

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAJAMARCA
FACULTAD DE MEDICINA
UNIDAD DE SEGUNDA ESPECIALIZACIÓN



PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS ASOCIADAS A LA MORTALIDAD POR COVID-19 EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE CAJAMARCA, JUNIO 2020-JUNIO 2021”

PARA OPTAR EL TÍTULO DE MEDICO ESPECIALISTA EN:
MEDICINA INTERNA

AUTOR:

M.C NILTO AMILANO CUBAS MEDINA

ASESOR:

M.C. MILADY RUIZ COTRINA

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0995-1123>

CAJAMARCA PERÚ

2021

I GENERALIDADES

1. TÍTULO DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN:

“Características clínicas y epidemiológicas asociadas a la mortalidad por COVID-19 en el Hospital Regional Docente de Cajamarca, junio 2020- junio 2021”

2. AUTOR:

Nilto Amilano Cubas Medina

3. ASESOR:

Milady Ruiz Cotrina. Médico Cirujano especialista en Medicina Interna

4. TIPO DE INVESTIGACIÓN

Investigación de tipo observacional, cohorte retrospectiva

5. RÉGIMEN DE LA INVESTIGACIÓN

Este trabajo de investigación es de régimen libre

6. DEPARTAMENTO Y ÁREA ACADÉMICA:

Departamento de Medicina, Área de Medicina Interna.

7. INSTITUCIÓN Y LOCALIDAD DONDE SE DESARROLLARÁ EL PROYECTO

El proyecto se desarrollará en el Hospital Regional Docente de Cajamarca, provincia de Cajamarca, departamento de Cajamarca, Perú.

8. DURACIÓN TOTAL DEL PROYECTO

Duración total del proyecto: 5 meses

Fecha de Inicio: enero de 2022

Fecha de término: Julio de 2022

9. ETAPAS

ETAPAS	Enero-febrero 2022	Marzo-abril 2022	Mayo-junio 2022	Julio 2022
Preparación del proyecto				
Recolección de datos				
Análisis de datos				
Elaboración de informe				

10. RECURSOS DISPONIBLES

Recursos Humanos: Asesor, estadístico, autor

Recursos Materiales: Laptop, dispositivos de almacenamiento

11. PRESUPUESTO Y FINANCIAMIENTO

El proyecto será autofinanciado

INSUMO O NATURALEZA DEL GASTO	DESCRIPCIÓN	PRECIO UNITARIO (S/)	CANTIDAD	PRECIO TOTAL (S/)
Recursos humanos	Asesor	0.0	01	0.0
Material de escritorio	Papel bond	20.0	04	89.0
	CD-rom	3.0	03	
	Laptop	0.0	01	
Servicios	Impresiones	70.0	01	285.0
	Empastados	25.0	03	
	Movilidad	50.0	01	
	Internet	50.0	01	
	Telefonía	40.0	01	
TOTAL				374.0

II PLAN DE INVESTIGACIÓN

1. EL PROBLEMA CIENTÍFICO Y LOS OBJETIVOS

1.1.DEFINICIÓN Y DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA

El SARS-CoV-2 es la causa de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), ha sido denominado de tal forma por la Organización Mundial de la Salud (1)(2). Miembros del mismo grupo de coronavirus ya se viene investigando desde el 2003 en tal como el conocido coronavirus causante del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) y desde el 2012 el conocido coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV). Sin embargo, a diferencia de las enfermedades anteriores relacionadas con el coronavirus, la pandemia de COVID-19 resultó en una morbi-mortalidad considerablemente mayores (3).

La enfermedad causada por coronavirus surgió en diciembre de 2019 en Wuhan, China emergiendo con una alta tasa de contagio presentándose con síntomas respiratorios. Evidentemente, este virus exige un seguimiento epidemiológico continuo y predecir potencialmente su futuro modo de adaptación, de contagio, evolución y transmisibilidad; y sobre todo se requieren más investigaciones para ayudar a definir todas las características de esta enfermedad. Debido a la alta propagación del virus es que la OMS la catalogó como pandemia en marzo del 2020 y ha elevada la alerta por COVID-19 a un nivel muy alto (4).

Actualmente varios de países atraviesan reiteradas olas de brotes y el Perú ha pasado hasta la fecha por dos olas que han traído consigo alto número de pacientes fallecidos (5). Por lo que, conociendo el actual estado de emergencia sanitaria y la repercusión de esta nueva enfermedad en nuestro sistema de salud, en la presente investigación se determinara cuáles son los características clínicas y epidemiológicas asociadas a la mortalidad por covid-19 en pacientes atendidos en el Hospital Regional Docente de Cajamarca, junio 2020-junio 2021.

1.2.FORMULACIÓN DEL PROBLEMA:

¿Cuáles son las características clínicas y epidemiológicas asociadas a la mortalidad por COVID 19 en el Hospital Regional Docente de Cajamarca durante el periodo junio 2020-junio 2021?

1.3.JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA:

En el Perú, dado el contexto socioeconómico de sus habitantes no pudo sostener las medidas de cuarentena decretadas por el gobierno, esto debido a que casi las tres cuartas partes de su fuerza laboral está compuesta por trabajadores informales. Esto ocasionó el colapso del sistema de salud y una inadecuada respuesta ante el incremento desmedido de casos. El número de contagios por COVID-19 ha ido incrementándose y debido a su rápida propagación el virus ha ocasionado miles de muertes en diversos países del mundo por lo que ha sido declarado como pandemia por la Organización Mundial de la Salud.

Desde marzo del 2020 en Perú se han reportado dos olas de brotes por lo que el Ministerio de Salud ha tomado medidas para mitigar su impacto como la creación de hospitales temporales, teleconsultas, seguimiento clínico, tamizajes comunitarios e implementación de medidas terapéuticas. Nuestro país ha sufrido grandes estragos desde el inicio de esta pandemia, la letalidad de este virus supera el 3% y se ha registrado más 2.5 millones de infectados, mientras que en nuestra región superan los 73 mil con mortalidad que supera el 3% según la Dirección Regional de Salud. A la fecha el Perú ocupa el quinto lugar a nivel mundial en fallecimientos por COVID-19. Por ello debido al alto número de casos y pacientes fallecidos resulta de interés conocer la historia natural, evolución clínica, complicaciones, pruebas diagnósticas y opciones terapéuticas que permita un correcto manejo y prevención del COVID-19.

Es de mucha importancia la investigación en el contexto ya que busca contribuir con el análisis de información y a plantear soluciones e intervenciones efectivas sobre todo a nivel del Hospital Regional Docente de Cajamarca que es donde se realizará el presente estudio. Además, es necesario conocer la realidad hospitalaria y proponer medidas en el manejo o en la asignación de recursos basados en la experiencia médica

para reducir la mortalidad hospitalaria por infección de SARS-COV2; por ello el presente estudio busca conocer las características clínicas y epidemiológicas asociados a la mortalidad de los pacientes hospitalizados por COVID-19.

1.4. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACION

OBJETIVO GENERAL:

- ✓ Determinar las características clínicas y epidemiológicas asociadas a la mortalidad por COVID 19 en el Hospital Regional Docente de Cajamarca durante el periodo junio 2020-junio 2021.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- ✓ Determinar el grupo etario con mayor mortalidad dentro de la población estudiada.
- ✓ Determinar la comorbilidad más frecuente asociada con mayor mortalidad en la población estudiada.
- ✓ Determinar el factor clínico asociado con mayor frecuencia a mortalidad en la población estudiada.

2. MARCO TEÓRICO

2.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

Atkins JL, et al (6) en el año 2020, estimaron la asociación entre los diagnósticos preexistentes y el COVID-19 hospitalizado solo o con la mortalidad, en una gran cohorte comunitaria de Participantes del Biobanco del Reino Unido (Inglaterra). Encontraron que, de 269 070 participantes mayores de 65 años, 507 (0,2%) se convirtieron en pacientes hospitalizados por COVID-19, de los cuales 141 (27,8%) murieron. Las comorbilidades frecuentes en los pacientes hospitalizados fueron hipertensión (59,6%), antecedentes de caídas o fracturas por fragilidad (29,4%), enfermedad coronaria (21,5%), diabetes tipo 2 (19,9%) y asma (17,6%). Sin embargo, en modelos ajustados por comorbilidades, grupo de edad, sexo, etnia y educación, los diagnósticos preexistentes de demencia, diabetes tipo 2, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonía, depresión, fibrilación auricular e hipertensión emergieron como factores de riesgo independientes para COVID-19. hospitalización, los 5 primeros permanecen estadísticamente significativos para la mortalidad relacionada. La enfermedad renal crónica y el asma fueron factores de riesgo de hospitalización por COVID-19 en mujeres, pero no en hombres.

Grasselli G, et al (7), en el año 2020, realizaron una cohorte retrospectiva a 3988 pacientes críticos con COVID-19 remitidos a la unidad de cuidados intensivos en un centro hospitalario de Milán, Italia. En este estudio se encontró que la mortalidad hospitalaria fue de 12 por cada 1000 pacientes-día, mientras que en la unidad de cuidados críticos fue de 27 por 1000 pacientes-días. Los factores de riesgo asociados de manera independiente con la letalidad fueron la edad avanzada, sexo masculino, incrementada fracción inspirada de oxígeno, alta presión positiva al final de la espiración o relación Pao_2/Fio_2 baja al ingreso en la unidad de cuidados intensivos y antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, factores de riesgo cardiovascular (dislipidemia, diabetes mellitus II). Ningún medicamento antihipertensivo se asoció independientemente con la mortalidad.

Kim L, et al (8) el 2021 estudiaron 2491 adultos hospitalizados con coronavirus en 154 hospitales de cuidados agudos en 74 condados en 13 estados de Norteamérica para evaluar las asociaciones entre edad, sexo, raza y etnia, y las condiciones subyacentes con el ingreso en la unidad de cuidados intensivos y la mortalidad hospitalaria. Se encontró que el 92% de los pacientes tenían más de una afección subyacente; 32% requirió ingreso en la unidad crítica; el 19% requirió ventilación mecánica invasiva; y el 17% de los pacientes fallecieron. Los factores que se asociaron de manera independiente con el ingreso a la unidad crítica incluyeron edades mayores de 50 años en comparación con pacientes de 18 a 39 años, sexo masculino, obesidad, inmunosupresión, enfermedad renal, diabetes y enfermedad pulmonar crónica.

Lippi G, et al (9) realizaron en el 2020 en China, una revisión sistemática para evaluar la asociación entre hipertensión y enfermedad por COVID-19 grave y mortal. Se encontró que la hipertensión se asoció significativamente con COVID-19 grave en 2,5 veces mayor de COVID-19 grave, así como con un riesgo de mortalidad igualmente significativo más alto. En el análisis de meta regresión, se observó una correlación entre un aumento en la edad promedio de los pacientes con COVID-19 grave y gravedad de COVID-19 ($p: 0,03$). Por lo tanto, dicho estudio sugiere que la hipertensión puede estar asociada con un riesgo hasta 2.5 veces mayor de COVID-19 grave o fatal, especialmente en personas mayores.

Parohan M, et al (10) en el 2020, realizaron un metaanálisis de estudios de cohorte retrospectivos para resumir los hallazgos disponibles sobre la asociación entre edad, sexo, comorbilidades y riesgo de muerte por infección por COVID-19. Realizaron búsquedas en Web of Science, PubMed, Scopus, Cochrane Library y Google Scholar de publicaciones relevantes hasta el 1 de mayo de 2020. Se encontró en total 14 estudios con 29,909 pacientes infectados por COVID-19 y 1445 casos de muerte se incluyeron que fueron incluidos en el metaanálisis. Se encontraron asociaciones significativas entre la edad ≥ 65 años, sexo masculino y mortalidad por infección por COVID-19. Además, hipertensión (ORa: 2,70), enfermedades cardiovasculares (ORa: 3,72), diabetes mellitus (ORa: 2,41), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (ORa= 3,53) y cáncer (ORa: 3,04), las cuales se asociaron con un mayor riesgo de mortalidad. El estudio concluye que los pacientes varones, edad

mayor de 65 años, la hipertensión arterial, las enfermedades cardiovasculares, la diabetes mellitus, la EPOC y las neoplasias malignas se asocian con un mayor riesgo de muerte por infección por COVID-19. Estos hallazgos podrían ayudar a identificar a los pacientes con mal pronóstico en una etapa temprana.

Mejía F, et al (11) en junio del 2020 en Lima-Perú publicaron los resultados del estudio realizado en el Hospital Nacional Cayetano Heredia. Se trató de un estudio de cohorte retrospectivo que tuvo como finalidad evaluar los factores asociados a la mortalidad por en los pacientes diagnóstico de COVID-19 entre los meses de marzo a junio del mismo año. El estudio comprendió el análisis de 369 pacientes quienes en su mayoría eran de sexo masculino (68,56%). Entre las comorbilidades más comunes que presentaron los pacientes ingresados se encuentran la obesidad, diabetes mellitus e hipertensión arterial. Se encontró que la mortalidad hospitalaria fue de 49.59%. Los autores también encontraron que la saturación de oxígeno al ingreso hospitalario predice la mortalidad de los pacientes con infección de SARS-CoV-2, así los pacientes con SatO₂ menor de 80% al momento del ingreso tienen 4.5 veces más riesgo de morir que quienes tienen SatO₂ mayor de 90% al ingreso. A su vez tener más de sesenta años de edad predispone en 90% más para desenlace de muerte que quienes tienen menor de sesenta años.

Munayco C et al (12)., en julio del 2020, en Perú; evaluaron la dinámica de transmisión del SARS CoV-2 para lo cual analizaron el número de reproducción, R, según la los casos que se reportaron diariamente desde el día en que el gobierno decretó la emergencia sanitaria (06 de marzo del 2020) hasta el 30 de marzo. Durante estos 24 días el gobierno optó por cerrar las escuelas y tomar medidas como suspender viajes interprovinciales y estricto distanciamiento social. Así el valor de reproducción que los autores reportan corresponde a 2.3 con un intervalo de confianza al 95% que va desde 2.0 a 2.5, también reportan la dinámica de crecimiento casi exponencial antes de las medidas de distanciamiento dadas por el estado peruano, con la escala del parámetro de crecimiento, p, de 0.9 con un intervalo de confianza al 95% que va desde 0.9 a 1.0. Los autores concuerdan que la postura del gobierno para enfrentar la pandemia resultó efectiva ya que mitigó la propagación de la infección por SARS CoV-2.

Vences J, et al (13) en 2021 en Perú, reportaron a través de una cohorte prospectiva los factores que se asocian con la mortalidad por COVID-19. El estudio consideró a pacientes adultos hospitalizados con infección por COVID-19 en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. El estudio incluyó a 544 adultos cuya edad promedio de los participantes fue de 61,2 años y el 70.5% fueron varones. La cuarta parte de los participantes presentaron obesidad y más de la tercera parte hipertensión arterial. Entre los síntomas que se presentaron mayormente al ingreso del nosocomio se reporta a la tos y a la disnea, 53,9% y 82,2% respectivamente. La tasa de muerte intrahospitalaria fue de 46,4%, se dispuso que 14% del total de pacientes reciban ventilación mecánica mientras que un 4,7% del total ingresaron a la unidad de cuidados críticos. Los factores asociados a la mortalidad fueron la necesidad de soporte ventilatorio, compromiso pulmonar aumentado y los biomarcadores de respuesta inflamatoria. Se encontró si la edad aumentaba en una década, el riesgo de morir aumentaba en 32%; además el riesgo de morir aumentó en quienes ingresaron a una unidad crítica y a ventilación mecánica, 39% y 97% más, respectivamente, que en quienes no tuvieron cierto desenlace.

En Cajamarca, Anyaypoma-Ocón, et al (14) en diciembre del 2021 publicaron la cohorte retrospectiva que tuvo como objetivo determinar las características clínicas y epidemiológicas asociadas a COVID-19 en el Hospital Simón Bolívar, desde junio a agosto de 2020. Los autores encontraron que la tasa de letalidad intrahospitalaria fue 39,6%, hallándose diferencias significativas entre la duración de hospitalización y la condición de egreso en las personas mayores de sesenta años. Entre los factores asociados a la letalidad se reporta la edad mayor de 60 años, solicitud de cama UCI no atendida, saturación de oxígeno inferior a 80% al ingreso y el uso de ivermectina. Se realizó un modelo de Machine Learning que consideró a la saturación de oxígeno, edad mayor de sesenta años, tiempo de hospitalización y tiempo de síntomas como variables de mayor importancia. Los autores recomiendan nuevos estudios con una mejor representatividad para corroborar estas probables relaciones tanto a nivel local como nacional.

2.2.BASES TEÓRICAS

2.2.2. CORONAVIRUS DESEASE 2019 – COVID 19

Fines del 2019 se tuvo conocimiento de la gran propagación geográfica y el incremento en el número de infectados a partir de casos que ingresaron a hospitales de Wuhan en China (15). Esta acelerada propagación desencadenó alerta en todo el país y posteriormente se extendió al resto de países del mundo (15,16). La Organización Mundial de la Salud confirma que el causante de estos síntomas clínicos es el SARS-CoV-2 y declara la enfermedad como COVID-19 (4). El 31 de enero del 2020 el mismo organismo internacional declara la emergencia sanitaria y alerta a los países a tomar las medidas para mitigar los efectos del alto poder infectivo del virus, posteriormente el 11 de marzo se establece como pandemia (4).

Origen y etiología

El agente que produce la enfermedad de COVID-19 es el SARS CoV-2, sobre su descubrimiento nos remitimos a diciembre del 2019 hasta Wuhan en China en donde se reportaron los primeros casos de pacientes con neumonía que luego fueron incrementándose y aumentado su extensión geográfica por los países hasta ser declarado como pandemia (2, 17).

El SARS CoV-2 contiene una ARN del tipo monocatenario en cuyo genoma viral contiene proteínas estructurales conocidas como proteína espiga (S), de membrana (M) de la nucleocápside N, de la envoltura E y la proteína hemaglutinina estereasa HE. Destaca la proteína en espiga debido a que participa en la unión del virus con el huésped. La proteína de la nucleocápside colabora en el ensamblaje y transcripción del genoma viral, mientras que la proteína de membrana participa en otorgar forma a la envoltura del virus. La proteína de la envoltura se manifiesta en el proceso de replicación viral de la célula huésped mientras que la proteína hemaglutinina estearasa favorece la propagación del virus a través de la mucosa (17).

El SARS CoV-2 pertenece al grupo de beta coronavirus al que también pertenecen otros coronavirus como el causante de síndrome de distrés respiratorio del Medio Oriente (MERS) y el SARS CoV que también producen patología en las personas. A diferencia

de los otros coronavirus, el SARS CoV-2 cuando las proteínas estructurales del tipo S se unen a los receptores de la enzima de convertidora de angiotensina conforma un complejo diez veces más infectivo para producir la enfermedad (17-20).

Mecanismo de transmisión

El mecanismo principal de transmisión es mediante gotitas secretadas por el sistema respiratorio de las personas infectadas en aproximadamente seis pies o dos metros de distancia. El virus es liberado del tracto respiratorio de la persona afectada cuando esta tose o estornuda, ingresando por vía respiratoria a la persona sana (3). Se ha descrito también presencia de virus en la excreción de personas infectadas, sin embargo no está claro si el virus en la superficie tiene efectividad viable (30). El contacto de las manos contaminadas con los ojos y mucosas. No hay evidencia de que el virus se transmita mediante zonas que no sean membranas mucosas (4).

El intervalo de infecciosidad es aún incierto, se ha reportado mayor potencial de transmisión en la fase presintomática y más alta al inicio de la enfermedad luego del cual disminuye al periodo de 7 a 10 días donde la transmisión es poco probable sobre todo en pacientes inmunocompetentes (18).

El riesgo de transmisión depende del tipo de exposición, aumentando con la distancia y tiempo de exposición del contacto, además de los lugares cerrados, entornos donde no se utiliza equipos de protección personal. Las tasas de transmisión más altas son lugares domésticos y bastante concurridos como acudir a restaurantes y otros establecimientos para comer o beber, probablemente debido a la dificultad para usar mascarillas y mantener la distancia respectiva (19).

Fisiopatología

El SARS COV2 mediante la proteína de espiga (S) ingresa a la célula huésped uniéndose con afinidad al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 de las células alveolares tipo II. El ácido nucleico del virus ingresa a las células del tracto respiratorio superior e inferior y se traduce a proteínas virales (20).

Se ha descrito el efecto citopático directo en las primeras etapas y la respuesta inflamatoria no regulada del huésped, que predomina en las etapas posteriores, como mecanismos interrelacionados de la enfermedad. De esta interrelación derivan tres estadios (19,20):

1. Fase temprana, resulta de la multiplicación de partículas virales, condiciona el efecto citopático directo y la activación de la respuesta inmune innata con síntomas leves y linfopenia e incremento dímero-D y lactato deshidrogenasa;
2. Fase pulmonar, es el estadio en donde se produce el compromiso pulmonar que podría ocasionar dificultad respiratoria. Esta fase se asocia a exacerbación de la linfopenia e incremento de proteína C reactiva y transaminasas;
3. Fase hiperinflamatoria, con daño disfunción multiorgánica y aumento del compromiso pulmonar como resultado de una reacción inmunológica no controlada que conlleva a una tormenta de citoquinas.

Citocinas proinflamatorias, factor de necrosis tumoral (TNF α), interleucina 1 y 6, proteína-1 quimioatrayente de los macrófagos, factor estimulante de colonias de granulocitos y proteína 10 inducida por el interferón gamma se encuentran muy incrementadas en los pacientes con infección por SARS CoV-2(21). Es necesario determinar el origen de la tormenta de citocinas en respuesta a la infección por SARS-CoV-2 ya que podría ser una fuente para futuros tratamientos (20,22). IL-6 inicia la respuesta contra SARS CoV-2 ya que promueve la depuración viral a cargo de los neutrófilos. Sin embargo, aún no está claro si la regulación de la respuesta inflamatoria podría tener efecto benéfico. Anticuerpos monoclonales contra IL-6 (sarilumab, tocilizumab) o de corticoides se han propuesto para reducir la respuesta inflamatoria (23). La respuesta inmune no controlada caracterizada por un agotamiento funcional de linfocitos T-CD4 y CD8 se ha relacionado a alta probabilidad de desarrollar una infección bacteriana sobreagregada. Se ha planteado que el SARS-CoV-2 podría directamente infectar los linfocitos, con lo que debilitaría la respuesta antiviral (20,24,58).

El estado de hipercoagulabilidad se refiere a la microtrombosis con oclusión de pequeños vasos pulmonares que conlleva a la alteración de la relación ventilación/perfusión y luego manifestaciones de coagulación intravascular diseminada con repercusión sistémica. El efecto citopático directo del virus y la reacción inflamatoria origina disfunción endotelial que favorece un entorno protrombótico (25,59).

Factores de Riesgo

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) del gobierno norteamericano han establecido factores de riesgo que se han asociado con COVID-19 grave tales como cáncer, enfermedad cerebrovascular, niños con enfermedades subyacentes, enfermedad renal crónica, enfermedad pulmonar crónica (EPOC,, enfermedad pulmonar intersticial, embolia pulmonar, hipertensión pulmonar), enfermedad hepática crónica, diabetes mellitus tipo I y II, Síndrome de Down, afecciones cardíacas, portadores de virus de inmunodeficiencia humana, trastornos de salud mental, afecciones neurológicas incluidas demencia, obesidad embarazo actual o reciente, tabaquismo actual a lo anterior, enfermedad de células falciformes o talasemia, trasplante de órganos, tuberculosis, uso de corticosteroides u otros medicamentos inmunosupresores(26,27,28). Sin embargo, no todos los pacientes con una condición subyacente particular tienen un riesgo uniformemente alto de enfermedad grave (29-32). Estudios previos sobre la mortalidad debido a la infección por COVID-19, está se ha presentado en varón es mayores de 60 años (33-35).

Algunos valores anormales en el laboratorio como la linfopenia, plaquetopenia, aumento de enzimas hepáticas, elevación de lactato deshidrogenasa, marcadores inflamatorios incrementados, dímero D elevado, tiempo de protrombina elevado, troponina elevada, creatinfosfoquinasa elevada (28). También se están estudiando factores genéticos del huésped que podrían estar asociados con enfermedad grave como los polimorfismos en los genes que codifican el grupo sanguíneo A+ (34,35,36).

Manifestaciones clínicas

Incubación: Comprende mayormente hasta dos semanas posteriormente al contacto del paciente con el virus, la mayoría de los síntomas tienen inicio a los 4 a 5 días luego de la exposición (7,8). El periodo medio de incubación de la variante Omicron de SARS-CoV-2 parece ser más corto, y los síntomas aparecen por primera vez alrededor de los tres días (37,38).

Presentación clínica inicial: Las manifestaciones clínicas más frecuentes del SAR-CoV-2 incluyen la tos, mialgia y cefalea, también pueden presentar otras características como diarrea, anomalías del gusto y olfato, dolor de garganta (39-41). Una revisión sistemática de estudios informó sobre molestias gastrointestinales confirmando la prevalencia general de 18%, y un tasa de diarrea, náusea/vómitos (13%), dolor abdominal (10%) y dolor

abdominal (9%) Los síntomas asociados a infección de las vías respiratorias superiores parecen estar más relacionadas con la variante Omicron (42). Se ha reportado casos de pacientes con COVID-19 que no presentaban manifestaciones clínicas, pero presentaban carga viral a las pruebas realizadas (38,39).

Entre síntomas oculares reportados se encuentra la conjuntivitis; otras manifestaciones inespecíficas como caídas y delirio en adultos mayores de 80 años. También se ha reportado manifestaciones dermatológicas como erupciones maculopapulares/morbiliformes, urticariales y vesiculares, algunos de los cuales con duración de varias semanas después de los síntomas iniciales (43-46).

La manifestación más grave de la enfermedad es el compromiso pulmonar con dificultad respiratoria, aumento de temperatura y tos asociado a infiltración bilateral del parénquima pulmonar demostrado en la radiografía de tórax (47,48).

Complicaciones:

Aunque la mayoría de pacientes con síntomas no graves al inicio evolucionan en una semana. Los pacientes hospitalizados presentan disnea luego de una semana de iniciado los síntomas y el ingreso hospitalario se realiza en aproximadamente una semana de síntomas. Se ha reportado varias complicaciones de COVID-19(49,50):

Insuficiencia respiratoria: La principal complicación grave por COVID-19 es el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), puede presentarse luego de la disnea. Los estudios reportan que alrededor del 20% de pacientes presentan SDRA a los ocho días de inicio de síntomas. Además, esto conlleva a la necesidad de ventilación mecánica, estudios han reportado que el 12-14% de los pacientes hospitalizado tienen necesidad de soporte ventilatorio (51,52).

Complicaciones Cardiovasculares: Entre ellas arritmias, lesión miocárdica, insuficiencia cardíaca y shock (53,54).

Complicaciones Tromboembólicas: Se ha reportado tasas entre 10-40% en pacientes de la unidad de cuidados críticos de tromboembolia venosa (55,56).

Complicaciones neurológicas: Principalmente la encefalopatía en los pacientes de la UCI en aproximadamente un tercio. Se ha reportado ataxia, accidente cerebrovascular, convulsiones en menor frecuencia (57).

Otras complicaciones: Entre ellas figuran complicaciones inflamatorias presentada en pacientes con COVID-19 grave debido a una respuesta inflamatoria exuberante acompañada de fiebre y marcadores inflamatorios incrementados (Ejemplo dímero D, ferritina) y citocinas proinflamatorias aumentadas. Otras complicaciones poco frecuentes son las infecciones secundarias, se ha reportados coinfección bacteriana en el 8% al momento del diagnóstico y de 20% durante la atención. Microorganismos frecuentes: *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus* (58).

Métodos de ayuda diagnóstica

Laboratorio clínico: Se ha reportado que los pacientes hospitalizados con COVID-19 presenten linfopenia, aminotransaminasas aumentadas, niveles altos de lactato deshidrogenasa, incremento de marcadores inflamatorios (59,60)

Imágenes:

Rayos X de tórax: Se ha encontrado que el 20% de pacientes tienen una radiografía torácica sin anormalidades durante el desarrollo de la infección por SARS CoV2 (61). Entre las alteraciones en la radiografía de tórax se pueden presentar consolidación y opacidad tipo vidrio esmerilado de presentación bilateral, periférica y en base pulmonar. La afectación pulmonar pico se da entre el día 10 a 12 de luego de inicio de los síntomas (62).

Tomografía computarizada: Es más sensible que la radiografía de tórax. Las anomalías en la tomografía de tórax en la COVID-19 suelen varían según la evolución clínica de la enfermedad (62). En la fase de los primeros cuatro días predomina el “signo del halo” mientras que en el resto de fases se encuentra opacidades en vidrio deslustrado, patrón empedrado y líneas subpleurales (85). Aunque estos hallazgos son comunes en la COVID-19, no son exclusivos de ella y se observan con frecuencia con otras neumonías virales (63).

Ecografía pulmonar: Este estudio es utilizado cuando no se cuenta con disponibilidad de otros recursos de imágenes. Se ha reportado engrosamiento, interrupción e interrupción de la línea pleural; Líneas B visibles debajo de la pleura que parecen discretas, multifocales o confluentes; consolidaciones en parches, tiras y nodulares; y signos de broncograma aéreo en las consolidaciones (64,65).

Confirmación de la infección: Puede ser realizada mediante métodos de virología directos e indirectos. En los métodos directos se analiza directamente la muestra clínica para detectar partículas, antígenos o ácidos nucleicos del virus; los métodos indirectos evalúan la respuesta del huésped a la infección(77).

La prueba estándar para el diagnóstico de infección por SARS CoV-2 es la reacción en cadena de polimerasa (RT-PCR), ésta permite detectar los genes de la nucleocápside, envoltura y espiga del virus (78). Requiere de personal capacitado y preparado en la obtención y procesamiento de muestras y un laboratorio de biología molecular implementado. La prueba de RT-PCR tiene una especificidad del 100% para detectar SARS CoV-2 pero una baja sensibilidad que depende del momento del proceso infeccioso, región donde se realiza la muestra oscilando entre 60% (orofaringe), 73% (nasal) a 90% (esputo) (88).

Se ha observado que pacientes infectados con COVID-19 pero con RT-PCR negativa incluso con tomografía de tórax que sugieran infección. En este caso se requiere una combinación de RT-PCR y tomografía computarizada para evitar cualquier resultado falso negativo de la enfermedad. Si el test inicial es negativo y se mantiene la sospecha de COVID-19, es importante confirmar la presencia de infección con una nueva prueba (62, 78).

Las pruebas de detección de antígenos del SARS-Cov-2 es una alternativa a RT-PCR, estas sondan estructuras virales como proteínas estructurales, de punta, nucleocápside o envoltura y no requiere amplificación térmica (87). Estas pruebas evidencian la infección viral activa, pero permite conocer si el paciente ya se recuperó, sin embargo, resultan de mucha utilidad ya que se pueden tomar y emitir resultados en el mismo lugar de la atención de salud (79).

Las pruebas serológicas para anticuerpos específicos contra SARS CoV2 (IgM, IgG) sirven como complemento para el diagnóstico de infección por SARS CoV-2. Sin embargo, estas pruebas tendrían sus limitaciones en los inicios de la enfermedad (80,81). Se ha reportado que las pruebas de este tipo tomadas a las dos semanas de inicio de los síntomas tienen mayor precisión diagnóstica (86).

Los valores de IgM que sobrepasa los 30 días se presentan en pacientes con replicación prolongada del SARS-CoV-2. Los valores de IgG demuestran la reacción inmune humoral ante virus SARS-CoV-2, la duración de estos anticuerpos puede ir hasta los tres a cinco meses de iniciado los síntomas (81).

Otra prueba de importancia es la carga viral en un volumen determinado (cantidad de partículas infecciosas por mililitro), ésta está relacionada con la gravedad de la enfermedad COVID-19(82). Adquiere un valor muy alto entre aproximadamente dos días previos al inicio de los síntomas y adquiere un valor bajo luego de los 10 días (83).

Tratamiento

Actualmente se encuentra en investigación los medicamentos específicos para la por COVID-19, por lo que se limita al manejo sintomático y apoyo con oxígeno suplementario. Es importante realizar una valoración inicial de cuadro clínico y determinar el manejo ambulatorio, hospitalización o ingreso a unidad de cuidado intensivos.

Entre la terapia específica para COVID-19 se viene estudiando agentes orales antivirales, terapia con anticuerpos monoclonales, y remdesivir los más prometedores tratamientos en pacientes ambulatorios con sintomática, COVID-19 no severa (66,67)

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedad, La Organización Mundial de la Salud y el Instituto Nacional para la Excelencia en Salud y Atención (NICE) en el Reino Unido, y varios centros médicos académicos han emitido recomendaciones provisionales sobre el manejo ambulatorio de pacientes con COVID-19(68-72).

El manejo sintomático incluye antipiréticos y analgésicos para la fiebre, mialgias y cefaleas. Se ha recomendado el uso de acetaminofeno como agente antipirético u si se requiere medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) cuando sea necesario. A la fecha no ha sido respaldada la hipótesis de peores resultados de COVID-19 con el uso de AINES en comparación con acetaminofeno o sin uso de antipiréticos (73-75). La tos persistente que interfiere con el sueño o causa molestias puede controlarse con dextrometorfano de 100 a 200mg por vía oral tres veces al día según sea necesario.

Además, es importante la educación al paciente sobre la amplia variabilidad en el tiempo de la sintomatología. Estudios han reportado la recuperación de la mayoría de pacientes en dos semanas en quienes tienen enfermedad leve y en tres semanas aquellos con enfermedad grave (76). Sin embargo, esto puede estar modificado por factores como la edad, estado de salud, gravedad de la enfermedad, estado de vacunación (30,76).

3. FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS Y DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

3.1. HIPÓTESIS:

El presente estudio no admite hipótesis debido a que no se encuentra relación entre las variables planteadas.

3.2. DEFINICION DE VARIABLE

3.2.1. VARIABLE 1

✓ Mortalidad hospitalaria

La mortalidad hospitalaria es la defunción acaecida dentro del Hospital Regional Docente de Cajamarca que incluye los servicios de Emergencia, Hospitalización y la Unidad de Cuidado Intensivos.

3.2.2. VARIABLES 2

Características clínicas

Características epidemiológicas

3. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

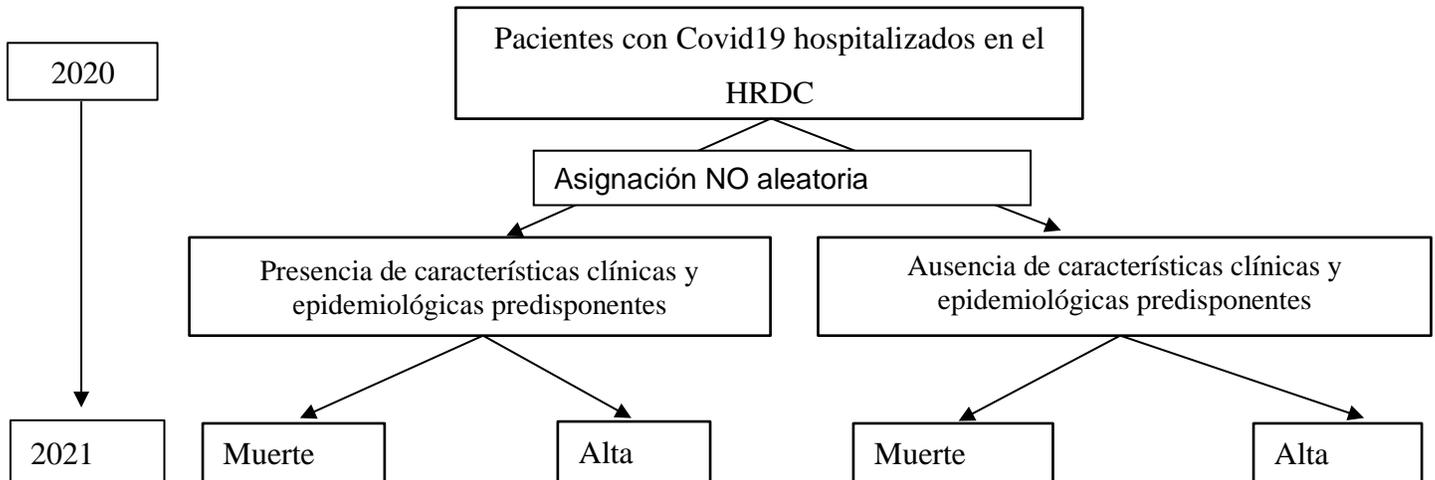
VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	VALORES
Edad	Número de años cumplidos	Años cumplidos registrado al ingreso al hospital	Cuantitativa	Ordinal	Edad en años
Sexo	Condición orgánica que distingue los varones de las mujeres	Sexo reportado en la historia clínica	Cualitativa	Nominal	Femenino
					Masculino
Dímero D	Fragmento de proteína producto de la disolución de coágulo sanguíneo	Valor de dímero d reportado en la historia clínica	Cuantitativa	Ordinal	Valor de dímero D en mcg/mL
Plaquetas	Fragmentos ovoideos del citoplasma que evitan la hemorragia y forman coágulos sanguíneos	Recuento de plaquetas	Cuantitativa	Ordinal	Conteo de plaquetas por mm ³
Leucocitos	Células sanguíneas ejecutoras de la respuesta inmunitaria	Número de leucocitos séricos registrado en historia clínica	Cuantitativa	Ordinal	Recuento de leucocitos en mm ³

PCR (proteína C reactiva)	Marcador inflamatorio, fe infección y de injuria tisular	Valor de proteína C reactiva sérica registrada en historia clínica	Cuantitativa	Ordinal	Valor en mg/dl
SatO2%	Porcentaje de hemoglobina que se liga al oxígeno sanguíneo	Valor de saturación de oxígeno al ingreso hospitalario	Cuantitativa	Ordinal	< 90%
					> 90%
Hipertensión arterial	Incremento de la presión arterial sobre el límite normal	Historia de hipertensión arterial reportado en historia clínica	Cualitativa	Nominal	Presencia
					Ausencia
Diabetes Mellitus tipo II	Alteración metabólica caracterizada por hiperglicemia en el contexto de resistencia a la insulina y falta relativa de insulina	Antecedente de diagnóstico de diabetes mellitus tipo II	Cualitativa	Nominal	Presencia
					Ausencia
Mortalidad	Número muertes ocurridas en una determinada población	Deceso ocurrido en durante la estancia en la emergencia, hospitalización o UCI	Cuantitativa	Ordinal	Número de pacientes fallecidos

4. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1. TIPO DE ESTUDIO.

Se realizará un estudio del tipo observacional, analítico con diseño de cohorte retrospectiva.



4.2. POBLACIÓN Y MUESTRA

4.2.1. Universo: Estará conformado por los pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 en el Hospital Regional Docente de Cajamarca entre junio 2020- junio 2021.

4.2.2. Muestra: La muestra incluirá a los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión establecido en el presente proyecto.

4.2.3. Criterios de selección

✓ **Criterios de Inclusión:**

- Grupo de expuestos: Pacientes hospitalizados por COVID-19 que presenten características clínicas y epidemiológicas que predispongan a mortalidad por COVID-19.
- Grupo de no expuestos: Pacientes hospitalizados por COVID-19 que no presentan características clínicas o epidemiológicas que predispongan a la mortalidad por COVID-19.

✓ **Criterios de exclusión**

- Pacientes pediátricos.
- Pacientes con diagnóstico presuntivo de COVID 19, sin prueba rápida o molecular positiva.
- Pacientes con diagnóstico de COVID 19 solo mediante técnicas de imagen.
- Pacientes que no cuenten con historia clínica completa
- Pacientes que firmaron su retiro del nosocomio en estudio

4.3. TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN, PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS.

▪ **Técnicas de Recolección de datos:**

La información de los datos clínicos y epidemiológicos serán recopilados de las historias clínicas de los pacientes con COVID-19 ingresados al Hospital Regional Docente de Cajamarca, se utilizará una ficha de recolección de datos estructurado en tres partes: factores sociodemográficos, factores clínicos, valores de laboratorio y resultado al final de la hospitalización (Anexo 01).

▪ **Análisis estadístico**

Los datos serán ordenados en una base de datos de Excel y serán procesados en el software STATA SE 16.1 Se comparará los pacientes que sobrevivieron y fallecieron durante su hospitalización. Las variables categóricas se reportarán mediante frecuencias y porcentajes, y las variables continuas mediante medianas y rango intercuartílico. Se utilizará las pruebas de chi cuadrado o la prueba U de Mann Whitney según la naturaleza de la variable. Para el análisis de supervivencia e calculará el cociente de riesgo o azar ratio (HR) con intervalos de confianza del 95% mediante la regresión de COX de riesgos proporcionales para determinar la asociación entre la mortalidad y los factores clínicos y epidemiológicos.

5. ASPECTOS ÉTICOS

El protocolo del presente estudio será presentado para aprobación por el Comité de Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Cajamarca.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. World Health Organization. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Situation Report 158. Geneve: World Health Organization; 2020. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situationreports/20200626-covid-19-sitrep-158.pdf?sfvrsn=1d1aae8a_2.
2. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report 1. Geneve: World Health Organization; 2020. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situationreports/20200121-sitrep-12019ncov.pdf?sfvrsn=20a99c10_4.
3. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. Alerta Epidemiológica N°1. MINSA; 2020. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/portal/docs/alertas/2020/AE015.pdf>.
4. World Health Organization. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Situation Report 45. Geneve: World Health Organization; 2020. Disponible en https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situationreports/20200305-sitrep-45-covid-19.pdf?sfvrsn=ed2ba78b_4.
5. Ministerio de Salud del Perú. COVID-19 Comunicado N° 147. MINSA. June 26, 2020. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/noticias/189091-minsa-casos-confirmados-por-coronaviruscovid>
6. Atkins J, Masoli J, Delgado J, Pilling L, Kuo C, Kuchel. Preexisting Comorbidities Predicting COVID-19 and Mortality in the UK Biobank Community Cohort. The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences. 2020;75(11):2224-30.

7. Grasselli G, Greco M, Zanella A, Albano G, Antonelli M, Bellani G. Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA internal medicine*. 2020;180(10):1345-55.
8. Kim L, Garg S, O'Halloran A, Whitaker M, Pham H, Anderson EJ. Risk Factors for Intensive Care Unit Admission and In-hospital Mortality Among Hospitalized Adults Identified through the US Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Associated Hospitalization Surveillance Network (COVID-NET). *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2021;72(9): e206-e14.
9. Lippi G, Wong J, Henry BM. Hypertension in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. *Polish archives of internal medicine*. 2020;130(4):304-9.
10. Parohan M, Yaghoubi S, Seraji A, Javanbakht MH, Sarraf P, Djalali M. 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: the official journal of*
11. Mejía F, Medina C, Cornejo E, Morello E, Vásquez S, Alave J, et al. Oxygen saturation as a predictor of mortality in hospitalized adult patients with COVID-19 in a public hospital in Lima, Peru. *PLoS One*. 2020;15(12): e0244171.
12. Munayco C, Tariq A, Rothenberg R, Soto-Cabezas G, Reyes MF, Valle A, et al. Early transmission dynamics of COVID-19 in a southern hemisphere setting: Lima-Peru: February 29th–March 30th, 2020. *Infectious Disease Modelling*. 2020;(5):338-45.

Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468042720300130?via%3Dihub>

13. Vences MA, Pareja-Ramos J, Otero P, Veramendi-Espinoza L, Vega-Villafana M, Mogollón-Lavi J. Factores asociados a mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19: cohorte prospectiva en un hospital de referencia nacional de Perú. *Medwave* 2021;21(6): e8231
14. Anyaypoma-Ocón W, Ñuflo Vásquez S, Bustamante-Chávez HC, Sedano-De la Cruz E, Zavaleta-Gavidia V, Angulo-Bazán Y. Factores asociados a letalidad por COVID-19 en un hospital de la región Cajamarca en Perú. *Rev. Peru Med. Exp. Salud Publica.* 2021;38(4):501- 11.
15. Phelan A, Katz R, Gostin L. The Novel Coronavirus Originating in Wuhan, China: Challenges for Global Health Governance. *JAMA.* January 2020.
16. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2020;41(2):145-51.
17. Cui J, Li F, Shi Z. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019;17(3):181–92.
18. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med.* 2020;382(12):1177-9.
19. Fisher KA, Tenforde MW, Feldstein LR, Lindsell CJ, Shapiro NI, Files DC. Community and Close Contact Exposures Associated with COVID-19 Among Symptomatic Adults ≥ 18 Years in 11 Outpatient Health Care Facilities - United States, July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Sep 11;69(36):1258-1264. Erratum in: *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(38):1380.

20. Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends Immunol.* 2020;41(12):1100-15.
21. Imai STK. Clinical characteristics of COVID-19 in 104 people with SARS-CoV-2 infection on the Diamond Princess cruise ship: a retrospective analysis. *Lancet Infect. Dis.* 2020; 20:1043–50.
22. Qin C. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin. Infect. Dis.* 2020; 71:762–68
23. Chen H. SARS-CoV-2 activates lung epithelia cell proinflammatory signaling and leads to immune dysregulation in COVID-19 patients by single-cell sequencing. *MedRxiv.* 2020 doi: 10.1101/2020.05.08.20096024. Published online May 13, 2020.
24. Nebreda-Mayoral T, Miguel-Gómez MA, March-Rosselló GA. Bacterial/fungal infection in hospitalized patients with COVID-19 in a tertiary hospital in the Community of Castilla y León. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed).* 2020; S0213-005X (20)30404-3. doi: 10.1016/j.eimc.2020.11.003
25. Varga Z. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020; 395:1417–1418.
26. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Groups at higher risk for severe illness. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/groups-at-higher-risk.html> (Accessed on April 09, 2020).
27. Muniyappa R, Gubbi S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020;318(5): E736-E741.

28. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020 May 22;369:m1985.
29. Pijls BG, Jolani S, Atherley A, Derckx RT, Dijkstra JIR, Franssen GHL, et al. Demographic risk factors for COVID-19 infection, severity, ICU admission and death: a meta-analysis of 59 studies. *BMJ Open*. 2021;11(1): e044640.
30. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020;94(1):91-5.
31. Malavazos AE, Corsi Romanelli MM, Bandera F, Iacobellis G. Targeting the Adipose Tissue in COVID-19. *Obesity*. 2020;28(7):1178-9.
32. Lighter J, Phillips M, Hochman S, Sterling S, Johnson D, Francois, et al. Obesity in Patients Younger Than 60 Years Is a Risk Factor for COVID-19 Hospital Admission. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):896-7
33. Tamara A, Tahapary DL. Obesity as a predictor for a poor prognosis of COVID-19: A systematic review. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):655-9
34. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020;180(7):934-43. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994. Erratum in: *JAMA Intern Med*. 2020 Jul 1;180(7):1031.

35. Wang K, Zuo P, Liu Y, Zhang M, Zhao X, Xie S, et al. Clinical and Laboratory Predictors of In-hospital Mortality in Patients With Coronavirus Disease-2019: A Cohort Study in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020 ;71(16):2079-88.
36. Yadaw AS, Li YC, Bose S, Iyengar R, Bunyavanich S, Pandey G. Clinical features of COVID-19 mortality: development and validation of a clinical prediction model. *Lancet Digit Health.* 2020;2(10): e516-e525.
37. Brandal LT, MacDonald E, Veneti L, Ravlo T, Lange H, Naseer U. Outbreak caused by the SARS-CoV-2 Omicron variant in Norway, November to December 2021. *Euro Surveill.* 2021;26(50).
38. Jansen L, Tegomoh B, Lange K, Showalter K, Figliomeni J, Abdalhamid B. Investigation of a SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Omicron) Variant Cluster - Nebraska, November-December 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70(5152):1782-84.
39. Myers L, Parodi S, Escobar G, Liu V. Characteristics of Hospitalized Adults With COVID-19 in an Integrated Health Care System in California. *JAMA.* April 2020. doi:10.1001/jama.2020.7202
40. Rodríguez A, Cardona J, Gutiérrez E, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2020; 34:101623.
41. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy.* 2020;75(7):1730-41.
42. Brandal LT, MacDonald E, Veneti L, Ravlo T, Lange H, Naseer U. Outbreak caused by the SARS-CoV-2 Omicron variant in Norway, November to December 2021. *Euro Surveill.* 2021;26(50).

43. Annweiler C, Sacco G, Salles N, Aquino JP, Gautier J. National French Survey of Coronavirus Disease (COVID-19) Symptoms in People Aged 70 and Over. *Clin Infect Dis*. 2021;72(3):490-4.
44. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(5): e212-e213.
45. Manalo IF, Smith MK, Cheeley J, Jacobs R. A dermatologic manifestation of COVID-19: Transient livedo reticularis. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(2):700.
46. Singh H, Kaur H, Singh K, Sen CK. Cutaneous Manifestations of COVID-19: A Systematic Review. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2021;10(2):51-80.
47. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5. Epub 2020 Jan 24. Erratum in: *Lancet*. 2020.
48. Tan CW, Tan JY, Wong WH, Cheong MA, Ng IM, Conceicao EP, Low JGH, Ng HJ, Lee LH. Características clínicas y de laboratorio de hipercoagulabilidad en COVID-19 y otras infecciones virales respiratorias entre adultos predominantemente jóvenes con pocas comorbilidades. *Sci Rep*. 2021;11(1): 1793
49. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020;46(5):846-8. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x. Epub 2020 Mar 3. Erratum in: *Intensive Care Med*. 2020 Apr 6.
50. Cohen PA, Hall LE, John JN, Rapoport AB. The Early Natural History of SARS-CoV-2 Infection: Clinical Observations From an Urban, Ambulatory COVID-19 Clinic. *Mayo Clin Proc*. 2020 Jun;95(6):1124-1126. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.04.010. Epub 2020 Apr 20.

51. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1966.
52. Pawloski KR, Kolod B, Khan RF, Midya V, Chen T, Oduwole A, et al. Factors Associated with SARS-CoV-2 Infection in Physician Trainees in New York City during the First COVID-19 Wave. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(10):5274.
53. Cao J, Tu WJ, Cheng W, Yu L, Liu YK, Hu X. Clinical Features and Short-term Outcomes of 102 Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020.;71(15):748-55.
54. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, Lee M. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA*. 2020;323(16):1612-14.
55. Avila J, Long B, Holladay D, Gottlieb M. Thrombotic complications of COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2021; 39:213-18
56. Moll M, Zon RL, Sylvester KW, Chen EC, Cheng V, Connell NT. VTE in ICU Patients With COVID-19. *Chest*. 2020 Nov;158(5):2130-5.
57. Meppiel E, Peiffer-Smadja N, Maury A, Bekri I, Delorme C, Desestret V, et al. Neurologic manifestations associated with COVID-19: a multicentre registry. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(3):458-66.
58. Musuuza JS, Watson L, Parmasad V, Putman-Buehler N, Christensen L, Safdar N. Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(5): e0251170.
59. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med*. 2020;382(24):2372-4.

60. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-20.
61. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH, Leung ST, Chin TW, Lo CSY. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology.* 2020;296(2): E72-E78.
62. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(4):425-34.
63. Khatami F, Saatchi M, Zadeh SST, Aghamir ZS, Shabestari AN, Reis LO, et al. A meta-analysis of accuracy and sensitivity of chest CT and RT-PCR in COVID-19 diagnosis. *Sci Rep.* 2020;10(1):22402.
64. Abrams ER, Rose G, Fields JM, Esener D. Point-of-Care Ultrasound in the Evaluation of COVID-19. *J Emerg Med.* 2020;59(3):403-8.
65. Peng QY, Wang XT, Zhang LN; Chinese Critical Care Ultrasound Study Group (CCUSG). Findings of lung ultrasonography of novel corona virus pneumonia during the 2019-2020 epidemic. *Intensive Care Med.* 2020;46(5):849-50.
66. Pfizer announces additional phase 2/3 study results confirming robust efficacy of novel covid-19 oral antiviral treatment candidate in reducing risk of hospitalization or death <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-announces-additional-phase-23-study-results> (Accessed on December 14, 2021).
67. Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization for molnupiravir <https://www.fda.gov/media/155054/download> (Accessed on December 28, 2021).

68. Chen P, Nirula A, Heller B, Gottlieb RL, Boscia J, Morris J, Huhn G. SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(3):229-37.
69. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R. REGEN-COV Antibody Combination and Outcomes in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;385(23): e81.
70. Centers for Disease Control and Prevention. Interim guidance for persons who may have 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) to prevent spread in homes and residential communities. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/guidance-prevent-spread.html#First_heading (Accessed on February 06, 2020).
71. Managing COVID-19 symptoms (including at the end of life) in the community: summary of NICE guidelines. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) in collaboration with NHS England and NHS Improvement. *BMJ.* 2020;369:m1461. Epub 2020 Apr 20.
72. University of California, San Francisco. UCSF Health COVID-19 ambulatory adult remote triage available at:
<https://infectioncontrol.ucsfmedicalcenter.org/sites/g/files/tkssra4681/f/Algorithm%20for%20Ambulatory%20Remote%20Triage%20for%20Patients%20with%20Respiratory%20Illness.pdf> (Accessed on April 10, 2020).
73. Wong AY, MacKenna B, Morton CE, Schultze A, Walker AJ, Bhaskaran K. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of death from COVID-19: an OpenSAFELY cohort analysis based on two cohorts. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(7):943-51

74. Drake TM, Fairfield CJ, Pius R, Knight SR, Norman L, Girvan M. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and outcomes of COVID-19 in the ISARIC Clinical Characterisation Protocol UK cohort: a matched, prospective cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2021;3(7): e498-e506.
75. Vaja R, Chan JSK, Ferreira P, Harky A, Rogers LJ, Gashaw HH et al. The COVID-19 ibuprofen controversy: A systematic review of NSAIDs in adult acute lower respiratory tract infections. *Br J Clin Pharmacol.* 2021;87(3):776-84.
76. Carfi A, Bernabei R, Landi F; Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA.* 2020;324(6):603-5
77. Lai CKC, Lam W. Laboratory testing for the diagnosis of COVID-19. *Biochem Biophys Res Commun.* 2021; 538:226-30.
78. Sule WF, Oluwayelu DO. Real-time RT-PCR for COVID-19 diagnosis: challenges and prospects. *Pan Afr Med J.* 2020;35(Suppl 2):121.
79. Albert E, Torres I, Bueno F, Huntley D, Molla E, Fernández-Fuentes MÁ, et al. Field evaluation of a rapid antigen test (Panbio™ COVID-19 Ag Rapid Test Device) for COVID-19 diagnosis in primary healthcare centres. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(3): 472.e7-472.e10.
80. Li Z, Yi Y, Luo X, et al. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *J Med Virol.* 2020;92(9):1518-24.
81. Zhang ZL, Hou YL, Li DT, Li FZ. Diagnostic efficacy of anti-SARS-CoV-2 IgG/IgM test for COVID-19: A meta-analysis. *J Med Virol.* 2021;93(1):366-74.
82. Song KH, Kim DM, Lee H, et al. Dynamics of viral load and anti-SARS-CoV-2 antibodies in patients with positive RT-PCR results after recovery from COVID-19. *Korean J Intern Med.* 2021;36(1):11-4

83. Kawasaki H, Takegoshi Y, Kaneda M, Ueno A, Miyajima Y, Kawago K, Fukui Y, et al. Transmissibility of COVID-19 depends on the viral load around onset in adult and symptomatic patients. *PLoS One*. 2020;15(12): e0243597.
84. Gobierno Regional de Cajamarca. Sala Situacional Covid-19. Cajamarca: Dirección Regional de Salud: 2022 [Consultado 15 Ene 2022]. Disponible en: <http://sir.diresacajamarca.gob.pe/covid/>
85. Aguadero IS, Casajús AE, Ferradas FM, Rouilleault AI, Nuin AP, Villoslada JP, et al. Hallazgos en la tomografía computarizada de tórax en las fases evolutivas de la infección por SARS-CoV-2. *Radiology*. 2021;63(3):218–27.
86. Chen M, Qin R, Jiang M, Yang Z, Wen W, Li J. Clinical applications of detecting IgG, IgM or IgA antibody for the diagnosis of COVID-19: A meta-analysis and systematic review. *Int J Infect Dis*. 2021;104: 415-22.
87. Yüce M, Filiztekin E, Özkaya KG. COVID-19 diagnosis -A review of current methods. *Biosens Bioelectron*. 2021; 172: 112752.
88. Yang Y, Yang M, Shen C, Wang F, Yuan J, Li J, et al. Evaluating the accuracy of different respiratory specimens in the laboratory diagnosis and monitoring the viral shedding of 2019-nCoV infections. *The innovation*. 2020; 1(3): 1-6.

7. ANEXOS

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Factores clínicos y epidemiológicos asociados a la mortalidad por Covid-19 en el Hospital Regional Docente de Cajamarca, junio 2020-junio 2021.

NOMBRES Y APELLIDOS: _____ **N° HCL :** _____

Aspectos sociodemográficos

Edad: _____ Sexo: Femenino () Masculino ()

Procedencia: _____

Ocupación: _____

Grado de instrucción: Sin instrucción () Primaria () Secundaria () Superior ()

Peso (Kg): _____ Talla(cm): _____

Factores de riesgo:

Cardiovasculares (HTA, DM2)	Enfermedad renal
Enfermedad crónica neurológica o neuromuscular	Enfermedad Pulmonar crónica
Enfermedad hepática	Cáncer
Inmunodeficiencia	

Diagnóstico:

Prueba rápida () IgM () IgG () Ambas () RT-PCR () Prueba antigénica Imagenológico () Cual : _____

Triaje

Frecuencia respiratoria: ____ SatO2 (sin oxígeno) : _____ SaO2 (con oxígeno)__(litros/min de Oxígeno)

Frecuencia cardíaca: ____l pm Presión Arterial: _____mmHg T° corporal: °C

Características clínicas al ingreso:

Síntomas

Tos	Dolor de garganta
Fiebre/escalofríos	Pérdida de la sensación del gusto
Congestión nasal	Dolor torácico
Malestar general	Diarrea
Pérdida de la sensación de olfato	Nausea/vómitos

Signos

Aleteo nasal	Estertores/crépitos pulmonares
Polipnea	Convulsión
Cianosis	
Tiraje costal	
Uso de musculatura accesoria	

LABORATORIO:

HEMOGRAMA		BIOQUÍMICA			
Hemoglobina		Glucosa		AST	
Leucocitos		Urea		ALT	
Abastionados		Creatinina		Triglicéridos	
Segmentados		PCR		TP	
Linfocitos		PCT		TTPA	
Eosinófilos		Dímero D		Troponina I	
Basófilos		Ferritina		PaFi	
Monocitos		LDH			
Plaquetas		Fibrinógeno			

HOSPITALIZACIÓN

Fecha ingreso: _____ Fecha de salida: _____

Tratamiento recibido:

Antibiótico		Cuál:	
Antiparasitario		Cuál:	
Corticoide		Cuál:	
Anticoagulante		Cuál:	
Broncodilatadores		Cuál:	
Mucolíticos		Cuál:	

Ingreso a UCI: Sí () No ()

Complicaciones durante la hospitalización: _____

Complicación neurológica		Infección dermatológica	
Shock séptico/sepsis		Complicación cardiovascular	
Complicación pulmonar		Trastorno psiquiátrico	
Complicación hematológica		Complicación digestiva	
Complicación renal		Paro cardíaco	

Desenlace:

Fallecido: () Fecha: _____

Alta () Fecha: _____