAMPOS para optar el Título Profesional de Médica Cirujana, dejan constancia de haber revisado el borrador de tesis correspondiente, declarando que este se halla conforme, reuniendo los requisitos en lo que respecta a la forma y al fondo.

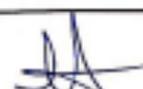
Por lo tanto, consideramos que el borrador de tesis se halla expedito para la impresión, de acuerdo a lo señalado en el Reglamento de Grados y Títulos, y ha sido revisado con el software Turnitin, quedando atentos a la citación que fija día, hora y lugar, para la sustentación correspondiente.

En fe de lo cual firman los miembros del Jurado de Tesis:


Dr. FELIX KONRAD LLANOS TEJADA
PRESIDENTE


Mg. DANTE MANUEL QUINONES LAVERIANO
MIEMBRO


Dr. PEDRO ROBERTO BAZAN PINO
MIEMBRO


Dr. Jhony De La Cruz Vargas
Director de Tesis


Dr. Jhony De La Cruz Vargas
Asesor de Tesis

Lima, 28 de abril de 2023

ANEXO 6: CERTIFICADO DE ASISTENCIA AL CURSO TALLER



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

MANUEL HUAMÁN GUERRERO

VIII CURSO TALLER PARA LA TITULACION POR TESIS MODALIDAD VIRTUAL

CERTIFICADO

Por el presente se deja constancia que la Srta.

JHERALDINE HILANE ZEVALLOS CAMPOS

Ha cumplido con los requisitos del CURSO-TALLER para la Titulación por Tesis Modalidad Virtual durante los meses de setiembre, octubre, noviembre, diciembre 2021 y enero 2022, con la finalidad de desarrollar el proyecto de Tesis, así como la culminación del mismo, siendo el título de la tesis:

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A INFECCION SEVERA POR COVID-19 EN PACIENTES ADULTOS ATENDIDOS EN EL HOSPITAL REGIONAL HERMILIO VALDIZAN DURANTE EL PERIODO ABRIL - DICIEMBRE 2020.

Por lo tanto, se extiende el presente certificado con valor curricular y valido por 06 conferencias académicas para la sustentación de tesis respectiva de acuerdo a artículo 14° de Reglamento vigente de Grados y Títulos de Facultad de Medicina Humana aprobado mediante Acuerdo de Consejo Universitario N°2583-2018.

Lima, 13 de enero de 2022

DR. JHONY DE LA CRUZ VARGAS
Director del Curso Taller de Tesis



Dr. Oscar Emilio Martínez Lozano
Decano (e)

ANEXO 7: MATRIZ DE CONSISTENCIA

PROBLEMA	OBJETIVOS	VARIABLES	DISEÑO METODOLOGICO	TECNICAS E INSTRUMENTACION
<p>¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a infección severa por COVID-19 en pacientes adultos atendidos en el Hospital Regional Hermilio Valdizan entre abril y diciembre del 2020?</p>	<p>OBJETIVO GENERAL Establecer los factores de riesgo asociados a infección severa por COVID-19 en pacientes adultos atendidos en el Hospital Regional Hermilio Valdizan entre abril y diciembre del 2020.</p>	<p>VARIABLE INDEPENDIENTES</p> <p>Factores epidemiológicos -Sexo -Edad -Procedencia -grado de instrucción -Diabetes mellitus 2 -Hipertensión arterial</p> <p>Factores laboratoriales -Proteína C reactiva -Dímero D -Leucocitosis -Linfopenia</p> <p>VARIABLE DEPENDIENTES</p> <p>Infección severa por COVID-19</p>	<p>Esta investigación es de tipo observacional, casos y controles, analítico, transversal y retrospectivo.</p>	<p>Entrevista</p>
	<p>OBJETIVOS ESPECIFICOS -Determinar los factores epidemiológicos de riesgo asociados a infección severa por COVID-19 en pacientes adultos. -Determinar los factores clínicos de riesgo asociados a infección severa por COVID-19 en pacientes adultos. -Determinar los marcadores laboratoriales de riesgo asociados a infección severa por COVID-19 en pacientes adultos.</p>		<p>POBLACION Y MUESTRA</p>	<p>PLAN DE ANALISIS DE DATOS</p>
		<p>Población: Adultos mayores.</p> <p>Muestra: 180 pacientes</p>		<p>Descriptiva: Promedios, desviación estándar, frecuencia y porcentajes</p> <p>Analítica: Odds ratio (IC95%) y Test Chi-cuadrado, significancia con $p < 0.05$</p>

ANEXO 8: OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO	NATURALEZA	ESCALA	INDICADOR	MEDICIÓN
VARIABLE DEPENDIENTE						
Infección severa por COVID-19	Pacientes infectados por COVID-19 con clínica de neumonía más desaturación de oxígeno $\leq 90\%$ a nivel del mar o > 30 respiraciones por minuto o dificultad respiratoria marcada ⁵ .	Dependiente	Cualitativo	nominal dicotómica	Si (0) No (1)	Criterios de severidad según el MINSA
VARIABLES INDEPENDIENTES						
Factores epidemiológicos						
Edad	Es el tiempo limitado que puede vivir una persona.	Independiente	Cuantitativo	Ordinal	18-35 años (3) 36-45 años (2) 46-60 años (1) > 60 años (0)	Historia clínica
Sexo	Conjunto de cualidades fenotípicas que determinan una persona	Independiente	Cualitativo	Nominal dicotómica	Masculino (0) Femenino (1)	Documento de identidad
Procedencia	Lugar donde reside en los últimos 6 meses	Independiente	Cualitativo	Nominal dicotómica	Rural (0) Urbano (1)	Historia clínica

Grado de instrucción	Nivel educativo de la persona	Independiente	Cualitativo	Nominal dicotómica	Ninguno (0) Escolar (1) Superior (2)	Historia clínica
Factores clínicos						
Comorbilidad	Pacientes que presentan dos a más enfermedades	Independiente	Cualitativo	Nominal dicotómica	Si (0) No (1)	Historia clínica
Diabetes mellitus 2	Pacientes que presentan el antecedente de diabetes mellitus 2.	Independiente	Cualitativo	Nominal dicotómica	Si (0) No (1)	Historia clínica
Hipertensión arterial	Pacientes que presentan el antecedente de hipertensión arterial.	Independiente	Cualitativo	Nominal dicotómica	Si (0) No (1)	Historia clínica
Enfermedad renal crónica	Pacientes que presentan el antecedente de enfermedad renal crónica estadio 3 o más.	Independiente	Cualitativo	Nominal dicotómica	Si (0) No (1)	Historia clínica
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Pacientes que presentan el antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Independiente	Cualitativo	Nominal dicotómica	Si (0) No (1)	Historia clínica
Obesidad	Índice de masa corporal por encima de los 30 kg/m ² , medidos durante el diagnóstico de infección por COVID-19.	Independiente	Cualitativo	Nominal dicotómica	Si (0) No (1)	Historia clínica

Marcadores de laboratorio						
Proteína C reactiva	Valor de Proteína C reactiva sérica >75 mg/L ⁵ .	Independiente	Cualitativo	Nominal dicotómica	Elevado (0) No elevado (1)	Historia clínica
Dímero D	Valor de Dímero D >1000 ng/mL ⁵ .	Independiente	Cualitativo	Nominal dicotómica	Elevado (0) No elevado (1)	Historia clínica
Linfopenia	Valor de linfocitos <800 células/pL ⁵ .	Independiente	Cualitativo	Nominal dicotómica	Si (0) No (1)	Historia clínica
Leucocitosis	Valor de leucocitos >10000 mm ³ . ³²	Independiente	Cualitativo	Nominal dicotómica	Elevado (0) No elevado (1)	Historia clínica

Anexo 9: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS Y BASE DE DATOS

Título: “Factores de riesgo asociados a infección severa por COVID-19 en pacientes adultos atendidos en el Hospital Regional Hermilio Valdizan durante el periodo abril - diciembre 2020”.

Historia clínica: _____

Fecha: ___/___/2021

Infección severa por COVID-19	Si () No ()
Edad	_____ años
Sexo	Masculino () Femenino ()
Procedencia	Rural () Urbano ()
Grado de instrucción	Ninguno () Escolar () Superior ()
Comorbilidad	Si () No ()
Diabetes mellitus 2	Si () No ()
Hipertensión arterial	Si () No ()
Enfermedad renal crónica	Si () No ()
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Si () No ()
Obesidad	Si () No ()
Diabetes mellitus 2	Si () No ()
Proteína C reactiva	Elevado () No elevado ()
Dímero D	Elevado () No elevado ()
Linfopenia	Si () No ()
Leucocitosis	Elevado () No elevado ()

Anexo 10: BASE DE DATOS

https://drive.google.com/drive/folders/1SjeGyvKDdFRWy7mcJ2suwxh0VBoPIAnm?usp=share_link